

УДК 615.71/617.94

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ДЕРИНАТ В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ

Громов М.И., Пивоварова Л.П.

*ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург,
e-mail: gromov@emergency.spb.ru*

Проведено проспективное рандомизированное исследование иммуномодулятора деринат при лечении хирургических больных. 30 последовательно оказавшихся в реанимации больных с тяжелым сепсисом случайным образом были разбиты на контрольную группу 1 (15 чел.) с традиционным лечением сепсиса и опытную группу 2 (15 чел.) с дополнительным введением дерината. В обеих группах исходные показатели тяжести состояния по SAPS ($7,5 \pm 0,6$ и $7,0 \pm 1,2$) и регистрации бактериемии 47 и 40% были сходными. Деринат вводили внутримышечно в количестве 75 мг в первый день тяжелого сепсиса. Действие препарата оценивали в течение 1 недели. Результаты лечения оценивали путем традиционного сравнения госпитальной летальности в каждой из групп. Кроме того внутри групп у каждого больного сравнивали прогностическую и реальную длительность нахождения в реанимации. Прогноз рассчитывали в первый день пребывания больного в реанимации по формуле индивидуального прогнозирования \pm ИП. Введение дерината при тяжелом сепсисе способствовало активации показателей исходно сниженного клеточного иммунитета. Максимум действия дерината приходился на 3–4 сутки после введения. При сравнении прогностической и реальной длительности пребывания в реанимации в опытной группе улучшение результата лечения достигнуто у 13 из 15 больных ($p < 0,02$), в то время как в контрольной группе количество улучшений и ухудшений не различались (8 и 7 соответственно). Госпитальная летальность в опытной группе составила 33% и оказалась меньшей, чем прогностическая летальность в этой же группе (44%), а также меньше, чем госпитальная летальность в контрольной группе (53%; $p > 0,05$, $\lambda_2 = 1,2$).

Ключевые слова: тяжелый сепсис, прогнозирование исхода, иммуномодуляторы, репарация

USE OF IMMUNOMODULATOR DERINAT IN TREATMENT OF SURGICAL PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS

Gromov M.I., Pivovarova L.P.

*Saint-Petersburg Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg,
e-mail: gromov@emergency.spb.ru*

The immunomodulating effects of Derinat were studied in patients with severe sepsis. The patients of control group (15 pers.) and study group (15 pers., each get once additional i.m. injection of 75 mg Derinat on first day stay in ICU with severe sepsis) had no difference on SAPS score ($7,5 \pm 0,6$ and $7,0 \pm 1,2$ respectively) and on positive bacteremia (47 and 40% respectively). An additional objective method of studying effectiveness of Derinat was evaluated with individual prognostic formula \pm -IP, which base on 22 clinical and laboratory criterions. Prognostic outcome (duration of stay in ICU) to each patient in both groups was compared with the real one. The immunomodulating effect Derinat was shown to activate of the initially reduced cells immunity. The maximum effect of the drug was observed within 3-4 days. On study group the improvement of the real outcome as compared to the prognostic one points were in 13 patients from 15 ($p < 0,02$, significant) thus on control group the improvement and the deterioration were close (8 and 7) respectively. Hospital mortality on study group (33%) were less than predicted with \pm IP (44%) and less than on control group (53%, $p > 0,05$, $\lambda_2 = 1,2$, no significant).

Keywords: severe sepsis, immunotherapy, prognostic outcome, reparation

Сепсис – это одно из наиболее тяжелых осложнений, возникающих у пациентов после травмы или хирургических вмешательств. Развитие сепсиса происходит на фоне сниженной иммунной реактивности и нарушенного гемопоэза.

Общий дефицит пластического материала, отмечаемый в катаболической фазе сепсиса, существенно влияет на количественные и качественные характеристики состояния гемопоэза и иммунной реактивности, которые являются взаимозависимыми. Одним из возможных аспектов септического истощения является недостаток материала для синтеза ДНК. В отличие от лекарств, действующим началом которых являются мономерные нуклеотиды и их производные (метилюрацил, пентоксил,

рибоксин и др.), полимерные фрагменты дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) могут избирательно поступать посредством эндоцитоза в ядра делящихся клеток, где происходит интенсивный синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты [1].

Цель настоящего исследования состояла в изучении основных направлений иммуномодулирующего и репаративного действия лекарственного препарата деринат и эффективности его применения в составе комплексного лечения хирургических больных с тяжелым сепсисом.

Материал и методы исследования

В исследование включены 30 хирургических пациентов, в ходе лечения которых был диагностирован тяжелый сепсис. Диагноз «тяжелого сепсиса» констатировали при наличии двух или более признаков

системного воспалительного ответа в сочетании с полиорганной недостаточностью инфекционного генеза (гипоксия, олигурия, нарушение уровня сознания, гипотензия, коагулопатия) [5]. Критериями исключения были: возраст пациентов менее 18 и более 75 лет, наличие злокачественных новообразований, а также анемия, требующая трансфузии донорских эритроцитов.

Методом случайной выборки (четная или нечетная последняя цифра номера истории болезни) вся совокупность пациентов была разбита на 2 группы, 1-я группа (15 чел.), лечение которых проводилось по общепринятым стандартам [6], и 2-я группа (15 чел.), где в дополнение к общепринятым методам лечения вводился препарат деринат. Положительные результаты посева крови были зарегистрированы в 1-й группе у 7 человек (47%), во 2-й группе у 6 человек (40%).

Препарат Деринат® (ЗАО «ФП «Техномедсервис», Москва, Россия) представляет собой совокупность полимерных фрагментов нативной ДНК с молекулярной массой от 270 до 400 тысяч дальтон, получаемой из молок осетровых рыб.

Всем больным 2-й группы в течение первых суток с момента установления диагноза тяжелого сепсиса вводился деринат внутримышечно в количестве 75 мг (5 мл 1,5% раствора). Действие препарата оценивали в течение недели, а эффективность проводимого лечения определяли по длительности пребывания в отделении хирургической реанимации и итоговой летальности в стационаре.

Анализ состояния больных производили с учетом стандартных клинических, гематологических

$$\begin{aligned} 1/ИП = & -1,45 - 0,00046 \cdot АД - 0,00052 \cdot ЧД - 0,016 \cdot Бил - 0,0174 \cdot СМ + 0,0055 \cdot Ди + \\ & + 0,03 \cdot Ком - 0,00017 \cdot Кр - 0,1054 \cdot Лей + 0,0156 \cdot Лим + 0,0639 \cdot Мон - 0,0071 \cdot Моч + \\ & + 0,0097 \cdot Нат - 0,0022 \cdot Осм + 0,1403 \cdot Пал + 0,001 \cdot Пульс + 0,1307 \cdot Сег + + 0,005 \cdot ОБ - \\ & - 0,00187 \cdot Воз + 0,0019 \cdot Глю + 0,009 \cdot Ка - 0,0442 \cdot Темп + 0,00076 \cdot Гем, \end{aligned}$$

где итоговый ИП (индивидуальный прогноз) определялся в виде количества дней, которые больной проведет в отделении реанимации (со знаком «плюс», если больной должен выжить или со знаком «минус», если больной должен умереть); АД – систолическое артериальное давление крови, мм рт. ст.; ЧД – частота дыхания/мин; Бил – билирубин сыворотки, мкмоль/л; СМ – уровень средних молекул, усл.ед.опт.пл.; Ди – диурез, л/сут; Ком – шкала ком Глазго, баллы; Кр – креатинин сыворотки, мкмоль/л; Лей – лейкоциты крови · 10⁹/л; Лим – лимфоциты крови, %; Мон – моноциты крови · 10⁹/л; Моч – мочевина сыворотки, ммоль/л; Нат – натрий сыворотки, моль/л; Осм – осмолярность сыворотки, мосм/л; Пал – палочкоядерные нейтрофилы · 10⁹/л; Пульс – частота сердечных сокращений/мин; Сег – сегментоядерные нейтрофилы · 10⁹/л; ОБ – общий белок сыворотки, г/л; Воз – возраст, годы; Глю – глюкоза крови, ммоль/л; Ка – калий сыворотки, ммоль/л; Темп – модуль отклонения температуры тела от 36,6 гр.С; Гем – уровень гемоглобина крови, г/л. При проведении искусственной вентиляции легких используется ЧД = 30.

Данное уравнение было получено на основе многофакторного регрессионного анализа [4] 22 наиболее информативных параметров, определяемых у каждого пациента, находящегося в реанимационном отделении. При использовании этой формулы в качестве инструмента оценки тяжести и исхода тяжелого сепсиса была выявлена высокая корреляция при сопоставлении реального количества дней пребывания

(в том числе ЛИИ – лейкоцитарного индекса интоксикации) и биохимических показателей. Общую тяжесть состояния пациентов определяли по шкале SAPS [7], согласно которой высчитывали сумму баллов 13 основных клинических и лабораторных показателей, определяемых по степени отклонения значений от нормальных величин. Иммунологические исследования крови включали определение содержания в крови зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺), естественных киллеров (CD16⁺), активированных лимфоцитов (CD25⁺), В-лимфоцитов (CD20⁺) с помощью моноклональных антител («Диагностех», Москва). Также оценивали реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) как интегральный показатель состояния клеточного иммунитета, концентрации иммуноглобулинов классов А, G, М и уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в качестве тестов, определяющих активность гуморального иммунитета, и факторы неспецифической резистентности иммунитета: спонтанную миграцию лейкоцитов (СМЛ), реакцию торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ), хемилуминесценцию цельной крови спонтанную и индуцированную липополисахаридом, популяцию полиморфноядерных лейкоцитов, содержащих лизосомальные катионные белки (ЛКТ-тест), фагоцитарную активность клеток в течение 30 и 60 минут.

Индивидуальный прогноз (±ИП) для каждого пациента рассчитывался в первые сутки пребывания в отделении хирургической реанимации по формуле:

в реанимации с учетом исхода (±) и прогнозируемого количества, также с учетом исхода (R_{мн} = 0,9; p < 0,01). По критерию только «выжил-погиб» (±) ИП обеспечивала совпадение исходов в 93% случаев [2].

С помощью этой прогностической формулы, учитывающей индивидуальную тяжесть каждого пациента в первый день нахождения в реанимации с диагнозом тяжелый сепсис, оценивались результаты лечения больных в обеих группах путем сравнения прогностического и реального исходов [3].

Положительным итогом при сравнении реального исхода с прогностическим является увеличение отрицательного числа (то есть числа дней, проведенных больным в реанимации до смерти, удлинение жизни); уменьшение положительного числа (то есть числа дней, проведенных больным в реанимации до перевода в хирургическое отделение, укорочение времени тяжелого состояния); изменение знака с отрицательного – должен умереть – на положительный – выжил, истинное изменение летальности. Противоположные виды сравнений следует расценивать в качестве отрицательного итога лечения больных.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным, исходная тяжесть больных с сепсисом в контрольной (7,5 ± 0,6) балла и опытной (7,0 ± 1,2) балла группах была практически одинаковой.

Наблюдение за клиническими показателями в динамике свидетельствовало о благоприятном воздействии дерината на уровень интоксикационной энцефалопатии, оцениваемый по шкале ком Глазго. В опытной группе он не снижается на 3–4 сутки наблюдения в отличие от контрольной группы. Это различие становится еще более значимым и статистически достоверным к 5–7 суткам наблюдения. Также к 5–7 дню наблюдения отмечалось статистически достоверное улучшение общего состояния больных, оцениваемого по шкале SAPS в опытной группе по сравнению с анало-

гичным сроком наблюдения в контрольной группе. Остальные клинические показатели не претерпевали существенных изменений.

При анализе гематологических и биохимических данных (табл. 1) был выявлен эритропоэтический эффект дерината. Гематокрит увеличивался на 17% к 5–7 суткам после введения препарата. Подсчет количества эритроцитов подтвердил стимуляцию эритропоэза, причем достоверное увеличение числа эритроцитов по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в чуть большей степени к 3–4 дню наблюдения (на 15%), чем к 5–7 дню (на 12%).

Таблица 1

Динамика гематологических и биохимических показателей крови в процессе лечения больных тяжелым сепсисом

Показатели M ± m	Момент исследования						
	Первые сутки тяжелого сепсиса		След. сутки после иммунотерапии	Через 3–4 суток		Через 5–7 суток	
	Группа 1	Группа 2	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Эритроциты · 10 ⁹ /л	3,0 ± 0,1 (15)	2,6*** ± 0,2** (15)	2,5 ± 0,2 (15)	2,9 ± 0,1 (15)	3,0*** ± 0,2 (15)	3,0 ± 0,1 (14)	2,9** ± 0,3 (14)
Гемоглобин, г/л	97 ± 4 _“_	82 ± 9 _“_	89 ± 6 _“_	94 ± 4 _“_	87 ± 5 _“_	95 ± 4 _“_	90 ± 10 _“_
Гематокрит, л/л	0,28 ± 0,02 _“_	0,24** ± 0,02 _“_	0,25 ± 0,02 _“_	0,28 ± 0,03 _“_	0,27 ± 0,02 _“_	0,28 ± 0,01 _“_	0,28** ± 0,02 _“_
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,8 _“_	5,0 ± 0,4 _“_	4,4 ± 0,5 _“_	6,6 ± 0,9 _“_	5,2 ± 0,7 _“_	7,0 ± 1,3 _“_	4,9 ± 0,6 _“_
Амилаза, мг·с/л	5,9 ± 0,6 _“_	6,6 ± 0,7 _“_	6,7 ± 1,0 _“_	5,4 ± 0,5 _“_	5,8 ± 0,9 _“_	5,6 ± 0,8 _“_	6,0 ± 0,6 _“_
Билирубин мкмоль/л	21 ± 5 _“_	10 ± 1 _“_	14 ± 5 _“_	18 ± 2 _“_	9 ± 1 _“_	22 ± 5 _“_	9 ± 1 _“_
Креатинин, мкмоль/л	136 ± 12 _“_	130 ± 22 _“_	112 ± 25 _“_	153 ± 17 _“_	108 ± 28 _“_	166 ± 21 _“_	130 ± 31 _“_
Мочевина, ммоль/л	9,9 ± 1,5 _“_	8,8 ± 1,8 _“_	6,8 ± 1,1 _“_	10,7 ± 1,5 _“_	6,2 ± 1,1 _“_	13,2# ± 2,4 _“_	6,2# ± 1,0 _“_
Общий белок, г/л	59 ± 2 _“_	64 ± 3 _“_	61 ± 4 _“_	61 ± 2 _“_	64 ± 2 _“_	62 ± 2 _“_	67 ± 3 _“_
МСМ, ед.опт.пл.	0,48 ± 0,04 _“_	0,55 ± 0,08 _“_	0,59* ± 0,08 _“_	0,59 ± 0,07 _“_	0,57 ± 0,08 _“_	0,57 ± 0,05 _“_	0,44* ± 0,05 _“_
Калий, ммоль/л	4,2 ± 0,2 _“_	4,0 ± 0,2 _“_	3,5 ± 0,3 _“_	3,8 ± 0,1 _“_	3,8 ± 0,2 _“_	4,0 ± 0,2 _“_	3,8 ± 0,2 _“_
Натрий, ммоль/л	139 ± 1 _“_	139 ± 1 _“_	138 ± 2 _“_	138 ± 1 _“_	137 ± 1 _“_	141 ± 2 _“_	137 ± 2 _“_
Фибриноген, г/л	5,7 ± 0,5 (13)	6,8 ± 0,9 (12)	5,7 ± 0,7 (12)	5,7 ± 1,4 (13)	6,1 ± 0,5 (12)	5,1 ± 0,9 (12)	6,2 ± 1,0 (10)
Протромбиновый индекс, %	68 ± 3 _“_	70* ± 3 _“_	65 ± 3 _“_	71 ± 6 _“_	67 ± 4 _“_	60 ± 5 _“_	63* ± 2 _“_

Примечания :

* $p < 0,05$ методом парных сравнений;

** – $p < 0,05$ по методу критерия знаков;

*** – $p < 0,05$ по методу критерия знаков;

– $p < 0,05$ по Т-критерию Стьюдента, в скобках – количество измерений;

“ – количество измерений идентично вышеуказанному в колонке.

Уменьшение концентрации мочевины и уровня средних молекул отражает снижение процессов катаболизма, что вкупе с улучшением клинического состояния больных можно рассматривать как проявление положительного эффекта дерината, свидетельствующего об уменьшении уровня интоксикации к 5–7 дню наблюдения.

Динамика показателей свертывающей системы крови и в контрольной, и в опытной группе была однотипной и направленной в сторону умеренного уменьшения коагуляционного потенциала.

Динамика состояния иммунной системы больных сепсисом в течение недели пребывания в хирургической реанимации представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика состояния иммунной системы у больных тяжелым сепсисом

Показатели, М ± m	Момент исследования						
	Первые сутки тяжелого сепсиса		След. сутки после иммуно-терапии	Через 3–4 суток		Через 5–7 суток	
	Группа 1	Группа 2	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
1	2	3	4	5	6	7	8
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	11,9 ± 2,9 (15)	11,3* ± 1,9 (15)	14,4** ± 1,3 (15)	8,1 ± 2,5 (15)	9,4 ± 1,3 (15)	7,3 ± 2,8 (14)	8,8** ± 1,0* (14)
Палочкояд. нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	1,61 ± 0,54 _ _ _	1,88 ± 1,08 _ _ _	0,98 ± 0,34 _ _ _	1,24 ± 0,47 _ _ _	0,70 ± 0,28 _ _ _	0,85 ± 1,02 _ _ _	0,57 ± 0,19 _ _ _
Сегментояд. нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	8,2 ± 2,3 _ _ _	7,5* ± 1,6 _ _ _	9,7** ± 1,5 _ _ _	6,4 ± 2,3 _ _ _	7,0 ± 1,6 _ _ _	4,0 ± 2,4 _ _ _	4,4* ± 0,6** _ _ _
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	1,24 ± 0,37 _ _ _	0,97* ± 0,21 _ _ _	1,19 ± 0,22 _ _ _	1,16 ± 0,22 _ _ _	1,39* ± 0,17 _ _ _	1,02 ± 0,25 _ _ _	1,26 ± 0,22 _ _ _
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,52 ± 0,08 _ _ _	0,43 ± 0,13 _ _ _	0,40 ± 0,08 _ _ _	0,38 ± 0,14 _ _ _	0,39 ± 0,10 _ _ _	0,32 ± 0,30 _ _ _	0,37 ± 0,06 _ _ _
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л	0,10 ± 0,04 _ _ _	0,14 ± 0,09 _ _ _	0,12 ± 0,07 _ _ _	0,02 ± 0,02 _ _ _	0,05 ± 0,03 _ _ _	0,02 ± 0,05 _ _ _	0,09 ± 0,03 _ _ _
ЛИИ	6,0 ± 1,0 _ _ _	8,7* ± 2,6 _ _ _	6,1 ± 1,4 _ _ _	5,3 ± 0,8 _ _ _	6,2 ± 3,4 _ _ _	7,0 ± 2,2 _ _ _	3,8* ± 0,9 _ _ _
CD3 ⁺ ·10 ⁹ /л	0,33 ± 0,12 (10)	0,23 ± 0,05 (11)	0,27 ± 0,06 (8)	0,31 ± 0,08 (10)	0,29 ± 0,05 (10)	0,24 ± 0,05 (10)	0,31 ± 0,06 (11)
CD4 ⁺ ·10 ⁹ /л	0,22 ± 0,06 _ _ _	0,20 ± 0,04 (12)	0,23 ± 0,05 (9)	0,14# ± 0,02 _ _ _	0,27# ± 0,04 _ _ _	0,18 ± 0,03 _ _ _	0,28 ± 0,06 _ _ _
CD8 ⁺ ·10 ⁹ /л	0,30 ± 0,13 _ _ _	0,21 ± 0,06 _ _ _	0,24 ± 0,08 _ _ _	0,18 ± 0,09 _ _ _	0,29 ± 0,05 _ _ _	0,22 ± 0,07 _ _ _	0,27 ± 0,07 _ _ _
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ·10 ⁹ /л	1,0 ± 0,12 _ _ _	1,23 ± 0,26 _ _ _	1,09 ± 0,09 _ _ _	1,15 ± 0,13 _ _ _	0,93 ± 0,10 _ _ _	1,03 ± 0,11 (10)	1,18 ± 0,11 _ _ _
CD16 ⁺ ·10 ⁹ /л	0,25 ± 0,11 _ _ _	0,21 ± 0,05 _ _ _	0,22 ± 0,04 _ _ _	0,20 ± 0,08 _ _ _	0,20 ± 0,03 _ _ _	0,18 ± 0,06 (10)	0,22 ± 0,03 _ _ _
CD20 ⁺ ·10 ⁹ /л	0,16 ± 0,03 _ _ _	0,16 ± 0,04 (11)	0,22 ± 0,06 (9)	0,12 ± 0,03 _ _ _	0,22# ± 0,03 (10)	0,12 ± 0,03 (10)	0,19 ± 0,04 (11)
CD25 ⁺ ·10 ⁹ /л	0,08 ± 0,02 (9)	0,12 ± 0,04 (11)	0,18 ± 0,08 (8)	0,10 ± 0,03 (9)	0,12 ± 0,02 (9)	0,08 ± 0,03 (9)	0,13 ± 0,02 (11)
Ig A, г/л	1,8 ± 0,1 _ _ _	1,6 ± 0,3 (9)	1,7 ± 0,3 (9)	1,8 ± 0,3 _ _ _	1,7 ± 0,2 (9)	1,8 ± 0,3 _ _ _	1,9 ± 0,3 (9)
Ig M, г/л	1,6 ± 0,4 _ _ _	1,8 ± 0,4 _ _ _	2,2 ± 0,5 _ _ _	1,7 ± 0,4 _ _ _	2,1 ± 0,5 _ _ _	1,6 ± 0,4 _ _ _	1,4 ± 0,3 _ _ _
Ig G, г/л	9,3 ± 0,8 _ _ _	9,4 ± 1,0 _ _ _	11,0 ± 1,3 _ _ _	9,3 ± 1,0 _ _ _	9,2 ± 1,1 _ _ _	9,5 ± 1,0 _ _ _	8,9 ± 0,8 _ _ _
СМЛ, ед. микр.	41 ± 15 _ _ _	57 ± 17 (13)	130 ± 40 _ _ _	45 ± 18 _ _ _	69 ± 19 (10)	31 ± 16 _ _ _	71 ± 23 (13)
PTМЛ, %	19 ± 8 _ _ _	35 ± 10 _ _ _	50 ± 11 _ _ _	22 ± 9 _ _ _	45 ± 10 _ _ _	17 ± 8 _ _ _	26 ± 7 _ _ _
ЦИК, усл.ед.опт.пл.	0,03 ± 0,01 _ _ _	0,05** ± 0,02* (9)	0,05 ± 0,03 _ _ _	0,05 ± 0,03 _ _ _	0,18** ± 0,06 _ _ _	0,05# ± 0,02 _ _ _	0,23* ± 0,08 (11)
Люминометрия, мВ:							
– пик спонтанный,	1,7 ± 0,04 _ _ _	1,1 ± 0,2 (13)	1,3 ± 0,3 (9)	1,7 ± 0,4 _ _ _	1,6 ± 0,3 _ _ _	1,2 ± 0,3 _ _ _	1,1 ± 0,2 (13)
– пик индуцированный	1,9 ± 0,4 _ _ _	2,1 ± 0,4 _ _ _	2,0 ± 0,4 _ _ _	2,0 ± 0,6 _ _ _	4,0 ± 1,1 _ _ _	2,2 ± 0,7 _ _ _	1,7 ± 0,3 _ _ _
– сумма спонтанная	6,0 ± 1,0 _ _ _	5,3 ± 0,7 _ _ _	6,1 ± 0,8 _ _ _	6,2 ± 1,0 _ _ _	6,6 ± 1,1 _ _ _	6,1 ± 0,9 _ _ _	5,1 ± 0,9 _ _ _
– сумма индуцированная	8,3 ± 1,3 _ _ _	8,1 ± 1,5 _ _ _	8,8 ± 1,5 _ _ _	8,8 ± 1,5 _ _ _	16,7 ± 5,1 _ _ _	10,1 ± 2,7 _ _ _	7,8 ± 1,5 _ _ _

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
ЛКТ, %	1,8 ± 0,9 _“_	1,4* ± 0,6 (12)	3,4 ± 1,7 (9)	1,5 ± 0,8 _“_	1,9 ± 0,9 (9)	1,4# ± 0,6 _“_	3,5## ± 0,7 _“_
Фагоцитарный индекс 30, %	52 ± 9 _“_	70 ± 6 _“_	65 ± 8 (8)	56 ± 7 _“_	67 ± 7 (10)	70 ± 6 _“_	73 ± 6 (13)
Фагоцитарное число 30	5,0 ± 0,6 _“_	5,7 ± 0,5 _“_	5,6 ± 0,7 _“_	5,2 ± 0,06 _“_	4,7 ± 0,6 _“_	6,0 ± 0,5 _“_	5,1 ± 0,4 _“_
Фагоцитарный индекс 60, %	55 ± 8 _“_	71 ± 6 _“_	65 ± 7 _“_	58 ± 8 _“_	70 ± 7 _“_	71 ± 6 _“_	72 ± 6 _“_
Фагоцитарное число 60	4,6 ± 0,6 _“_	5,8 ± 0,5 _“_	5,7 ± 0,6 _“_	4,9 ± 1,2 _“_	5,1 ± 0,7 _“_	6,0 ± 0,4 _“_	5,4 ± 0,4 _“_

Примечания:

* $p < 0,05$ методом парных сравнений;

** – $p < 0,05$ по методу критерия знаков;

*** – $p < 0,05$ по методу критерия знаков;

– $p < 0,05$ по Т-критерию Стьюдента, в скобках – количество измерений;

“ – количество измерений идентично вышеуказанному в колонке.

Анализируя данные табл. 2, можно выявить широкий спектр иммунорегуляторного действия дерината. Через 5–7 дней после введения препарата отмечалось двукратное уменьшение количества лейкоцитов крови за счет гранулоцитного звена (в основном за счет пула сегментоядерных нейтрофилов). В отношении лимфоцитов наблюдалась противоположная тенденция. На 3–4 сутки после введения дерината отмечен рост числа лимфоцитов крови на 43% от исходного уровня.

Выявленная перестройка иммунных сил наиболее четко отразилась в динамике ЛИИ. Более чем двукратное уменьшение этого показателя на 5–7 сутки по сравнению с исходным уровнем свидетельствовала о перераспределении иммунного ответа организма в сторону агранулоцитного (конкретно – лимфоидного ростка) звена лейкоцитов.

Уменьшение общего числа лейкоцитов в процессе лечения больных деринатом сопровождалось повышением их микробоцидной активности. На 5–7 сутки после введения дерината отмечалась 2,5-кратная активация системы катионных белков при оценке по данным ЛКТ. Достигнутый уровень активации достоверно различался как по сравнению с исходными показателями в опытной группе, так и с показателями этого срока наблюдения в контрольной группе.

Введение дерината способствовало стимуляции антигенсвязывающей активности иммунной системы. Отмечалось более чем трехкратное повышение уровня ЦИК, начиная с 3–4 дня после введения препарата. Следует обратить внимание на факт отсутствия повышения уровня ЦИК на следующие сутки после введения препарата, что позволило отвергнуть предположение о возможности дерината исходно выступать в качестве антигена, способного блокировать детоксикационный потенциал иммунной системы.

Стимулирующий эффект дерината проявляется и по отношению к В-звену лимфоцитов. На 3–4 сутки после введения препарата отмечался рост числа В-лимфоцитов на 38% по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе к этому сроку наблюдения отмечалось снижение количества В-лимфоцитов на 25% по сравнению с исходным уровнем. Количественная разница В-лимфоцитов в двух группах на 3–4 день наблюдения была статистически достоверна.

В отношении зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺) и Т-цитотоксических клеток (CD8⁺) отмечено прогрессивное увеличение их количества в опытной группе, не достигающее, однако, достоверных различий по сравнению с исходными уровнями клеток. При анализе этих показателей с данными контрольной группы был выявлен активирующий Т-хелперы эффект дерината на 3–4 день наблюдения, когда увеличение их количества в опытной группе (на 35% по сравнению с исходным уровнем) достигало достоверных различий по сравнению с уменьшением их числа к этому сроку (на 36% по сравнению с исходным уровнем) в контрольной группе.

При изучении уровня бактерицидной активности фагоцитов, оцениваемой по степени люминометрической активности крови, а также их миграционной и фагоцитарной активности существенных изменений этих показателей в течение недели после введения препарата выявить не удалось. Уровни иммуноглобулинов крови также не претерпевали существенных изменений.

Оценка результатов лечения больных деринатом проводилась посредством использования формулы индивидуального прогнозирования (±ИП). Сравнительные данные прогностических и реальных результатов длительности пребывания больных в хирургической реанимации представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнение прогностических и реальных исходов больных сепсисом в контрольной (1) и опытной (2) группах с помощью шкалы индивидуального прогнозирования ИП

Группа 1				Группа 2			
Больной	Исход		Улучшение исхода (+), ухудшение исхода (-)	Больной	Исход		Улучшение исхода(+),* ухудшение исхода (-)*
	прогностический	реальный			прогностический	реальный	
1	55	-24	-	2	8	70	-
3	-11	-14	+	4	6	3	+
5	4	3	+	6	22	4	+
7	-56	33	+	8	1	-42	-
9	14	10	+	10	-52	18	+
11	3	7	-	12	-5	10	+
13	-6	-9	+	14	-27	3	+
15	-10	-7	-	16	-13	30	+
17	7	5	+	18	-11	-17	+
19	-8	-7	-	20	11	-18	-
21	6	3	+	22	-5	-5	+/-
23	-20	-11	-	24	10	7	+
25	-5	-3	-	26	-4	-12	+
27	2	5	-	28	14	2	+
29	-10	-14	+	30	12	11	+

Примечание. * – в группе 2 результат улучшения исхода (+) статистически достоверно ($p < 0,05$) превосходил результат ухудшения исхода (-) при оценке по методу критерия знаков.

В группе 1 со стандартным лечением сепсиса отклонение реального результата лечения от прогностического в сторону улучшения (8 пациентов) и ухудшения (7 пациентов) оказались равновероятными. Это означает, что прогностическая формула выдает адекватный результат. По прогнозу летальный исход предполагался у 8 пациентов. В реальности умерло также 8 пациентов. По данным всей группы 1, из 15 человек точность прогнозирования формулы ИП по критерию «выживет-умрет» (знаку «+» или «-») составила 87% (1 ложноположительный и 1 ложноотрицательный прогнозы), что является высоким показателем, подтверждающим пригодность данной формулы для групповой оценки исхода лечения этих больных. Сравнение индивидуальной длительности пребывания каждого больного в реанимации (количество дней со знаком «+» или «-») – прогностической и реальной – выявило высокую степень корреляции между этими показателями ($R_{\text{мн}} = 0,82$). Это подтверждает пригодность формулы ИП для индивидуального прогнозирования длительности пребывания больных тяжелым сепсисом в отделении хирургической реанимации. И, следовательно, для оценки эффективности новых лечебных технологий посредством обнаружения статистически закономерных отклонений до-

стигнутого реального исхода по сравнению с прогностическим.

В группе 2 больных с дополнительным применением дерината улучшение результатов лечения отмечено у 12 из 15 пациентов (статистически достоверно по методу критерия знаков). Летальный исход по данным прогноза предполагался у 7 пациентов. В реальности умерло 5 больных. В итоге достигнутый уровень летальности (33%) оказался ниже прогностически неблагоприятного для жизни уровня (44%) на 11%.

Результаты лечения больных в общепринятом виде представлены в табл. 4. В группе 2 с деринатом отмеченный уровень летальности (33,3%) оказался на 20% меньше, чем в контрольной группе (53,3%), однако достигнутое различие в уровне летальности не является статистически значимым для исследованного количества больных.

Подводя итог изучению влияния дерината на течение септического процесса, можно заключить, что деринат обладает многокомпонентным действием на организм септического больного. Его дезинтоксикационное действие проявляется в уменьшении признаков энцефалопатии, снижении уровня мочевины и средних молекул крови, уменьшении суммарной оценки тяжести состояния больных по шкале SAPS. Примечательным эффектом дерината является стимуляция эритропоэза. Данный факт по-

звояет рассматривать деринат в качестве одного из средств для коррекции анемии,

часто сопутствующей больным с признаками тяжелой интоксикации.

Таблица 4

Традиционное сравнение результатов лечения больных сепсисом в контрольной (1) и опытной (2) группах

Группа	Исходная тяжесть, баллы SAPS M ± m	Количество больных			Летальность, %
		умерло	выжило	всего	
2, с деринатом	7,0 ± 1,2	5	10	15	33,3*
1, контрольная	7,5 ± 0,6	8	7	15	53,3*

Примечание. * – $p > 0,05$ ($\chi^2 = 1,2$).

Положительным результатом применения дерината у больных хирургическим сепсисом является:

1. Укорочение срока пребывания в реанимации для выживших пациентов и удлинение срока пребывания в реанимации для погибших, а также снижение вероятности летального исхода больных.

2. Иммуномодулирующее действие препарата направлено на перестройку иммунного ответа, заключающегося в снижении количества гранулоцитов и увеличении числа лимфоцитов. Среди популяций лимфоцитов количественный прирост отмечен для В-лимфоцитов и Т-хелперов.

3. В функциональном отношении деринат стимулирует бактерицидную активность системы катионных белков фагоцитов и антиген-связывающую активность иммунной системы.

Выводы

1. Деринат оказывает благоприятное иммуноактивирующее и гемопозитическое воздействие на хирургических пациентов, находящихся в состоянии тяжелого сепсиса.

2. Использование дерината в качестве дополнительного иммуномодулирующего и активирующего репарацию компонента терапии улучшает результаты лечения больных с тяжелым сепсисом.

3. Использование индивидуального прогнозирования (например, прогностической формулы ±ИП) путем сравнения расчетной и реальной длительности пребывания больного в реанимации позволяет объективно оценивать действенность новых методов лечения в условиях ограниченного количества больных.

Список литературы

1. Белоус А.М., Гордин В.П., Панков Е.Я. Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы. – М.: Медицина, 1974. – 200 с.
 2. Громов М.И. Реаниматологические проблемы хирургического сепсиса (оценка тяжести, прогнозирование исхода, иммунотерапия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1998. – 46 с.
 3. Громов М.И., Широков Д.М. Математическое моделирование – объективная оценка новых лекарственных препаратов и лечебных технологий // Вестн. хир. – 2002. – Т.161, №5. – С. 66–70.

4. Мисюк Н.С., Мастыркин А.С., Кузнецов Г.П. Корреляционно-регрессионный анализ в клинической медицине. – М.: Медицина, 1975. – 192 с.

5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – Vol.20, №6. – P. 864–874.

6. Dellinger R.Ph., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. Crit. Care Med. – 2008. – Vol.36, №1. – P. 296–327.

7. Le Gall J.R., Loirat Ph., Alperovich A. et al. A simplified acute physiology score for ICU patients // Crit. Care Med. – 1984. – Vol. 12, №11. – P. 975–977.

References

1. Belous A.M., Godin V.P., Pankov E.Ya. Ekzogenyenykleinovyekisloty ivosstanovitelnyye protsessy [Exogenous nucleic processes]. Moscow, Meditsina, 1974. 200 p.

2. Gromov M.I. Reanimatologicheskie problemy xirurgicheskogo sepsisa (otsenka tyazhesti, prognozirovanie ixoda, immunoterapiya) (Reanimation problems of surgical sepsis (severe score, outcome prediction, immunotherapy) Abstract [of dissertation to doctor of medicine. Saint-Petersburg, 1998. 46 p.

3. Gromov M.I., Shirokov D.M. Matematicheskoe modelirovanie – obyektivnaya otsenka novyx lekarstvennyx preparatov i lechebnyx tekhnologiy (Mathematic modeling – an objective assessment new drugs and technologies of treatment) Vestn. Chir, 2002, Vol.161, no 5, pp. 66–70.

4. Misyuk N.S., Mastyrkin A.S., Kuznetsov G.P. Korrelyatsionno-pregressionnyy analiz v klinicheskoy meditsine (Correlated regression analysis in clinical medicine). Moscow, Meditsina, 1975. 192 p.

5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med, 1992, Vol.20, no. 6, pp. 864–874.

6. Dellinger R.Ph., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med, 2008, Vol.36, no.1, pp. 296–327.

7. Le Gall J.-R., Loirat Ph., Alperovich A. et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. Crit. Care Med, 1984, Vol. 12, no. 11, pp. 975–977.

Рецензенты:

Ульянов Ю.Н., д.м.н., профессор кафедры хирургии им. А.А. Русанова Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;

Синенченко Г.И., д.м.н., профессор, заведующий 2 кафедрой (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 01.06.2012.