

Применение Дерината для лечения больных хирургическим сепсисом

Сепсис — это одно из наиболее тяжелых осложнений, возникающих у пациентов после травмы или хирургических вмешательств. Клиническую картину и исход заболевания во многом определяет то, что развитие сепсиса происходит на фоне сниженной иммунной реактивности и нарушенного гемопоэза.

Условия, способствующие формированию анемии при сепсисе, многообразны. Наибольшее значение имеют такие факторы, как кровопотеря, расстройство микроциркуляции в органах и тканях (особенно в почках, где эпителиальные клетки вырабатывают эритропоэтин — основной фактор эритропоэза), эндогенный токсикоз, иммунорегуляторные расстройства, продукты жизнедеятельности микроорганизмов, в частности, гемолизины стафилококков. Причиной регуляторных нарушений эритропоэза могут служить снижение уровня гемопоэтинов, например, фактора стволовых клеток костного мозга, интерлейкина-3 и интерлейкина-11, продукция которых осуществляется в основном зрелыми Т-лимфоцитами, а также моноцитами крови.

Общий дефицит пластического материала, отмечаемый в катаболической фазе сепсиса, также 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, удвоение которой является обязательным этапом в процессе размножения клеток крови.

В отличие от лекарств, действующим началом которых являются мономерные нуклеотиды и их производные (метилурацил, пентоксил, рибоксин и др.), полимерные фрагменты ДНК могут избирательно поступать посредством эндцитоза в ядра делящихся клеток, где происходит интенсивный синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (Белюс А. М. и соавт., 1974).

Фармакологическая направленность Дерината заключается в стимуляции репаративных процессов, связанных с интенсивным делением клеток, так как основу препарата составляют полимерные фрагменты нативной ДНК. С целью коррекции клеточного компонента иммунодефицита и оценки репаративного действия препарата больным с хирургическим сепсисом производилось однократное парентеральное введение 75 мг Дерината.

Анализируя данные таблицы 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-е 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-е сутки по сравнению с исходным уровнем свидетельствовала о перераспределении иммунного ответа организма в сторону агранулоцитного (конкретно — лимфоидного звена) лейкоцитов.

Уменьшение общего числа лейкоцитов в процессе лечения больных Деринатом сопровождалось повышением их микрообидной активности. На 5-7-е 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 им-

мунной системы. Отмечалось более чем трехкратное повышение уровня ЦИК, начиная с 3-4-го 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-е 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-й 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-й 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 люминесцентной 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 таблице 3.

Улучшение результатов лечения заключалось в укорочении реального срока пребывания в реанимации по сравнению с прогностическим для выживших пациентов, удлинении реального срока пребывания в реанимации по сравнению с прогностическим для погибших пациентов и изменении исхода с отрицательного для жизни прогностического на положительный реальный.

меченный 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 детоксикационное действие проявляется в уменьшении признаков энцефалопатии, снижении уровня мочевины и средних молекул крови, уменьшении суммарной оценки тяжести состояния больных по шкале SAPS. Характерным эффектом Дерината является стимуляция эритропоэза. Данный факт позволяет рассматривать Деринат в качестве одного из средств для коррекции анемии, часто сопутствующей больным с признаками тяжелой интоксикации.

Положительным результатом применения Дерината у больных хирургическим сепсисом является укорочение срока пребывания в реанимации для выживших пациентов и удлинение срока пребывания в реанимации для погибших, а также снижение вероятности летального исхода больных.

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

Возможное сочетание методов иммунотерапии при лечении больных хирургическим сепсисом

В процессе изучения фармакологических иммуномодулирующих препаратов был выявлен синергизм иммуностимулирующего действия Ронколейкина и Дерината при их последовательном применении. Эффект усиления действия этих препаратов в условиях сочетания проявлялся по отношению к количеству лимфоцитов крови. В таблице 5 представлена динамика количества лимфоцитов крови у 5 больных сепсисом, которым вводился Ронколейкин и Деринат в сравнении с отдельным введением Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) (n=15).

Таблица 1
Динамика гематологических и биохимических показателей крови в процессе лечения Деринатом больных хирургическим сепсисом (в сравнении с контрольной группой)

Показатели М±m	Момент исследования						
	До иммунотерапии		След. сутки	Через 3-4 суток		Через 5-7 суток	
	Контроль	Опыт		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	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 (15)
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 х 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	9,5±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
Общий белок, г/л	59±2	64±3	61±4	61±2	64±2	62±2	67±3

Таблица 2
Иммунологические эффекты Дерината у больных хирургическим сепсисом (в сравнении с контрольной группой)

Показатели М±m	Момент исследования						
	До иммунотерапии		След. сутки	Через 3-4 суток		Через 5-7 суток	
	Контроль	Опыт		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	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)	3,7±2,8 (14)	8,8**±1,0* (15)
Палочкояд. нейтрофилы, $\times 10^9/л$	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, $\times 10^9/л$	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, $\times 10^9/л$	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, $\times 10^9/л$	0,52±0,08	0,43±0,13	0,4±0,08	0,38±0,14	0,39±0,10	0,32±0,30	0,37±0,06
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	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+, $\times 10^9/л$	0,33±0,12 (10)	0,23±0,05 (10)	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+, $\times 10^9/л$	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 (12)
CD8+, $\times 10^9/л$	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
CD16+, $\times 10^9/л$	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
CD22+, $\times 10^9/л$	0,16±0,03	0,16±0,04 (11)	0,22±0,06 (9)	0,12#±0,03	0,22#±0,03 (11)	0,12±0,03 (10)	0,19±0,04 (11)
CD25+, $\times 10^9/л$	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 (11)	0,13±0,02 (11)
IgA	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)
IgM	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
IgG	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
СМР, ед. микр.	41±15	57±17 (13)	130±40	45±18	69±19 (10)	31±16	71±23 (13)
РТЛМ, %	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**±0,006	0,05#±0,02	#0,23*±0,08 (11)
Люциметрия, мВ: — пик спонтанный	1,7±0,4	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
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 (11)
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±0,6	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

Примечание: * — $p < 0,05$ методом парных сравнений; ** — $p < 0,05$ по методу критерия знаков; # — $p < 0,05$ по Т-критерию Стьюдента.

Таблица 3
Сравнение прогностических и реальных исходов больных сепсисом, леченных Деринатом

Больной №	Исход			Улучшение исхода (+)
	Прогностический	Реальный	Улучшение исхода (+)	
1	8	70	-	
2	6	3	+	
3	22	4	+	
4	1	-42	-	
5	-52	18	+	
6	-5	10	+	
7	-27	3	+	
8	-13	30	+	
9	-11	-17	+	
10	И	-18	-	
11	-5	-5	+	
12	10	7	+	
13	-4	-12	+	
14	14	2	+	
15	12	11	+	

Примечание: улучшение исхода статистически достоверно ($p < 0,05$) при оценке по методу критерия знаков.

В итоге 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%).

В таблице 4 представлены результаты лечения больных Деринатом по уровню итоговой летальности в сравнении с летальностью в контрольной группе. В группе с Деринатом от-

Таблица 4
Результаты иммунотерапии больных хирургическим сепсисом с помощью Дерината

Группа	Исходная тяжесть, баллы SAPS, М±m	Кол-во больных			Летальность, %
		Умерло	Выжило	Всего	
Опытная, с Деринатом	7,0±1,2	5	10	15	33,3
Контрольная, без Дерината	7,5±0,6	8	7	15	53,3

Примечание: — $p > 0,05$ ($\chi^2 = 1,22$).

Материал предоставлен ЗАО «Техномедсервис».