

Эффективность и принципы рационального применения внутривенных иммуноглобулинов в комплексном лечении хирургического сепсиса

А.Т. Бронтвейн¹, Г.А. Баранов^{1,2}, М.В. Чуванов¹, О.И. Скалзуб^{1,2}

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

²ГУНУ ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова

Проведен анализ результатов лечения 63 больных с клинико-лабораторной картиной сепсиса (34 мужчин и 29 женщин в возрасте 17–92 лет). Определены клинико-лабораторные критерии тяжести течения сепсиса в зависимости от стадии септического процесса. На основании клинико-лабораторных данных изучена эффективность применения внутривенных иммуноглобулинов на разных стадиях сепсиса и установлены принципы рациональной иммунотерапии хирургического сепсиса.

Ключевые слова: хирургический сепсис, внутривенные иммуноглобулины.

Results of treatment of 63 patients with a clinical and lab picture of sepsis (34 men and 29 women aged 17–92) have been analyzed by the authors. Clinical and lab criteria of sepsis severity depending on the stage of septic process have been studied as well. Effectiveness of intravenous immunoglobulins at different stages of the disease as well as principles of rational immunotherapy of surgical sepsis have also been determined.

Key words: surgical sepsis, intravenous immunoglobulins.

Введение

Необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития сепсиса и разработки эффективных подходов к его диагностике и лечению определяется сохраняющейся высокой летальностью при сепсисе. Общая летальность, по данным большинства публикаций, составляет около 24% при сепсисе и 35–70% при септическом шоке [5, 7, 10]. Согласно опубликованным данным, на лечение таких больных в США в настоящее время тратится около 17 млрд долларов, а в странах Европейского союза эти затраты превышают 7,6 млрд евро в год [6]. Есть мнение, что фактическое количество больных сепсисом в России в 10 раз превышает данные официальных статистических отчетов и соответствует частоте регистрируемых случаев сепсиса в ведущих клиниках мира [4].

Вопрос совершенствования лечения сепсиса и поиска эффективных путей снижения летальности при сепсисе по-прежнему остается открытым.

Еще в середине 80-х годов прошлого века характерным для диагностики и лечения хирургического сепсиса было понимание того, что в его развитии и прогрессировании ведущее значение имеют характер и длительность существования первичного и вторичных очагов, высокая степень бактериальной обсемененности ран выше критического уровня, равного $1 \cdot 10^5$ микробов на 1 г ткани [8]. Радикальная хирургическая обработка очагов инфекции и раннее закрытие раневых поверхностей обеспечивают удаление основной массы микробных тел, являясь решающим фактором для успешной иммунокоррекции и благополучного исхода лечения сепсиса [1].

С принятием на Согласительной международной конференции пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии в начале 1990-х годов согласованных критериев клинической диагностики и классификации сепсиса [11] развернулись углубленные исследования, направленные на изучение роли цитокинов и цитокиновой сети в патогенезе сепсиса, гиперфункция которой определяла развитие системной воспалительной реакции макроорганизма. Исследовалось влияние различных

препаратов на функцию цитокиновой сети. Сравнивались показатели летальности при применении тех или иных препаратов, которые в комплексном лечении сепсиса могли предположительно влиять как на функцию цитокиновой сети, так и на функцию иммунной системы в целом [12–15].

На сегодняшний день доказанной эффективностью при лечении сепсиса из медикаментозных не антибактериальных средств обладают лишь внутривенные иммуноглобулины. Результаты применения внутривенного иммуноглобулина, содержащего только IgG, в качестве иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и септического шока, по результатам исследования кохрейновской группы, показали снижение летальности. Применение же обогащенного иммуноглобулина, содержащего все важнейшие классы иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), оказалось еще более эффективным и продемонстрировало уменьшение летальности у больных сепсисом в 2 раза [9].

Учитывая, что для иммунокоррекции обоснованным является лишь применение обогащенного внутривенного иммуноглобулина, а применение других иммунокорректирующих препаратов не имеет в настоящее время убедительных доказательств эффективности [3], нами проведен анализ критериев рационального использования внутривенных иммуноглобулинов в комплексном лечении хирургического сепсиса.

Материалы и методы

Проанализирован опыт лечения 63 больных хирургическим сепсисом, находившихся в отделении гнойной хирургии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ с 1995 по 2010 г.

Из 63 наблюдений сепсис был верифицирован у 34 мужчин и 29 женщин в возрасте от 17 до 92 лет. До 18 лет было 2 (3,2%) пациента, до 30 лет – 1 (1,6%), в возрасте 31–40 лет – 7 (11,1%), 41–50 лет – 4 (6,4%), 51–60 лет – 11 (17,4%), 61–70 лет – 14 (22,2%), 71–80 лет – 18 (28,6%), старше 80 лет – 6 больных (9,5%). Таким образом, пациенты старших возрастных групп составили 60,3% от общего числа больных.

Первичным очагом сепсиса в 34 (53,9%) клинических наблюдениях были гнойные заболевания и инфицированные раны мягких тканей. Патологические процессы в брюшной полости отмечены в 16 наблюдениях (26,2%), патологические процессы в легких – в 7 (11,1%), гнойно-воспалительные заболевания кровеносных сосудов (тромбофлебит, нагноение артериовенозных шунтов и сосудистых протезов) – в 4 случаях (6,6%), заболевания мочеполовой системы – в 1(1,6%), остеомиелит – в 1 наблюдении (1,6%).

Микрофлора из крови выделена у 63,5% пациентов, при этом монокультура встречалась у 90,5%, ассоциация микроорганизмов – у 9,5%. Основным возбудителем сепсиса являлся золотистый стафилококк – 42,9%. Большую группу составили кишечная палочка (1,6%) и другая грамотрицательная микрофлора (20,6%); синегнойная палочка и протей составили 3,2 и 1,6% соответственно. С небольшой частотой высевались стрептококк (3,2%) и грибы рода *Candida* (6,4%).

Основными принципами лечения сепсиса являлись хирургическая санация очагов инфекции, антибактериальная терапия, применение экстракорпоральных методов детоксикации и коррекция полиорганных нарушений.

Результаты и обсуждение

Для определения эффективности применения внутривенных иммуноглобулинов были сформированы две группы: 1-я группа – 22 больных, в лечении которых в качестве иммунотерапии применяли внутривенные иммуноглобулины; 2-ю группу составили больные ($n=41$), не получавшие в комплексном лечении иммуноглобулины.

В 1-й группе использовали внутривенные иммуноглобулины Эндобулин, Интраглобин, Хумаглобин и препарат Пентаглобин, содержащий 12% IgM и 75% IgG.

При сравнительной оценке исходных показателей иммунного статуса у больных сепсисом в 1-й и 2-й группах достоверных различий в показателях иммунного статуса не выявлено.

При анализе клинической эффективности применения внутривенных иммуноглобулинов у пациентов с последующим выздоровлением ($n=14$) уже на 3–4-е сутки после введения было отмечено снижение суммы баллов по шкале APACHE II на 3–4 балла, а к 7-му дню – на 8 баллов. В иммунном статусе при этом зарегистрированы статистически достоверные изменения ряда показателей. Отмечено увеличение абсолютного количества в периферической крови клеток $CD3^+$ (общее количество Т-лимфоцитов) с $0,89 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ до $1,82 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $0,95-2 \cdot 10^9/\text{л}$) и $CD3^+CD4^+$ (Т-хелперы) до $0,56 \pm 0,002 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $0,57-1,3 \cdot 10^9/\text{л}$), а снижение уровня фагоцитоза с 420 ± 48 до 380 ± 36 мВ (норма 100–300 мВ) недостоверно. Данные лабораторные результаты следует расценивать как эффект уменьшения функциональной напряженности и достижения компенсации функции иммунной системы на фоне приема препаратов иммуноглобулинов. При этом было зарегистрировано достоверное нарастание количества IgG и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с IgG с $12,2 \pm 0,18$ до $21,2 \pm 1,8$ г/л (норма 9,2–19,2 г/л) и $0,04 \pm 0,07$ до $0,25 \pm 0,9$ ед. опт. пл. (норма 0,02–0,14 ед. опт. пл.) соответственно.

Наблюдение в те же сроки за больными, у которых в комплексном лечении внутривенные иммуноглобулины не применяли, но назначали большие дозы донорской плазмы – 1,5–2 объема циркулирующей крови, не выявило положительных изменений как в общем их состоянии, так и в иммунном статусе по сравнению с началом лечения.

У больных сепсисом с последовавшим летальным исходом была отмечена кратковременная эффективность терапии иммуноглобулинами. Зарегистрирована лишь тенденция к кратковременному повышению абсолютного количества $CD3^+$ с $0,73 \pm 0,08$ до $0,98 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$, $CD3^+CD4^+$ с $0,51 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,84 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$, IgG с $10,7 \pm 1,7$ г/л до $16,2 \pm 2,4$ г/л, ЦИК с IgG с $0,08 \pm 0,04$ до $0,31 \pm 0,03$ ед. опт. пл. с последующим угнетением этих показателей.

Недостоверный и временный эффект иммунного ответа у этих больных после введения внутривенных иммуноглобулинов свидетельствовал, на наш взгляд, о наступившей необратимой декомпенсации функций иммунной системы. Это подтверждает мнение о том, что остро развивающаяся вторичная иммунная недостаточность при сепсисе относится к его основным патогенетическим составляющим [2].

Летальность в случае лечения сепсиса без применения в комплексном лечении внутривенных иммуноглобулинов ($n=41$) составила 46,3% (19 больных). В группе больных ($n=22$), которым применяли с иммунокомпенсирующей целью в комплексном лечении внутривенные иммуноглобулины, летальность была ниже и составила 36,4% (8 наблюдений).

Для определения критериев рационального применения внутривенных иммуноглобулинов при сепсисе была проведена интегральная оценка тяжести септического процесса с использованием шкал APACHE II и SOFA в группе из 27 больных с летальным исходом (группа А) и в группе из 36 пациентов с выздоровлением (группа Б).

Сепсис классифицировали по современным критериям – системный воспалительный ответ, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок [7]. Пациентов с системным воспалительным ответом в данное исследование не включали.

У больных с летальным исходом на стадии сепсиса максимальная степень нарушений физиологических параметров составляла в среднем $23,7 \pm 2,4$ балла по шкале APACHE II и $7,14 \pm 1,05$ балла по шкале SOFA. Для больных на стадии тяжелого сепсиса эти же значения составили $32,7 \pm 1,27$ и $10,9 \pm 0,46$ балла соответственно.

Для всех этих пациентов оценка физиологических параметров в первые 24 ч от момента поступления показала изначально высокую сумму баллов оценочных шкал на уровне $19 \pm 2,3$ (APACHE II) и $5,0 \pm 0,81$ балла (SOFA). Такие повышенные средние значения показателей шкал APACHE II и SOFA свидетельствовали о декомпенсации функции основных органов и систем организма вследствие основного патологического процесса, что требует использования полного спектра лечебных мероприятий патогенетической направленности.

Для группы больных с выздоровлением уровень функциональных нарушений в первые дни развития заболевания на стадии сепсиса составлял достоверно меньшие значения – $11,0 \pm 0,66$ балла по шкале APACHE II и $3,5 \pm 0,33$ балла по шкале SOFA. На стадии же тяжелого

сепсиса эти показатели составляли $17,9 \pm 1,35$ и $7,5 \pm 0,58$ балла соответственно.

При оценке по шкале АРАСНЕ II в исследуемых группах основными параметрами, влиявшими с учетом хирургического вмешательства на сумму оценочных баллов, в первую очередь являлись возраст и наличие хронических заболеваний. При оценке физиологических параметров наиболее часто влияли на сумму баллов показатели температуры тела и среднего артериального давления. Из лабораторных показателей наибольшего внимания заслуживали показатели уровня лейкоцитов, гематокрита и креатинина.

В исследуемых группах при сепсисе на разных стадиях его течения при оценке выраженности полиорганной недостаточности основными параметрами, определяющими сумму баллов по шкале SOFA, являлись показатели уровней тромбоцитов, билирубина и креатинина.

Невысокий средний балл по шкале SOFA на стадии сепсиса отмечен в группе выздоровевших больных, что отражало компенсацию органных нарушений и подтверждало прогностическую ценность применения данной шкалы.

Таким образом, определенные значения шкал АРАСНЕ II и SOFA могут быть суммарными критериями, определяющими стадию септического процесса, а анализ показателей оценочных шкал физиологических параметров организма при сепсисе позволяет не только достаточно быстро определить достоверно значимые органные поражения и своевременно корректировать проводимое лечение, но и оценивать эффективность проводимой комплексной терапии.

Заключение

На основании интегральной оценки степени тяжести септического процесса, исследования иммунного статуса больных сепсисом в динамике как с применением, так и без применения иммуноглобулинов сделан вывод, что использование в комплексном лечении сепсиса внутривенных иммуноглобулинов является эффективным и необходимым. Отмечено положительное влияние терапии внутривенными иммуноглобулинами на функцию иммунной системы и результаты лечения в целом при условии своевременной адекватной хирургической санации гнойных очагов и проведения системной антибактериальной терапии.

В результате проведенного исследования следует считать, что показатели интегральных шкал АРАСНЕ II и SOFA объективно отражают степень тяжести септического процесса. По изученным наблюдениям на стадии сепсиса сумма баллов по шкале АРАСНЕ II достигает $11,0 \pm 0,66$ и по шкале SOFA — $2,9 \pm 2,1$, а при тяжелом сепсисе — $17,9 \pm 1,35$ и $7,5 \pm 0,58$ соответственно.

В комплексном лечении больных на стадии сепсиса применение внутривенных иммуноглобулинов имеет относительные показания, но является желательным

даже с учетом благоприятного прогноза течения патологического процесса.

Абсолютным показанием к использованию иммуноглобулинов является клинико-лабораторное подтверждение тяжелого сепсиса.

Литература

1. Карлов В.А. Направленная иммунокоррекция в комплексном лечении хирургического сепсиса/ автореферат дисс. М., 1986.
2. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб., Диалект. — 2006. — 183 с.
3. Нехаев И.В. с др. Иммунокорригирующая терапия сепсиса // Сепсис в начале XXI века — М.: «Литтерра». — 2006. — С. 113–123.
4. Рожков А.С. с др. Сепсис // Избранные вопросы терапии инфекционных больных/ — СПб., 2005. — С. 855–879.
5. Руднов В.А. // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 2. — С. 14–20.
6. Руднов В.А. Сепсис и тяжелые инфекции// Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика: монография. Смоленск. — 2004. — С. 182–218.
7. Сепсис в начале XXI века: Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение/Методические рекомендации РАСХИ. — М., 2004.
8. Светухин А.М., Жуков А.О. // Итоги исследования проблемы хирургического сепсиса/ Актуальные вопросы хирургии. — М. — 1995. — С. 172 — 178.
9. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B.V. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane review). The Cochrane Library 2002; issue 4. Oxford: Update Software;
10. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P.699–709.
11. Bone R.C., Sprung C.L., Sibbald W.J. Crit Care Med. — 1992. — Vol. 20 (6). — P. 724–6.
12. Ertel W., Morrison M.H., Wang P. et al. The complex pattern of cytokines in sepsis // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 214. — P. 141–148.
13. Faist E., Schinkel C., Zimmer S. et al. Inadequate interleukin-2 synthesis and interleukin-2 messenger expression following thermal and mechanical trauma in human is caused by defective transmembrane signalling // J. Trauma. — 1993. — Vol. 36. — P. 1–9.
14. Hoch R.C., Rodriguez R., Manning T. et al. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production // Crit. Care Med. — 1993. — Vol. 21. — P. 839–845.
15. Martin C., Boisson C., Haccoun M. et al. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma // Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 25, № 11. — P. 1813–1819.