

УДК 616.4
ББК 54.15
П-58

Попова Наталья Николаевна, заведующая отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГУ Адыгейского республиканского клинического онкологического диспансера, т.: (88772)540659, т.: 89284703975; e-mail: winsdof@list.ru;

Ткачук Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации МУЗ «Ленинградская ЦРБ», т.: (886145)36707, т.: 89282078431; e-mail:

**ВЛИЯНИЕ ОПТИМИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ У СЕПТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
(рецензирована)

В условиях вторичного иммунодефицита при сепсисе наиболее актуальным, учитывая устойчивость большинства микроорганизмов к антибактериальным химиопрепаратам, является использование индукторов синтеза интерферонов и рекомбинантного интерлейкина-2, обладающих антиоксидантной и противовоспалительной активностью, снижающих цитокиновую агрессию, оказывающих иммунокорригирующее действие и повышающих репаративные процессы в организме.

Ключевые слова: сепсис, вторичный иммунодефицит, эндотоксикоз, интерлейкин-2, цитофлавин, циклоферон.

Popova Natalia Nicholaevna, head of the department of anesthesiology and resuscitation of the Adygeyan National Clinical Oncology Center, Maikop, tel. office. 88772540659, 89284703975, e-mail: winsdof@list.ru.

Tkachuk Sergey Aleksandrovich, Candidate of Medicine, head of the department of anesthesiology and resuscitation of Leningrad CRH, tel.: (886145) 36707, 89282078431; e-mail: sergey_tkachuk@yandex.ru.

**EFFECT OF THE OPTIMIZE TREATMENT ON THE LEVEL OF ENDOGENOUS
INTOXICATION IN SEPTIC PATIENTS**

In terms of secondary immunodeficiency with sepsis the most urgent, taking into consideration the stability of most organisms to antibacterial chemotherapy drugs is the use of interferon synthesis inducers and recombined interleukin-2, having antioxidant and anti-inflammatory activity, reducing cytokine aggression, providing immunocorrecting action and enhancing reparative processes in the body.

Keywords: sepsis, secondary immunodeficiency, endotoxicosis, interleukin-2, cytoflavin, cycloferon.

Актуальность. Сепсис продолжает оставаться одной из ведущих причин летальности, несмотря на современные открытия, касающиеся патогенеза этого заболевания и пересмотра принципов его лечения.

Основная цель терапии сепсиса – оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления на фоне выраженной эндогенной интоксикации в условиях гиперкатаболизма. Одним из путей успешного решения этой проблемы стало появление новых детоксицирующих сред, в состав которых входит янтарная кислота, улучшающая процессы образования АТФ она снижает концентрации лактата, пирувата, цитрата и уровень эндотоксикоза [1, 2, 3].

В условиях вторичного иммунодефицита при сепсисе наиболее актуальным, учитывая устойчивость большинства микроорганизмов к антибактериальным химиопрепаратам, является использование индукторов синтеза интерферонов и рекомбинантного интерлейкина-2, обладающих антиоксидантной и противовоспалительной активностью, снижающих цитокиновую агрессию, оказывающих иммунокорригирующее действие и повышающих репаративные процессы в организме [4, 5, 6, 7].

Материал и методы исследования. Настоящая работа основана на клинических

исследованиях, проведенных у 181 пациента в возрасте от 18 до 84 лет. Из них 84 человека – основная группа, получавшая оптимизированное лечение, сочетающее традиционную терапию с применением препаратов янтарной кислоты, циклофероном и интерлейкином-2. В качестве контроля использовалась группа из 97 рандомизированных по возрасту, полу и патологии больных.

Основной нозологией в группах являлась патология панкреатобилиарной зоны, колоректальной и промежностной областей. Более чем у половины пациентов ($n = 147$) имел место абдоминальный сепсис различного генеза. Лечение в обеих группах проводилось согласно рекомендациям РАСХИ 2004 года [8], дополнительно в основной группе с антиоксидантной и энергопротекторной целью применялись: реамберин в дозировке 400-800 мл/сутки или цитофлавин по 10 мл на 200 мл 5% глюкозы в течение 5-10 суток. С иммунокорригирующей, противовоспалительной и репаративной целью использовался циклоферон в виде 12,5% раствора по 2,0 мл и интерлейкин-2 в дозе 500000 ед. на аутоплазме. Циклоферон вводился внутривенно один раз в сутки по базовой схеме: на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 23, 26, 28 день, интерлейкин-2 – однократно в предоперационном периоде или на момент поступления [4, 7].

Сравнительная оценка проводилась по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), уровню креатинина и мочевины, билирубина, АЛТ и АСТ, общего и эффективного альбумина крови (ОКА и ЭКА).

Статистический анализ производили вычислением медианы (Me) и перцентиля (P25, P75), а для оценки достоверности различий использовали критерий Крускала-Уоллиса [8].

Результаты и их обсуждение. Наиболее яркие и быстро изменяющиеся показатели эндотоксикоза, учитывая преобладание абдоминального сепсиса у исследуемых больных, выражены в признаках органических повреждений спланхической области, прежде всего печени и почек [9]. С этой целью определялся уровень креатинина, по которому проводится оценка органических дисфункций в большинстве интегральных оценочных шкал (рис.1).

Из представленного графика видно, что на момент поступления в стационар уровень креатинина у пациентов в сравниваемых группах был одинаковым, однако с 4-х суток он достоверно быстрее снижался у больных из основной группы и соответствовал – 106,5(59/129,75) мкмоль/л, в контрольной же – 111,2(105/132) мкмоль/л ($p < 0,05$), что соответствует показателями ЛИИ, колебаниями уровней билирубина, АЛТ и АСТ. На 10-е и 16-е сутки достоверность различий в показателях уровней креатинина в опытной и контрольной группах сохранялась, и соответствовала – 80,5(67,4/107) и 97,3(72,5/108,9) мкмоль/л в основной, против – 112(98,5/125,5) и 115(102,4/122,7) мкмоль/л в контрольной группе ($p < 0,05$). На 28-е сутки наблюдения сохранялась положительная тенденция, хотя достоверных отличий и не получено.

Почки, являясь одним из органов естественной детоксикации, наиболее часто повреждаются в критических состояниях, маркером чего является колебание уровня креатинина в крови септических больных и представлено ниже (рис. 2).

Во время первичного исследования показатели мочевины в группах сравнения практически не отличались. Однако, начиная с 4-х суток наблюдения, начинает появляться положительная тенденция снижения уровня эндогенной интоксикации в основной группе, где под действием антиоксидантной и противошоковой терапии процессы детоксикации шли быстрее и уровень мочевины крови снижался до 6(4,3/11,7) ммоль/л, а в контрольной лишь – 7,69(4,12/11,07) ммоль/л [3, 6, 7]. Достоверное отличие в снижении уровня мочевины в основной группе, отличии от контрольной выявилось на 10-е и 16-е сутки наблюдения – 5,95(4,87/8,12) и 7,9(5,9/05) ммоль/л, а в контрольной группе – 9,25(8,12/10,22) и 8,6(8/11,1) ммоль/л ($p < 0,05$). На 28-е сутки наблюдения положительная тенденция в динамике изменения уровня мочевины сохранялась, хотя статистически достоверных различий не получено.

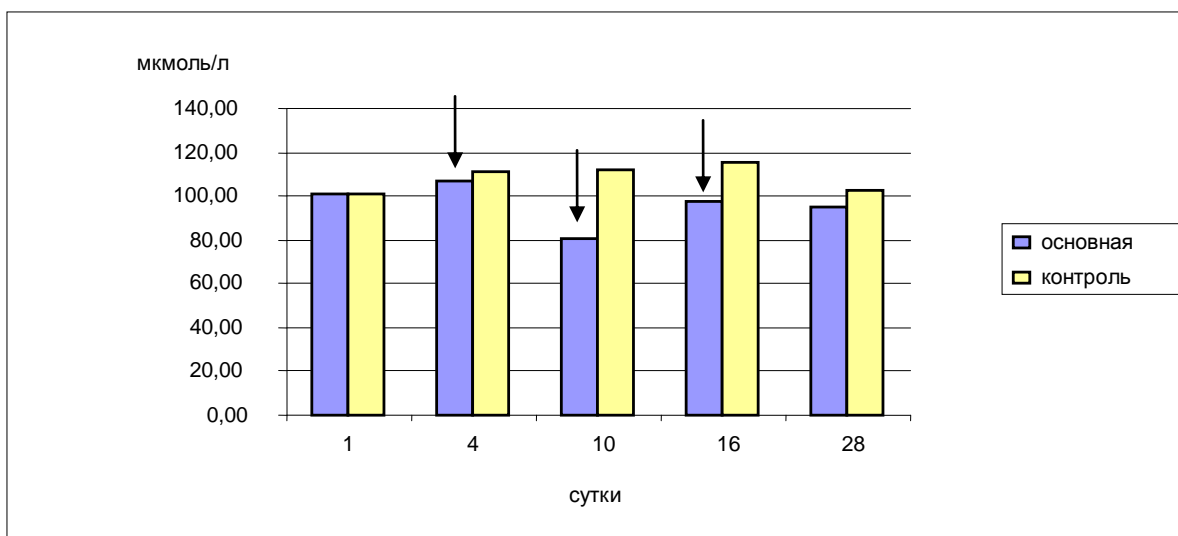


Рис. 1. Поэтапные колебания уровня креатинина крови в группах сравнения ($\downarrow - p < 0,05$)

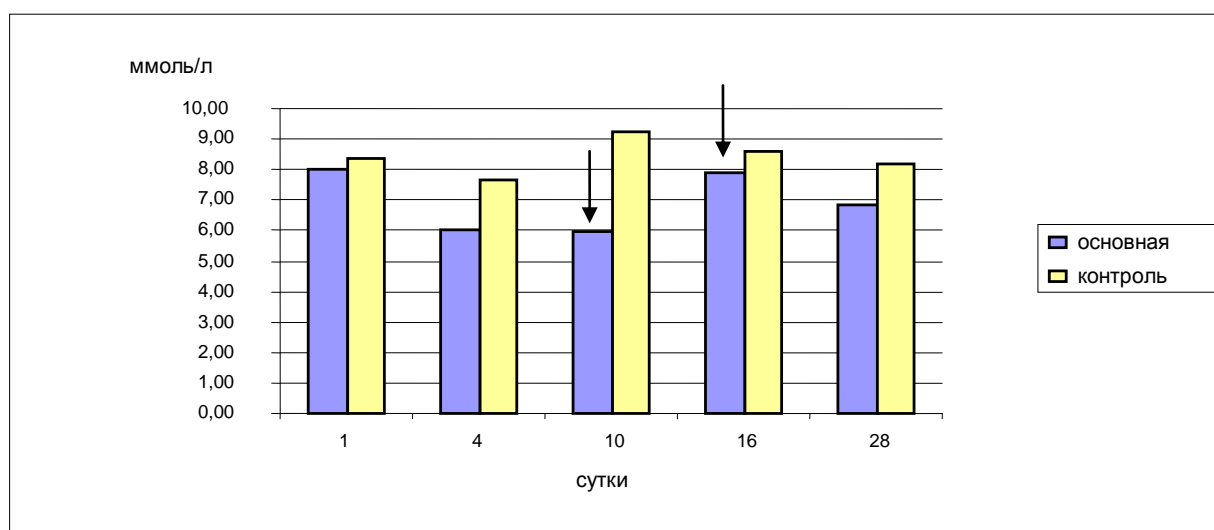


Рис. 2. Поэтапные колебания уровня мочевины крови в группах сравнения ($\downarrow - p < 0,05$)

В системе оценки органных дисфункций, из большинства отечественных литературных данных, одно из ведущих мест занимает состояние еще одного органа естественной детоксикации – печени, по изменениям функции которой мы также можем судить об уровне эндотоксикоза [10]. На этапе поступления септических больных в стационар уровень билирубина в крови пациентов основной и контрольной групп изменялся незначительно (рис. 3).

На фоне проводимой оптимизированной терапии (4-е сутки), уровень билирубина снижался в основной группе до 18(15,4/22) мкмоль/л, в контрольной же напротив отмечается незначительный его рост до 21(19,4/22,4) мкмоль/л ($p < 0,05$). На 10-е сутки положительная динамика сохранялась, уровень билирубинемии достоверно был выше у пациентов контрольной группы, соответствовал – 17,15(9,225/23,275) мкмоль/л в основной группе и 22(21/26,5) мкмоль/л в контрольной ($p < 0,05$). На 16-е и 28-е сутки исследования положительная тенденция сохранялась, однако статистической достоверности в результатах анализов получено не было.

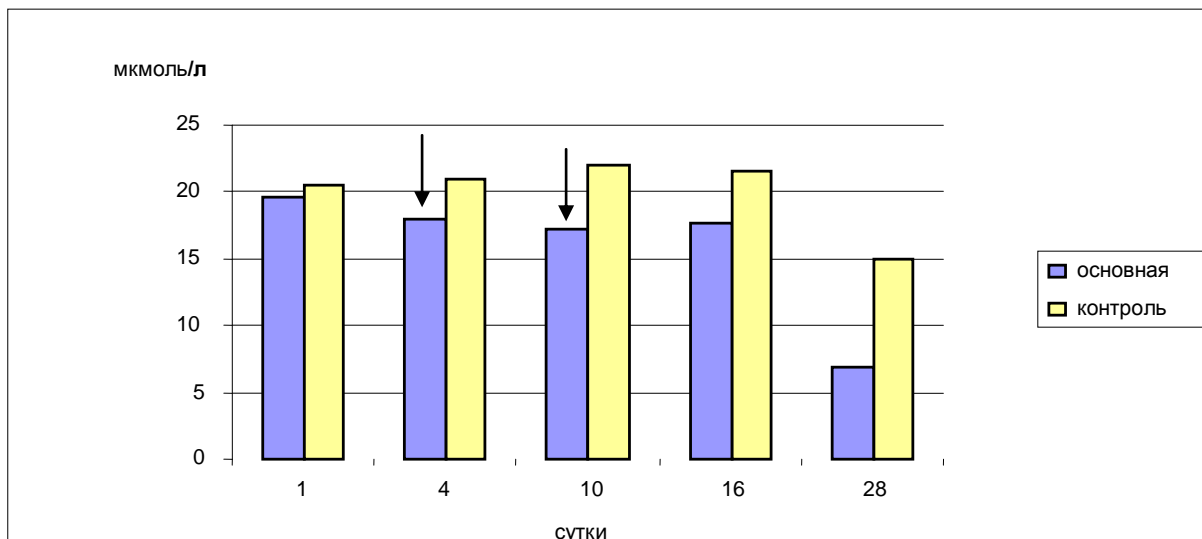


Рис. 3. Поэтапные колебания общего билирубина крови в группах сравнения ($\downarrow - p < 0,05$)

Представленные колебания плазменных уровней трансаминаз, в крови больных основной и контрольной групп, подтверждают оптимальность применения антиоксидантной, противоишемической, детоксикационной и противовоспалительной терапии у септических больных, достоверно усиливающей естественную детоксикацию, снижающую уровень эндотоксикоза (рис. 4).

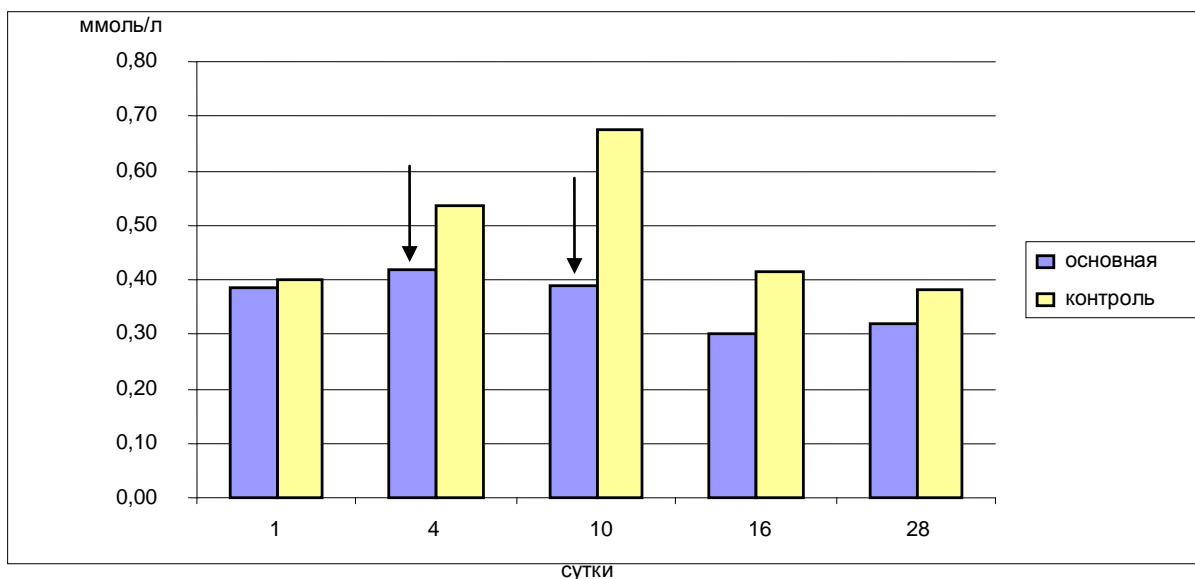


Рис. 4. Поэтапные колебания изменения уровня АЛТ в группах сравнения ($\downarrow - p < 0,05$)

На первом этапе наблюдения, в период поступления больных в стационар, в сравниваемых группах уровень АЛТ был невысоким и одинаковым, что характерно для септических больных. Значительный рост уровня эндотоксикоза наблюдался нами, начиная с 4-х суток исследования, аналогичные данные приводятся и у других авторов, применявших препараты янтарной кислоты, циклоферон и интерлейкин-2 в критических состояниях у больных с повреждением органов спланхической области [9, 11]. На 4-е и 10-е сутки наблюдения имелись достоверные различия, подтверждающие правильность выбранной оптимизированной терапии в основной клинической группе, где уровень АЛТ снижался до 0,42(0,3/0,53) ммоль/л и 0,39(0,245/0,685) ммоль/л, а в контрольной группе – 0,53(0,43/0,74) ммоль/л и 0,67(0,55/0,89) ммоль/л ($p < 0,05$). На 16-е и 28-е сутки положительная тенденция в скорейшем снижении уровня АЛТ у больных основной группы сохранялась.

Динамика колебаний уровня АСТ в крови септических больных также отражает наличие различий в группах сравнения и на момент поступления больных в стационар и начала исследования они не различались (рис.5).

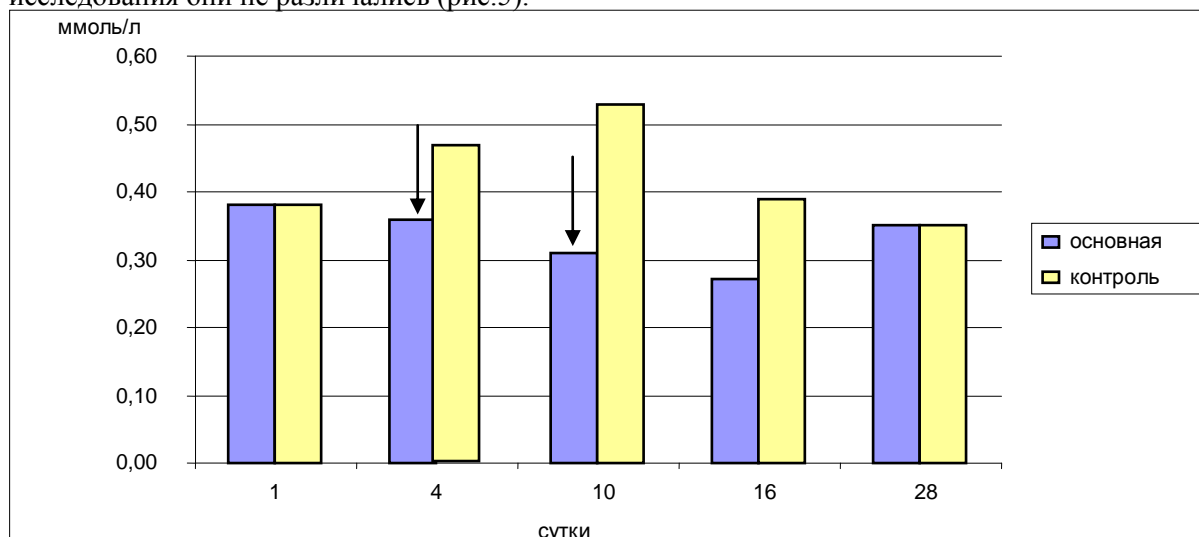


Рис. 5. Динамика колебаний уровня АСТ в группах сравнения ($\downarrow - p < 0,05$)

На 4-е и 10-е сутки наблюдения, показатели АСТ достоверно отражают имеющиеся отличия в сличаемых группах, соответственно: 0,36(0,22/0,48) ммоль/л и 0,31(0,19/0,44) ммоль/л в основной, 0,465(0,33/0,68) и 0,53(0,45/0,82) ммоль/л в контрольной ($p < 0,05$), соответствуя аналогичным показателям колебания уровней АЛТ, билирубина, креатинина и мочевины. На 16-е сутки положительная динамика колебания показателей АСТ в основной клинической группе сохранялась, и выровнялась с контрольной лишь на 28-е сутки наблюдения.

Под действием оптимизированной терапии в группах сравнения, отмечались значительные колебания уровня белка крови, подтвержденные статистически. Сукцинат натрия, циклоферон и интерлейкин-2, улучшая тканевое дыхание, оказывая противовоспалительный, иммунокорректирующий и репаративный эффект в критических состояниях, повышают уровень синтеза белка и прежде всего альбуминовой его фракции [3,11].

С момента поступления больных в стационар и до 10-х суток наблюдения показатели ОКА не претерпевали каких-либо выраженных изменений (рис.6).

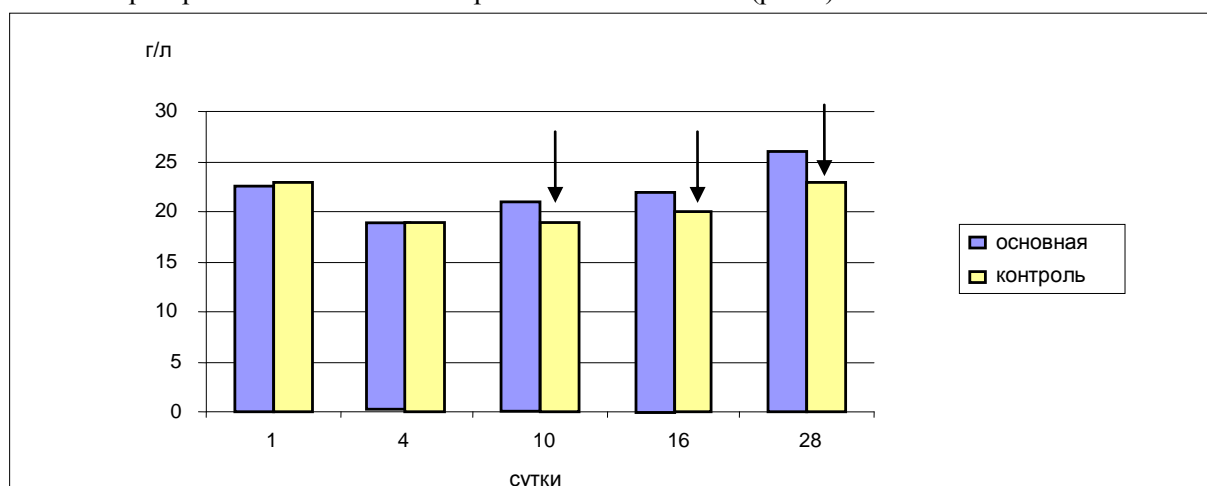


Рис. 6. Колебания уровня эффективной концентрации альбумина (ЭКА) крови в группах сравнения ($\downarrow - p < 0,05$)

Только начиная с 16-х суток наблюдения, имелось достоверное и стойкое повышение уровня ОКА в основной группе, соответственно: 39(37/39) г/л и 37(30/39) г/л в контрольной

($p < 0,05$). На 28-е сутки положительная тенденция в относительном повышении общей концентрации альбуминовой фракции у больных из основной клинической группы сохранялась, хотя и не подтверждена статистической достоверностью.

Гораздо более выраженные изменения отражены в колебаниях уровня концентрации эффективного альбумина (ЭКА), хотя с момента поступления в стационар и до 4-х суток показатели в сравниваемых группах и были одинаковыми (рис. 7). Однако, начиная с 10-х суток наблюдения и до выписки из стационара, уровень ЭКА в крови больных основной группы, где применялся оптимизированный подход к терапии, достоверно превышал показатели у пациентов контрольной группы, оправдывая правильность применяемой нами оптимизации терапии сепсиса.

Таким образом, достоверно подтверждается, что использование препаратов содержащих янтарную кислоту, циклоферон и интерлейкин-2 у септических больных, оказывает выраженное детоксикационное, антиоксидантное, мембранстабилизирующее, противовоспалительное, репаративное и иммунокорректирующее действие, улучшающее тканевое дыхание, повышающая уровень естественной детоксикации в критических состояниях, снижающая уровень эндотоксикоза, способствуя тем самым, уменьшению количества осложнений и уровня летальности.

Литература:

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина. СПб., 2005. 43 с.
2. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. СПб., 2005. 36с.
3. Цитофлавин в комплексной терапии серозных и гнойных менингитов: метод. Пособие / С.А. Бузунова и др. Новгород, 2007. С. 18-20.
4. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения: руководство для врачей. М., 2001. 251с.
5. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб.: Диалект, 2006. 304 с.
6. Применение иммуномодуляторов в хирургической клинике: метод. пособие / В.А. Ступин, И.Е. Гридчик, А.Л. Коваленко. М., 2005. 56 с.
7. Циклоферон в клинической практике: метод. рекомендации / В.А. Исаков. СПб., 2003. 56 с.
8. Сепсис в начале 21 века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: практ. руководство / под ред. В.С. Савельева. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. 130 с.
9. Григорьев Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование оптимизации диагностики и интенсивной терапии абдоминального сепсиса // Вестник интенсивной терапии. 2004. №5. С. 183-185.
10. Чернов В.Н., Белик Б.М. Токсико-септический шок как проявление фульминантной недостаточности печени при распространенном гнойном перитоните // Там же. 2006. №5. С. 357-360.
11. Ушакова Н.Д. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия циклофероном как вариант патогенетической иммуноориентированной терапии уросепсиса // Там же. 2003. №5. С. 156-157.