

Клиническое применение иммунной плазмы при септических состояниях

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается эффективность клинического применения иммунной плазмы по сравнению с обычной свежемороженой плазмой при септических состояниях. Установлено, что использование иммунной плазмы при лечении больных, страдающих септическими осложнениями, на фоне антибиотикотерапии более эффективно, чем применение обычной свежемороженой плазмы. У больных, которым переливалась иммунная плазма, отмечалось значительное снижение показателей воспалительной реакции крови (уменьшение лейкоцитоза, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка), снижались также и уровень прокальцитонина. Уровень общего белка, наоборот, после каждого переливания данного компонента увеличивался. У пациентов, которым переливалась свежемороженая плазма, положительных изменений показателей воспалительной реакции крови не было (количество лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов после каждого переливания увеличивались, изменения С-реактивного белка были незначимы). Уровень прокальцитонина и общего белка после каждой инфузии возрастал. У всех больных, которым переливали компоненты крови, на фоне антибиотикотерапии на результат лечения также оказывало влияние количество микроорганизмов, высеянных из раневой поверхности при первичном бактериологическом посеве. В целом при септических состояниях переливание иммунной плазмы было более эффективно, чем переливание свежемороженой плазмы. Этот эффект по нормализации лабораторных показателей крови наблюдался при меньшем среднем объеме переливаемой иммунной плазмы (0,58 л) по сравнению с большим средним объемом (0,83 л) переливаемой свежемороженой плазмы.

Ключевые слова: микроорганизмы, литическая активность, иммунная плазма, свежемороженая плазма, трансфузии, септические осложнения, бактериологический посев, показатели воспалительной реакции крови.

Введение. Возможности оказания качественной трансфузиологической помощи тяжелым больным являются основной задачей медицины в мирное и военное время. В военное время проблема обеспечения войск гемотрансфузионными средствами рассматривается как социально значимая государственная задача [2]. Состояниями, требовавшими проведения инфузионной терапии у раненых в период афганской войны, были: 1) послеоперационные осложнения – 31,9%; 2) полиорганная недостаточность – 21,1%; 3) острая почечная недостаточность – 2,9%; 4) черепно-мозговая травма – 6,6%; 5) инфекционные и септические осложнения – 35,7%. Частота развития сепсиса в индустриально развитых странах составляет 50–100 случаев на 100000 населения. Определенное место занимает развитие септических осложнений в акушерско-гинекологической практике, среди новорожденных в развивающихся странах, у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Частота гнойно-септических осложнений при сложнейших операциях на сердце колеблется от 4,5 до 14,2% [1]. Летальность при сепсисе достигает 50%, причем при септическом состоянии, вызванном грамотрицательной флорой, летальность в 2 раза выше, чем при грамположительном обсеменении [10].

Причиной антигенемии с последующим эндо(ауто)токсикозом является массивное поступление экзогенных антигенов, аутоантигенов и эндотоксинов

при первичной альтерации тканей, при их последующем метаболическом повреждении в результате полного выключения из функционирования, а также экзо- и эндотоксинов при реализации процесса инвазии инфекционных этиопатогенов и проникновении эндогенной условно патогенной микрофлоры в системную циркуляцию путем транслокации [3]. Запускается механизм локальной продукции провоспалительных цитокинов, они попадают в системный кровоток, начинается процесс генерализации воспалительной реакции.

При сепсисе изменяется проницаемость микрососудов, происходит перераспределение жидкости во внесосудистое русло. Повышение температуры тела и избыточное потоотделение также способствуют развитию гиповолемии. Восстановлению содержания белка препятствуют значительные его затраты на кatabолические процессы, проходящие, как правило, на фоне тяжелой гипоксии смешанного типа [2].

Важным является сокращение времени диагностики сепсиса, при этом каждый час промедления свыше 6-часового терапевтического окна снижает вероятность благоприятного исхода при септическом шоке на 7,6% [7, 8]. Известны единичные случаи развития сепсиса из-за контаминированных компонентов крови [9]. В России точных данных о больных сепсисом нет. Проблема лечения пациентов с генерализацией инфекционного процесса и сепсисом остается труд-

норазрешимой в связи с развитием устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и высокой стоимостью специфических иммуноглобулинов.

В последние годы по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний Соединенных Штатов Америки доказано, что более 70% инфекций человека обязательно сопровождается образованием микробных биопленок – это сообщества родственных и неродственных микроорганизмов. Клетки этих микроорганизмов взаимодействуют между собой, вырабатывают межклеточное вещество и ограничиваются от окружающей среды дополнительными оболочками. Для всех микробов биопленки установлены: 1) устойчивость к факторам иммунной системы хозяина; 2) выработка и освобождение эндотоксина сначала в матрикс биопленок, только потом во внешнюю среду; 3) выживаемость в присутствии антибиотиков; 4) интенсивный обмен генетической информацией [6].

Важная роль принадлежит диагностике инфекций. Особое место в этом отношении занимает мультиплексная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, минуя стадию первичного посева гемокультуры с идентификацией продуктов с использованием в качестве субстрата цельной крови пациента с подозрением на бактериемию [11]. При идентификации гемокультур методом газовой хромато-масс-спектрометрии результаты получают в среднем через 3 ч после начала анализа, тогда как при проведении традиционного микробиологического исследования – через 1,5–2 сут [4]. Общие расходы, связанные с медицинским лечением септического больного, в шесть раз выше, чем у пациентов без тяжелых инфекционных осложнений. Для предупреждения развития септических осложнений необходима профилактика их возникновения. Нужно учитывать иммунный статус пациента, тяжесть заболевания, оценивать риск присоединения внутригоспитальных инфекций. В поисках новых методов лечения сепсиса нельзя забывать о лечебном действии иммунной плазмы, способной направленно подавлять рост микроорганизмов на стандартных питательных средах.

Цель исследования. Определение эффективности применения иммунной плазмы у больных, страдающих септическими осложнениями.

Материалы и методы. Ретроспективно и проспективно исследованы 40 историй болезни пациентов в возрасте $52 \pm 4,2$ года, лечившихся в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (факультетской хирургии, общей хирургии, военно-морской хирургии, госпитальной хирургии, термических поражений) с 2017 по 2019 г. по поводу заболеваний с септическими осложнениями, возникшими в результате термических поражений и осложнений инфицированных ран после хирургических вмешательств.

Все больные по результатам клинической эффективности перелитой иммунной плазмы были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты, кото-

рые получали инфузии иммунной плазмы (16 мужчин и 4 женщины), во 2-ю – больные, которые получали переливание свежезамороженной плазмы (СЗП) без определения чувствительности к микроорганизмам (12 мужчин и 8 женщин).

Измерение температуры тела проводили за сутки до переливания компонентов крови. При бактериологических посевах крови и выделений от септических больных определяли наличие таких микроорганизмов, как *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Затем каждая культура высевалась на сухую поверхность питательной среды в стандартные чашки Петри. После подсыхания культуры наносились образцы исследуемой донорской плазмы (по 12 образцов в каждую чашку Петри) по 0,05 мл. Далее проводилась инкубация в термостате при 37°C в течение 24–48 ч. Интерпретацию результатов по чувствительности выделенного микроорганизма к подавляющему микробный рост действию плазмы оценивали по литической активности от «–» (нет литической активности) до «++++» (прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста). Образцы донорской плазмы с высокой литической активностью на определенные микроорганизмы выдавались для переливаний больным, у которых имелись подтвержденные результаты бактериологических исследований на эти культуры. За период с 2017 по 2019 год было произведено тестирование 827 образцов (339 – с отсутствием литической активности, 488 – с наличием литической активности). Одним из результатов данной работы было получение патента на изобретение [5].

В процессе исследования регистрировали следующие параметры: температурную кривую, показатели системной воспалительной реакции (лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ)), прокальцитонин, иммунный статус крови, уровень общего белка, изменение результатов бактериологических исследований, эпителизацию ран. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics (Version 21). Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные переменные описаны через среднее значение и стандартное отклонение, а также при помощи медианы, 25 и 75 перцентилей. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц сопряженности и точного критерия Фишера.

Для сравнения влияния (в группах) по нормально распределенным данным использован t-критерий Стьюдента. Для данных, распределение которых отличается от нормального, использовался критерий Манна – Уитни.

Динамика для нормально распределенных данных по двум временным точкам исследована при помощи критерия ANOVA Repeated, для данных, распределение которых отличается от нормального, применялся непараметрический критерий Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у пациентов обеих групп температура до и после первого переливания компонентов крови значимо ($p=0,26$) не отличалась как в группе, так и между группами. Вместе с тем в течение первых суток в 1-й группе температура снижалась на $0,07^{\circ}\text{C}$, в течение вторых суток – на $0,22^{\circ}\text{C}$. Во 2-й группе отмечались повышение температуры тела на $0,32^{\circ}\text{C}$ после первого переливания и снижение температуры тела на $0,04^{\circ}\text{C}$ после второго переливания СЗП.

Больные с ожоговыми травмами не отличались друг от друга по площади поражения тела ($p=0,94$), проценту глубины поражения ($p=0,77$) и количеству инфицированных ран ($p=0,31$). Групповые отличия наблюдались лишь по среднему объему переливаемого компонента крови ($p=0,003$) (рис. 1) и общему количеству перелитой плазмы ($p=0,004$) (рис. 2).

После первого переливания компонентов крови в каждой группе выявлена значимая динамика количества лейкоцитов ($p=0,01$), межгрупповых отличий при этом не выявлено (рис. 3).

После первой трансфузии гемокомпонентов значимой динамики СОЭ ($p=0,49$) не было. Вместе с тем наблюдались значимые ($p=0,02$) межгрупповые различия (рис 4).

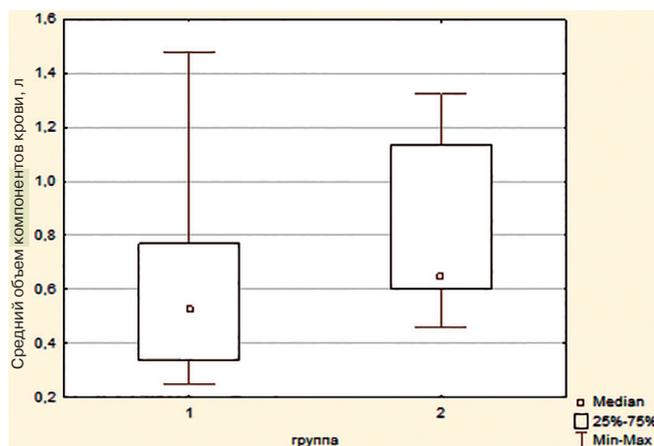


Рис. 1. Средние объемы переливаемых компонентов крови

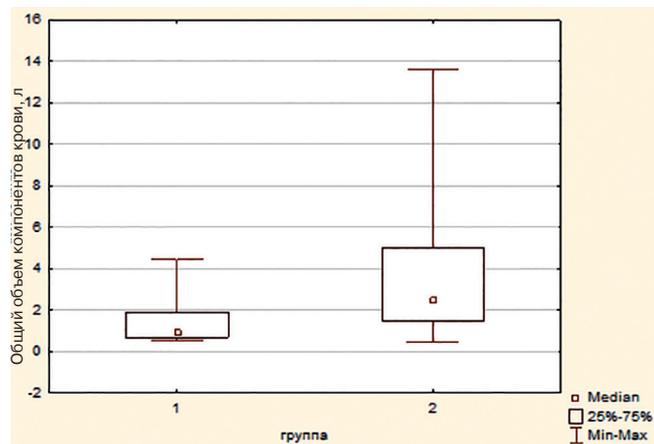


Рис. 2. Общий объем переливаемых компонентов крови

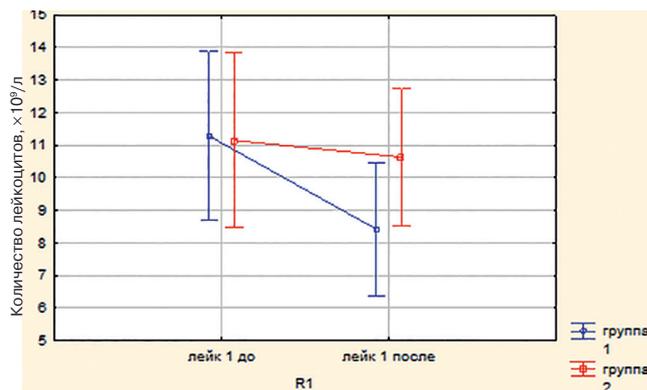


Рис. 3. Динамика количества лейкоцитов после переливания компонентов крови

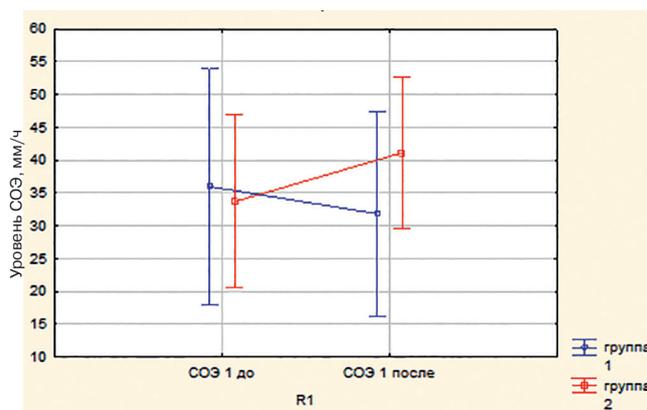


Рис. 4. Динамика СОЭ после переливания компонентов крови

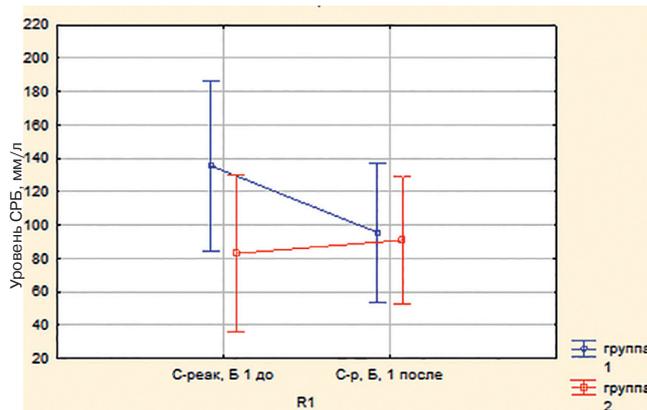


Рис. 5. Динамика уровня СРБ после переливания гемокомпонентов

Уровни СРБ после трансфузий иммунной и свежемороженой плазмы значимо ($p=0,04$) отличались как в группе, так и между группами ($p=0,004$) (рис. 5).

Клинически уровень прокальцитонина после переливания дозы иммунной плазмы снижался в течение суток, при переливании СЗП такой динамики не было. Значимых различий ($p=0,76$) между группами не выявлено. По количеству лимфоцитов при трансфузии

гемокомпонентов значимой динамики ($p=0,13$) не выявлено, межгрупповых отличий также нет. Показатели общего белка до и после переливания компонентов крови значимо ($p=0,01$) различались. Межгрупповые отличия при этом отсутствовали ($p=0,72$).

Динамика всех вышерассмотренных показателей представлена в таблице.

В обеих группах при лечении заболеваний использовались массивные дозы антибиотиков, проводился их подбор на чувствительность к определенным микроорганизмам. Применялись хирургические методы лечения (аутодерматопластика). У больных 1-й группы операции по восстановлению кожного покрова проводились в 85,7% случаев, во 2-й группе – в 85% случаев. Трансплантаты у пациентов обеих групп прижились в 99%, донорские раны были сухие, без признаков воспаления. При местном лечении раневых поверхностей использовались одинаковые мазевые препараты. В 1-й группе эпителизация ран происходила в течение 3–4 недель, во 2-й группе – в течение 5–6 недель. В обеих группах отмечался статистически значимый ($p=0,022$) прирост количества культур, высеянных из раны микробов при бактериологических посевах,

и корреляция этого фактора с исходом лечения в стационаре. При этом при высеве одной культуры микроорганизмов результат лечения имел тенденцию к улучшению. Если высевали две и более культуры, то результат зависел от повторных исследований. Присутствие микроорганизмов в посевах перед выпиской указывало на неблагоприятный исход. По длительности пребывания больных в стационаре значимых различий между группами не выявлено.

Выводы

1. Динамика температуры тела в обеих группах после первого и второго переливания компонентов крови имела разнонаправленный характер.

2. У больных 1-й группы после переливания иммунной плазмы отмечалось значительное снижение показателей воспалительной реакции крови (уменьшение лейкоцитоза, СОЭ, СРБ). Прокальцитонин снижался на 13,49 нг/мл после каждого переливания иммунной плазмы. Уровень общего белка увеличивался после каждой трансфузии компонента крови.

3. У пациентов 2-й группы положительных изменений показателей воспалительной реакции крови не было

Таблица

Динамика исследуемых показателей

Показатель	Группа	Средняя величина	Стандартное отклонение	Процентили		
				25%	50% (медиана)	75%
Изменение температуры за 1-е сутки	1-я	- 0,070	0,590	- 0,400	- 0,150	0,100
	2-я	0,320	0,800	- 0,150	0,050	0,650
Изменение температуры за 2-е сутки	1-я	- 0,220	0,240	- 0,300	- 0,150	0,000
	2-я	- 0,040	0,650	- 0,200	0,000	0,200
Лейкоциты до первого переливания	1-я	10,229	6,104	6,550	9,450	13,475
	2-я	11,771	3,993	8,500	10,450	15,800
Лейкоциты после первого переливания	1-я	8,543	5,192	5,125	7,150	14,150
	2-я	11,379	4,540	7,775	10,200	14,300
Лимфоциты до первого переливания	1-я	12,500	6,164	9,500	12,500	14,750
	2-я	17,000	7,473	12,000	16,000	20,000
Лимфоциты после первого переливания	1-я	15,125	6,128	9,250	15,500	20,750
	2-я	19,467	8,279	13,000	17,000	24,000
СОЭ до первого переливания	1-я	36,000	25,865	16,000	36,000	55,000
	2-я	33,692	20,842	15,000	30,000	50,000
СОЭ после первого переливания	1-я	31,857	157,296	12,000	35,000	49,000
	2-я	41,154	137,517	29,000	43,000	52,000
СРБ до первого переливания	1-я	205,170	95,732	137,485	173,10	304,92
	2-я	52,5800	60,485	9,810	52,580	-
СРБ после первого переливания	1-я	151,262	57,452	95,382	158,03	200,37
	2-я	109,215	78,184	53,930	109,21	-
Прокальцитонин до первого переливания	1-я	33,6677	92,518	0,5432	3,0450	11,617
	2-я	1,1180	1,089	0,3890	0,7100	2,2550
Прокальцитонин после первого переливания	1-я	20,1786	56,459	0,4710	1,4600	6,7450
	2-я	9,8550	10,243	0,8150	8,900	19,850
Общий белок до первого переливания	1-я	48,256	7,4064	41,850	50,200	53,950
	2-я	51,930	6,5950	47,025	52,100	55,850
Общий белок после первого переливания	1-я	53,978	9,3831	46,000	50,000	63,500
	2-я	56,010	9,7068	46,325	55,000	65,500

(лейкоциты и СОЭ после каждого переливания увеличивались, изменения СРБ были незначимы). Уровень прокальцитонина после каждого переливания СЗП возрастал, а также увеличивалось содержание общего белка.

4. В обеих группах на результат лечения оказывало влияние количество микроорганизмов, высеванных из раневой поверхности при первичном бактериологическом посеве.

5. При септических состояниях переливание иммунной плазмы было более эффективно, чем переливание СЗП. Этот эффект по нормализации лабораторных показателей крови наблюдался при меньшем среднем объеме (0,58 л) переливаемой иммунной плазмы по сравнению с большим средним объемом (0,83 л) переливаемой СЗП.

Литература

1. Волков, А.М. Прогнозирование и профилактика гнойно-септических осложнений после коронарного шунтирования: дис. ... канд. мед. наук / А.М. Волков. – СПб.: ВМА, 2002. – 170 с.
2. Ерюхин, И.А. Опыт медицинского обеспечения войск в Афганистане 1979–1989 гг. Организация и объем хирургической помощи / И.А. Ерюхин, В.И. Хрупкин, С.П. Калекко. – М.: ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 2002. – 358 с.
3. Козлов, В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. – СПб.: Диалект, 2008. – 148 с.
4. Попов, Д.А. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии / Д.А. Попов [и др.] // Клин. лаборат. диагн. – 2013. – № 5. – С. 55.
5. Патент № 2665170 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2018.02). Способ лечения пациентов с осложнениями внутригоспитальными инфекциями / Н.В. Бельгесов [и др.]; опубл. 28.08.2018 г., бюлл. № 25.
6. Тец, В.В. Клеточные сообщества / В.В. Тец. – СПб.: СпецЛит, 1998. – 15 с.
7. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012 / R.P. Dellinger [et al.] // Intensiv. Care Med. – 2013. – № 1. – P. 9.
8. Kumar, A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – № 34 (6). – P. 96.
9. Li, J. Addressing the risk of bacterial contamination in platelets: hospital economic perspective / J. Li // Transfusion. – 2017. – № 10. – P. 2321–2328.
10. Taur, Y. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Y. Taur // Clinical Infectious Diseases. – 2012. – № 7. – P. 905–914.
11. Wallet, F. Preliminary clinical study using a multiplex real-time PCR test for the detection of bacterial and fungal DNA directly in blood / F. Wallet [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2010. – № 16 (6). – P. 9.

L.A. Skripay, V.N. Vilyaninov, N.V. Belgesov

Clinical use of immune plasma in septic conditions

Abstract. *The effectiveness of clinical use of immune plasma in comparison with conventional fresh-frozen plasma in septic conditions is considered. It was found that the use of immune plasma in the treatment of patients suffering from septic complications, against the background of antibiotic therapy, is more effective than the use of conventional freshly frozen plasma. In patients who received immune plasma transfusions, there was a significant decrease in the inflammatory response of the blood (decrease in leukocytosis, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein), and the level of procalcitonin also decreased. The level of total protein, on the contrary, increased after each transfusion of this component. In patients who received fresh frozen plasma transfusion, there were no positive changes in the indicators of inflammatory blood reaction (the number of white blood cells and the rate of erythrocyte sedimentation after each transfusion increased, changes in C-reactive protein were insignificant). The level of procalcitonin and total protein increased after each infusion. In all patients who were transfused blood components, against the background of antibiotic therapy, the result of treatment was also influenced by the number of microorganisms seeded from the wound surface during primary bacteriological seeding. In General, in septic conditions, transfusion of immune plasma was more effective than transfusion of freshly frozen plasma. This effect on normalization of laboratory blood parameters was observed with a smaller average volume of transfused immune plasma (0,58 l) compared to a larger average volume (0,83 l) of transfused freshly frozen plasma.*

Key words: *microorganisms, lytic activity, immune plasma, fresh frozen plasma, transfusions, septic complications, bacteriological seeding, indicators of inflammatory blood reaction.*

Контактный телефон: 8-904-262-77-80; e-mail: vmeda-nio@mil.ru