

Л.А. Скрипай¹, В.Н. Вильянинов¹, А.А. Скрипай²

Комплексное обоснование применения иммунной плазмы для септических больных

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме. Ретроспективно анализируются данные учетных и отчетных документов Центра (крови и тканей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за период с 2017 по 2019 г. по применению компонентов крови при септических состояниях пациентов в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Объемы выданной иммунной плазмы для пациентов, страдающих септическими осложнениями, в 2017 г. составили 154 дозы (33,9 л), в 2018 г. – 196 доз (43,1 л), в 2019 г. – 389 доз (72,1 л). Установлено, что у больных, страдающих септическими осложнениями, на второй день после переливания компонентов крови уровни исследуемых показателей воспалительного процесса изменялись неоднозначно. Так, у больных, которым переливалась иммунная плазма, отмечалось снижение лейкоцитов на $1,5 \times 10^9/\text{л}$ на следующий день после переливания компонента. При этом происходило уменьшение палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, скорости оседания эритроцитов, снижение температуры тела. У пациентов, которым переливали свежемороженную плазму, лейкоциты, наоборот, увеличивались на $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и незначительно – моноциты. Незначительное снижение тромбоцитов у септических пациентов 1-й группы после переливания иммунной плазмы говорит об активном участии этих клеток в реакциях антибактериального иммунитета. Это можно рассматривать как благоприятный прогноз для конкретного больного, так как есть прямая зависимость между уменьшением количества тромбоцитов и длительностью нахождения на стационарном лечении, а также общим исходом заболевания. Уровень циркулирующих иммунных комплексов у пациентов обеих групп после переливаний компонентов крови сохранял свое значение в пределах нормальных величин. Уровни фибриногена, протромбина и альбумина незначительно изменялись в каждой группе. При этом уровень фибриногена после переливаний увеличивался, а протромбина – снижался. При этом уровне фибриногена плазмы активизирует систему клеток антибактериальной защиты организма и улучшает положительную динамику в лечении. В современных экономических реалиях проведение тестирования образцов плазмы на подавление роста колоний микроорганизмов является обоснованным, так как способствует уменьшению объемов переливаемых компонентов крови для тяжелых септических пациентов.

Ключевые слова: иммунная плазма, свежемороженая плазма, трансфузии, тромбоциты, лейкоциты, моноциты, факторы свертывания крови, микроорганизмы, септические осложнения.

Введение. В настоящее время сохраняется проблема подбора лекарственных средств для лечения септических больных. Мировая динамика заболеваемости сепсисом имеет устойчивую тенденцию к росту. Известно, что гнойно-воспалительный процесс в 40–70% случаев приводит к развитию сепсиса. Многие микроорганизмы сохраняют свое патогенное действие во время лечения, что способствует переходу болезни в хроническую форму, носительству микроорганизма и возникновению различных осложнений.

Процесс взаимодействия инфекта и макроорганизма сложен и характеризуется многогранностью ответа последнего на микробную инвазию, проявления которого определяют пол, возраст, раса, генетические факторы, характер сопутствующей патологии, а также «лечебная агрессия», включающая хирургические вмешательства и определенные медикаменты [2, 3, 9, 10].

Основой терапевтического действия антибактериальных препаратов является подавление жизнедеятельности возбудителя инфекции в результате угнетения специфического для микроорганизмов метаболического процесса. Биохимические механизмы антибиотикостойчивости бактерий различны, в число ведущих входят модификация мишени действия, инактивация антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, формирование метаболического «шунта» [6].

При поиске новых антибактериальных препаратов необходимо помнить о высокой стоимости клинических испытаний, недостаточной прогнозируемости рыночных услуг, большой сложности разработок препаратов с принципиально новыми механизмами действия и непредсказуемом быстром формировании и распространении резистентности. Развитие септических осложнений увеличивает общую стоимость лечения хирургических пациентов в 6 раз [1]. Рыночная экономика заставляет просчитывать и анализировать объемы перелитых компонентов крови для каждого больного, учитывать наличие показаний и обоснованность их применения.

Цель исследования. Проанализировать преимущества применения иммунной плазмы у больных, страдающих септическими осложнениями, в сравнении с обычной свежемороженой плазмой.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) с 2017 по 2019 г.

Анализировались изменения лабораторных показателей у 40 септических больных, разделенных на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты, получающие переливание иммунной плазмы, во 2-ю группу – больные, в лечении которых применялась свежемороженая плазма (СЗП). Результаты лечения оценивались на фоне антибактериальной терапии. В оценке динамики

лабораторных показателей использовались методы «ручного», а также автоматического исследования с использованием анализаторов. Изучались данные общеклинических анализов крови, показателей коагулограммы, уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), альбумина, результаты бактериологических посевов отделяемого с раневых поверхностей и крови больных. При оценке и идентификации пророста патогенной микрофлоры на бактериологических посевах использовали классический метод. Донорская плазма направленно подавляла рост колоний микроорганизмов на питательных средах, после чего трактовалась как иммунная. Именно это тестирование позволяло целенаправленно применять плазму с избирательной антибактериальной активностью у конкретного септического пациента, что давало преимущества в лечении больных по сравнению с применением обычной СЗП.

Наличие септического осложнения определяли на основании клинической картины, лабораторных и бактериологических исследований.

Основным признаком синдрома системной воспалительной реакции являлось количество лейкоцитов в периферической крови пациента. Изменения данных клеток крови у больных, страдающих септическими осложнениями, изучались после первого и второго дней переливания доз иммунной и СЗП.

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 процентилей. 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. Объемы перелитых компонентов крови в клиниках ВМА в 2017 г. составили 4258 доз эритроцитов, 2294,5 л плазмы, 480 доз аппаратного тромбоцитного концентрата (ТК); в 2018 г. – 4419 доз эритроцитов, 1963,9 л плазмы, 602 дозы ТК; в 2019 г. – 3990 доз эритроцитов, 1853,0 л плазмы, 645 доз ТК. На долю больных, страдающих септическими осложнениями, приходилось 8% от общего объема перелитых компонентов крови.

Основным клиническим проявлением заболевания был синдром интоксикации, который проявлялся вялостью, слабостью, заторможенностью, изменением температуры тела. При переливании гемокомпонентов

(антибактериальная активность которых подвергалась исследованию) в обеих группах больных клинически отмечалась положительная динамика их состояния: улучшалось самочувствие, уменьшалась слабость, вялость, повышалась адекватность реакции на медицинский персонал и коммуникативность пациентов.

Выявлено, что после второй трансфузии компонентов крови изменение уровня лейкоцитов в обеих группах было незначимым ($p=0,36$). Также незначительной ($p=0,07$) была межгрупповая динамика (рис. 1).

Уровень лейкоцитов у тяжелых септических пациентов после трансфузионной терапии прямо коррелировал с уровнем скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ($p=0,043$), процентом палочкоядерных нейтрофилов ($p=0,022$), количеством эритроцитов ($p=0,014$), изменениями температуры ($p=0,031$).

Уменьшение количества тромбоцитов при септических состояниях можно рассматривать как вовлечение их в противовоспалительный ответ организма. Они активно участвуют в реакциях антибактериального иммунитета. Данные клетки крови могут распознавать бактерии и растворимые продукты их жизнедеятельности через рецепторы TLR2, TLR4, TLR7, TLR9, FcγRIIIa и рецепторы для компонентов комплемента, а также через структуры, задействованные в процессе гемостаза (через рецепторы GPIb, GPIIb-IIIa). Следствием распознавания бактерий является активация тромбоцитов, инициация ими гемокоагуляции и врожденного иммунного ответа. Адгезия бактерий и тромбоцитов может возникать как посредством прямого взаимодействия между структурами клеточной мембраны бактерий с рецепторами тромбоцита, так и косвенным механизмом, когда бактерии покрываются белками плазмы крови (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда, факторы комплемента и иммуноглобулин G (IgG)) и связываются с тромбоцитами через специфические для этих белков рецепторы. Тромбоциты обладают способностью фагоцитировать бактерии и останавливать их рост за счет микробицидного субстрата (который описывается как тромбоцидины или микробицидные белки тромбоцитов и β-дефенсины человека hBD-1, 2 и b-3). Уровень тромбоцитов после второго дня переливаний прямо коррелировал с динамикой активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) ($p=0,004$), с количеством микроорганизмов, высеянных из крови ($p=0,034$), длительностью лечения больных ($p=0,001$), исходом лечения ($p=0,041$) и обратно коррелировал с показателем спонтанной миграции лейкоцитов ($p=-0,017$), количеством микроорганизмов, высеянных из раны ($p=-0,014$), уровнем альбумина ($p=-0,013$). В реакциях антибактериального иммунитета тромбоциты привлекают нейтрофилы, моноциты и активизируют систему комплемента [4]. В условиях острого инфекционного процесса (сепсис) взаимодействие моноцитов и тромбоцитов может приводить к противовоспалительным эффектам [5, 7, 8, 12].

Не выявлено изменений в уровнях моноцитов в группах и между группами ($p=0,47$) (рис. 2). Клинически отмечается, что на следующий день после

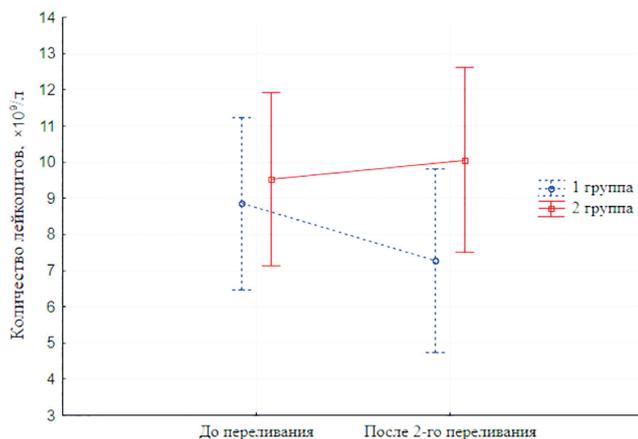


Рис. 1. Уровни лейкоцитов после переливания компонентов крови в обеих группах

переливания иммунной плазмы уровень моноцитов остается без изменений, а после переливания СЗП немного увеличивается.

Уровень ЦИК у больных в обеих группах до переливания компонентов крови прямо коррелирует с уровнем ЦИК после переливания ($p=0,001$).

Генерализованная воспалительная реакция при сепсисе сопровождалась коагулопатией. При этом в обеих группах по уровню фибриногена выявлена значимая динамика ($p=0,01$). Вместе с тем межгрупповых различий по данному показателю не выявлено ($p=0,69$). Уровень протромбина по Квику (до и после переливаний) компонентов крови в группах значимо не изменялся ($p=0,78$). Межгрупповые различия были достоверны ($p=0,02$) и носили разнонаправленный характер (рис. 3).

Динамика количества микроорганизмов, высеянных из раны, после переливания компонентов крови в обеих группах была значимой ($p=0,023$ и $p=0,03$ соответственно), рисунок 4.

В дополнение к кристаллоидам для начальной реанимации и последующего замещения внутрисосудистого объема у пациентов, страдающих сепсисом и септическим шоком, использовали переливание альбумина [11].

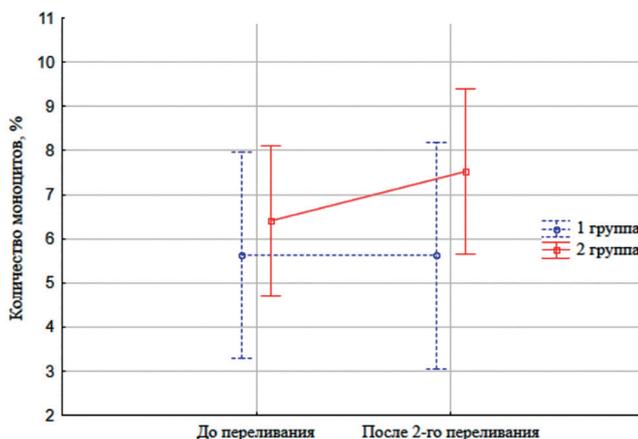


Рис. 2. Уровни моноцитов после переливания компонентов крови исследуемых групп

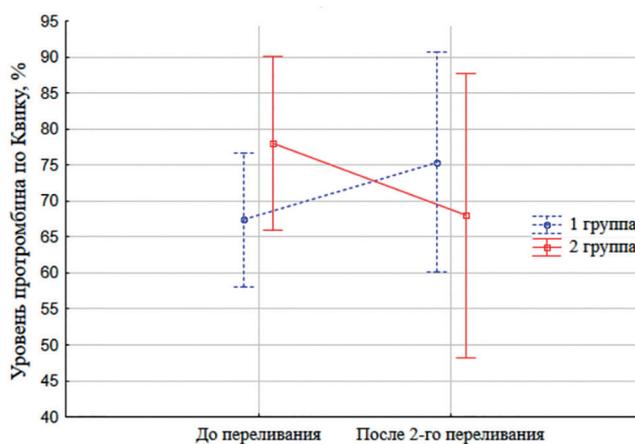


Рис. 3. Уровни протромбина после переливания компонентов крови у больных обеих групп

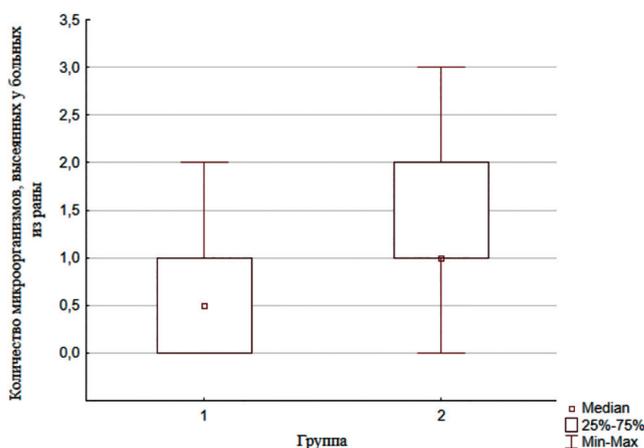


Рис. 4. Количество микроорганизмов, высеянных у больных из раны после переливания компонентов крови

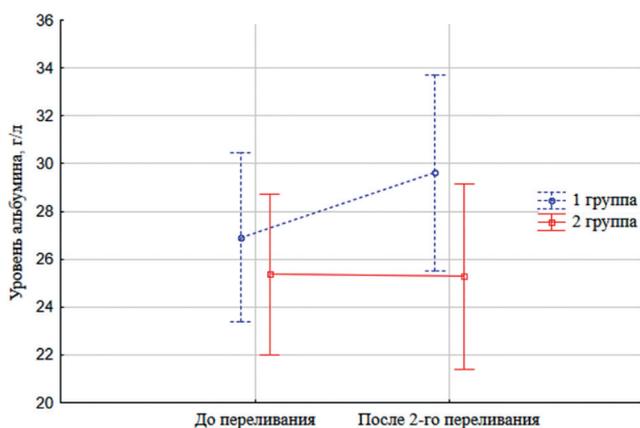


Рис. 5. Уровни альбумина у больных обеих групп после переливания компонентов крови

Значимых отличий уровня альбумина в группах и между группами после переливания компонентов крови не наблюдалось. Клинически у больных 1-й группы после переливания иммунной плазмы отмечалось незначительное увеличение уровня альбумина (рис. 5).

Выводы

1. У больных 1-й группы на второй день после переливания иммунной плазмы отмечалось снижение лейкоцитов на $1,5 \times 10^9$ /л, происходило уменьшение палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, СОЭ, снижение температуры тела.
2. У пациентов 2-й группы после трансфузии СЗП на второй день лейкоциты повышались на $0,5 \times 10^9$ /л, увеличивалось содержание моноцитов.
3. Незначительное снижение тромбоцитов у септических пациентов 1-й группы после переливания иммунной плазмы говорит об активном участии этих клеток в реакциях антибактериального иммунитета. Это можно рассматривать как благоприятный прогноз для конкретного больного, так как есть прямая зависимость между уменьшением количества тромбоцитов и длительностью нахождения на стационарном лечении, а также общим исходом заболевания.
4. Уровень ЦИК у пациентов обеих групп после переливаний компонентов крови сохранял свое значение в пределах нормальных величин.
5. Уровни фибриногена, протромбина и альбумина значимо изменялись в каждой группе. При этом уровень фибриногена после переливаний увеличивался, уровень протромбина менялся разнонаправленно.
6. При лечении больных применение иммунной плазмы активизирует систему клеток антибактериальной защиты организма и улучшает положительную динамику в лечении.
7. В современных экономических реалиях проведение тестирования образцов плазмы на подавление роста колоний микроорганизмов является обоснованным, так как способствует уменьшению объемов переливаемых компонентов крови для тяжелых септических пациентов.

Литература

1. Козлов, В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. – СПб.: Диалект, 2008. – 24 с.
2. Руднов, В.А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В.А. Руднов [и др.] // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2016. – № 4 (13). – С. 5.
3. Руднов, В.А. Сепсис и терагностика на пути к персонализированной медицине / В.А. Руднов [и др.] // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2015. – № 6. – С. 60–67.
4. Серебряная, Н.Б. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций / Н.Б. Серебряная [и др.] // Журн. инфектолог. – 2017. – № 4 (9). – С. 5–8.
5. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Ч. 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций / Н.Б. Серебряная [и др.] // Мед. иммунолог. – 2019. – № 1 (21). – С. 14.
6. Тец, В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Заболевания мочевыводящих путей / В.В. Тец. – СПб.: КЛЕ-Т, 2005. – 27 с.
7. Hagihara, M. Platelets, after exposure to a high shear stress, induce IL-10-producing, mature dendritic cells in vitro / M. Hagihara [et al.] // J. Immunol. – 2004. – № 9 (172). – P. 5297–5303.
8. Halvorsen, B. Activated platelets promote increased monocyte expression of CXCR5 through prostaglandin E2-related mechanisms and enhance the anti-inflammatory effects of CXCL13 / B. Halvorsen [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – № 2 (234). – P. 352–359.
9. Iskander, K. N. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses and evolving understanding / K. N. Iskander [et al.] // Physiol. Rev. – 2013. – № 3 (93). – P. 247–1288.
10. Kwan, A. Transcriptional instability during evolving sepsis may limit biomarker based risk stratification / A. Kwan [et al.] // PL. On. – 2013. – № 3 (8). – P. 460–501.
11. Singer, M. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / M. Singer [et al.] // Critic. Car. Medic. – 2017. – № 3 (45). – P. 503.
12. Zamora, C. Functional consequences of platelet binding to T lymphocytes in inflammation / C. Zamora [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2013. – № 3 (94). – P. 521–529.

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

Comprehensive rationale for the use of immune plasma for septic patients

***Abstract.** Data of accounting and reporting documents of the Center (blood and tissues) are analyzed retrospectively) the Kirov military medical Academy for the period from 2017 to 2019 on the use of blood components in septic conditions of patients in clinics of the Kirov Military medical Academy. The volume of issued immune plasma for patients suffering from septic complications in 2017, it was 154 doses (33,9 l), in 2018, it was 196 doses (43,1 l), in 2019, it was 389 doses (72,1 l). It was found that in patients suffering from septic complications on the second day after transfusion of blood components, the levels of the studied indicators of the inflammatory process did not change unambiguously. Thus, in patients who received immune plasma transfusion, there was a decrease in white blood cells by $1,5 \times 10^9$ /l on the next day after the component was transfused. At the same time, there was a direct decrease in rod-shaped neutrophils, monocytes, erythrocyte sedimentation rate and a decrease in body temperature. In patients who were transfused fresh frozen plasma, white blood cells increased by $0,5 \times 10^9$ /l and slightly – monocytes. A slight decrease in platelets in septic patients of group 1 after transfusion of immune plasma indicates the active participation of these cells in the reactions of antibacterial immunity. This can be considered as a favorable prognosis for a particular patient, since there is a direct relationship between the decrease in the number of platelets and the duration of stay in hospital treatment, as well as the overall outcome of the disease. The level of circulating immune complexes in patients of both groups after transfusions of blood components remained within normal values. Levels of fibrinogen, prothrombin, and albumin changed significantly in each group. At the same time, the level of fibrinogen after transfusions increased, and prothrombin changed in different directions. In the treatment of patients, the use of immune plasma activates the system of cells of the body's antibacterial defense and improves the positive dynamics in treatment. In modern economic realities, testing plasma samples to suppress the growth of microbial colonies is justified, since it helps to reduce the volume of transfused blood components for severe septic patients.*

Key words: immune plasma, fresh frozen plasma, transfusions, platelets, white blood cells, monocytes, blood clotting factors, microorganisms, septic complications.

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