На правах рукописи

Скрипай Лариса Александровна

КОМПЛЕКСНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ ПЛАЗМЫ ПРИ СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

14.01.21 – гематология и переливание крови

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Вильянинов Владимир Николаевич

Санкт-Петербург – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ:

Стр.

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА 11

1.1 Теории возникновения сепсиса, современное определение, классификация 11

1.2. Роль микроорганизмов в этиологии септических осложнений 14

1.3. Врожденный и приобретенный иммунитет 14

1.4. Механизмы защиты макроорганизмов от инфекции 22

1.5. Патогенез сепсиса 25

1.6. Диагностика сепсиса 28

1.7. Лечение сепсиса 34

1.7.1. Антибактериальная терапия 34

1.7.2. Вазопрессорные лекарственные средства 36

1.7.3. Трансфузионная терапия 36

1.7.3.1. Кровезаменители 37

1.7.3.2. Препараты крови 44

1.7.3.3. Компоненты крови 46

1.7.3.4. Иммунокоррегирующие препараты 49

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ 55

2.1. Материалы и методы исследования 55

2.2. Метод ретроспективного и проспективного анализа 56

2.3. Производственный метод получения плазмы 56

2.4. Бактериологический метод тестирования донорской плазмы 60

2.5. Метод контрольной группы 62

2.6. Методы лабораторных исследований 63

2.7. Методы статистической обработки 63
2.8. Характеристика исследуемых пациентов 64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ 66
3.1. Анализ пациентов, нуждающихся в пассивной иммунотерапии 66
3.2. Результаты бактериологических исследований материалов пациентов с септическими состояниями 71
3.3. Анализ потребностей применения компонентов донорской крови в клиниках академии за 2017 – 2020 годы 79
3.4. Алгоритм получения и применения иммунной плазмы 83
3.5. Статистическая обработка данных 91
3.6. Данные клинических наблюдений 102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 121
ВЫВОДЫ 129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 130
СИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Актуальность проблемы оказания эффективной трансфузиологической помощи пациентам с иммуносупрессией при бактериальных инфекциях обусловлена высокой летальностью по причине развития септических осложнений**.** Развитие антибиотикорезистентности, иммунодефицитные состояния заставляют искать новые методы лечения септических пациентов.

В Соединенных Штатах Америки (США) проведены исследования, подтверждающие, что более половины инфекционных заболеваний развивается с образованием биопленок – это сообщества родственных и неродственных микроорганизмов. Клетки микроорганизмов взаимодействуют между собой, вырабатывают межклеточное вещество и отграничиваются от окружающей среды оболочками. Для всех микробов биопленки установлено: 1. устойчивость к факторам иммунной системы хозяина; 2. вырабатывание и освобождение эндотоксина сначала в матрикс биопленок, только потом – в межклеточное пространство; 3. выживаемость в присутствии антибиотиков; 4. интенсивный обмен генетической информацией [68].

В военное время проблема обеспечения войск гемотрансфузионными средствами рассматривается как социально значимая, государственная задача [27]. Состояния, требовавшие проведения инфузионной терапии у раненых в период афганской войны: 1)послеоперационные осложнения – 31,9%; 2)полиорганная недостаточность – 21,1%; 3)нарушения функции почек – 2,9%; 4)черепно – мозговая травма – 6,6%; 5)инфекционные и септические осложнения – 35,7% [35]. Инфекционные осложнения ран, заболеваний, включая состояния генерализации инфекции и сепсиса, составляли до 40% нуждающихся в гемотрансфузионной терапии во время войны в Демократической республике Афганистан [35]. В современных хирургических стационарах инфекционные осложнения после оперативных вмешательств являются причиной сепсиса и сопровождаются летальностью от 30 до 60%, а при септическом шоке – 80% [5,

6]. В европейских странах частота развития сепсиса составляет от 50 до 100 случаев на сто тысяч жителей. В США ежегодно количество больных с сепсисом достигает 750000 [75]. В России точных данных по численности септических пациентов нет. Инфекционные осложнения при операциях на сердце встречаются от 4,5 до 14,2% [19]. Гнойно-воспалительный процесс в 40 – 70% случаев может приводить к развитию сепсиса [127].

Одна из основополагающих задач при сепсисе - это быстрое выявление причины заболевания и санация очага инфекции. В комплексном лечении сепсиса необходимо осуществлять антибактериальную, трансфузионную терапию (ТТ). Включение в схемы ТТ иммунных препаратов позволяет возместить дефицит функций клеточной и гуморальной иммунорегуляции, уменьшить влияние провоспалительных медиаторов на организм пациента и подавить системный воспалительный ответ [72]. Иммунные препараты целенаправленного действия способны уменьшить токсическое воздействие определенного возбудителя на организм пациента, подавляя рост данного штамма [122,125].

Улучшить результаты лечения сепсиса возможно путем применения индивидуального подбора плазмы с антибактериальным действием против вида возбудителя, высеянного от пациента [15].

Степень разработанности темы исследования.

В Центре (крови и тканей) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова разработан алгоритм по получению и применению иммунной плазмы (ИП) для больных с септическими осложнениями, который включает взаимодействие клиник академии, бактериологических лабораторий центра клинической лабораторной диагностики (ЦКЛД), Центра (крови и тканей) для оптимизации индивидуального подбора при лечении иммунными средствами. Одним из результатов данного исследования было получение патента на изобретение № RU 2665170 C2 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2018.02) [51]. Результаты диссертационного исследования используются в

лекциях и практических занятиях по трансфузиологии на циклах повышения квалификации.

Цель исследования.

Улучшить результаты лечения септических пациентов путем применения иммунной плазмы индивидуального подбора.

Задачи исследования:

1. Оценить взаимосвязь содержания и объема гемотрансфузионной терапии с показателями ее безопасности и лечебной эффективности при лечении пациентов с септическими осложнениями.
2. Разработать алгоритм определения антибактериальных свойств донорской плазмы путем выявления литической активности микроорганизмов при бактериологическом методе.
3. Оценить потребность в применении индивидуально подобранной иммунной плазмы по сравнению со свежезамороженной плазмой (СЗП) при лечении септических пациентов.
4. Оценить возможность обеспечения индивидуально подобранной иммунной плазмы пациентов с септическими осложнениями многопрофильного стационара и эффективность применения данного компонента крови.

Научная новизна исследования.

Предложен способ исследования образцов донорской плазмы, ее литической активности в отношении микроорганизмов: Klebsiella pneumonia, Enterococcus faecalis, Proteus vulgaris Pseudomonas aeruginosa, и др. на основе бактериологического метода.

Показаны преимущества индивидуального подбора для конкретного септического пациента донорской плазмы с прямым определением антибактериальных свойств к конкретному виду возбудителя.

Установлено, что включение ИП направленного действия в протоколы комплексного лечения пациентов с сепсисом приводит к уменьшению потребностей трансфузий других компонентов крови.

Разработан метод получения и клинического применения ИП направленного действия на основе выявления антибактериального действия донорской плазмы. Созданы алгоритмы получения ИП и ее использования с последующим созданием резерва данного компонента крови.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Сложность правильного подбора иммунных препаратов направленного действия оказывало значительное влияние на исход заболевания септических пациентов. Тестирование донорской плазмы и выявление лизиса патогенных микроорганизмов на стандартных питательных средах показало наличие антибактериальной активности донорской СЗП. Проводили титрование плазмы. Определяли максимальное разведение плазмы, при котором сохранялась ее способность лизировать микроорганизмы. Плазму с антибактериальным действием возможно было трактовать как иммунную. Бактериологическое тестирование помогало выявлять лизис определенных микроорганизмов, что давало возможность провести индивидуальный подбор ИП для конкретного пациента. В работе показано преимущество применения ИП по сравнению со СЗП для лечения пациентов с септическими состояниями. Отмечалось улучшение выживаемости больных при раннем назначении ИП. Показана значимость изменения С-реактивного белка (СРБ) после трансфузий ИП и СЗП. Выявленные в работе прогностические критерии на основе изменения уровня тромбоцитов при лечении септических пациентов подтверждают роль этих клеток крови в механизмах антибактериального иммунитета. Показана прямая зависимость между динамикой числа тромбоцитов периферической крови после трансфузий ИП и длительностью лечения пациентов, исходом заболевания. Оценена прогностическая значимость количества различных видов микроорганизмов, высеянных из раневого отделяемого больных при бактериологических исследованиях при лечении пациентов. Внедрение в практику алгоритма получения ИП направленного действия на микроорганизмы (Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Proteus

vulgaris и др.) на основе бактериологического метода позволяет улучшить результаты лечения септических больных.

Методология и методы исследования.

Используемая в работе методология основана на изучении отечественных и зарубежных данных по лечению, обследованию и ведению септических пациентов. В методологию исследования входило: подбор и подробное изучение необходимой литературы, обязательное создание научной гипотезы, определение цели и определенных задач по данному исследованию. Во время работы происходил сбор информации, анализ, обработка и обобщение материала. В работе использовались данные специального тестирования донорской плазмы и ее литической активности, выполнен анализ архивных историй болезней. У септических пациентов оценены показатели температурной кривой, результаты клинических анализов, их динамика и взаимосвязь во время лечения. Важное значение было уделено результатам бактериологических посевов больных, страдающих септическими осложнениями. При оценке и идентификации патогенной микрофлоры при бактериологических посевах использовали классический метод.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Системное решение вопроса обеспечения пациентов индивидуально подобранной ИП направленного действия в многопрофильной медицинской организации с распределением задач и ответственности врачебного персонала клинического и лабораторного звеньев, а также службы крови обеспечивает безопасность и лечебную эффективность гемотрансфузий при условии возможного устранения причины заболевания и более ранних сроков лечебного применения.

2. Разработан алгоритм получения индивидуально подобранной ИП направленного действия на микроорганизмы: Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis для клинического применения у пациентов с септическими осложнениями травм, ожогов, заболеваний. Алгоритм позволяет

произвести лабораторно-бактериологическое выделение возбудителя заболевания с параллельным тестированием донорской плазмы для оптимизации подбора иммунной среды септическим пациентам.

3. Применение ИП по индивидуальному подбору позволяет значительно уменьшить потребность в трансфузиях СЗП септическим пациентам.

4. Предложенный алгоритм индивидуального подбора ИП позволяет улучшить результат лечения септических больных.

Степень достоверности и апробация работы.

Степень достоверности обеспечивается выборкой архивных историй болезней; использованием современных методов оценки лабораторных, бактериологических и клинических признаков септических осложнений; результатами статистической обработки данных. Поставленные задачи исследования выполнены и проанализированы с помощью программы статистических исследований. Алгоритм получения и клинического использования ИП на основе бактериологического метода внедрен в практику работы Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Клиники академии (факультетская хирургия, общая хирургия, военно – морская хирургия, госпитальная хирургия, клиника термических поражений и пластической хирургии) при лечении пациентов с сепсисом используют ИП, индивидуально подобранную для конкретного возбудителя, выделенного от данного больного. Объемы выданной ИП для больных с септическими осложнениями: в 2017 году составили 154 дозы (33,9 л); в 2018 году – 196 доз (43,1 л); в 2019 году – 389 доз (72,1 л), в 2020 году – 393 дозы (98,5 л).

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ и 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора в исследование.

Автором разработан механизм взаимодействия врачей лечебного профиля, клинико-лабораторной диагностики и службы крови по выявлению возбудителя заболевания, скринингу донорской плазмы, оперативному проведению индивидуального подбора ИП для лечения больных с сепсисом. Предложенное решение проверено на практике путем реализации обязанностей каждого из участников технологического процесса и их корректировки. Автором лично разработана система обеспечения данным компонентом крови пациентов в условиях многопрофильного стационара; изучена эффективность ИП при лечении пациентов с септическими осложнениями; создан банк ИП направленного действия к микроорганизмам: Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Proteus vulgaris в экспедиционном отделе Центра (крови и тканей); проанализировано влияние трансфузий ИП на показатели эффективности и объемы потребления компонентов крови для пациентов с сепсисом; оценены риски осложнений. Автором самостоятельно проведен детальный анализ доступной отечественной и зарубежной литературы, а также математическая обработка данных с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistics (Version 21).

Структура и объем исследования.

Диссертационная работа включает следующие разделы: введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы; написана на 148 страницах, имеет 39 таблиц и 17 рисунков. Список литературы представлен 138 зарубежными и отечественными источниками.

ГЛАВА 1

ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Теории возникновения сепсиса, современное определение, классификация

Впервые термин «сепсис» употреблялся Аристотелем в IV веке до нашей эры и определялся как отравление организма продуктами гниения собственных тканей. Во время господства «миазматической теории» основоположник отечественный хирургии - Н.И. Пирогов изучал патогенез сепсиса. Он считал, что при попадании «миазмов» на раневую поверхность первичный очаг и общее состояние организма оказывали влияние на развитие заболевания. Н.И. Пирогов создал классификацию сепсиса, описал клинические симптомы и принципы лечения сепсиса [50].

Научная концепция сепсиса в настоящее время основана на информации о системной реакции организма на инфекционное повреждение. Большой вклад в изучение сепсиса внесли отечественные ученые: И.В. Давыдовский, В.Г. Бочоришвили, Б.Р. Гельфанд, А.П. Авцын, В.И. Стручков, М.И. Кузин, А.П. Колесов, М.И. Лыткин, И.А. Ерюхин, А.Л. Костюченко.

В современном учении о септических осложнениях травм, ожогов, заболеваний можно рассматривать несколько теорий развития: аллергическую, бактериологическую, нейротрофическую, токсическую и цитокиновую.

В настоящее время происходит много дискуссий по поводу постановки диагноза и лечению сепсиса.

Впервые в 1991 году в г. Чикаго на конференции американских врачей было введено понятие «синдрома системного воспалительного ответа (ССВО)», лежащего в основе сепсиса [125].

Системное воспаление – это ответная реакция организма, которая может возникнуть на инфекцию, операцию, травму.

При синдроме системной воспалительной реакции (ССВР) выявляется очаг инфекции и два или более следующих признака:

– температура ≥38°С или ≤36°С;

– частота сердечных сокращений ≥90/минуту (мин);

– частота дыхательных сокращений >20/мин или гипервентиляция (парциальное давление углекислого газа ($PaCO_2$) ≤ 32 миллиметров ртутного столба (мм рт.ст.));

– лейкоциты крови >12×10^9/ литр (л) или <4×10^9/л, или незрелых форм >10% [60, 126].

Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов, характеризуется очагом инфекции и двух или более признаков системного воспалительного ответа.

При тяжелом сепсисе проявляются органные дисфункции, гипотония (менее 90 мм рт. ст.), изменение сознания, нарушение мочевыделительной функции почек по типу олигурии (выделение мочи в количестве - 0,5 миллилитров/килограмм/час (мл/кг/час)), возможно повышение лактата крови более 2 миллимоль/литр (ммоль/л).

При септическом шоке развивается артериальная гипотония, которая не корригируется при помощи инфузионной терапии, требует назначения катехоламинов [60, 126].

Если при септическом шоке не удается поднять артериальное давление лекарственными средствами (вазопрессорами, инфузионной терапией), то его можно рассматривать как рефрактерный септический шок.

В России был издан приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №659 от 19.10.2007 года «Стандарт оказания медицинской помощи больным стрептококковой септицемией, другой септицемией, кандидозной септицемией (при оказании специализированной помощи)». Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов разработала клинические рекомендации по лечению сепсиса. Санкт-Петербургское общество специалистов по сепсису в 2016 году утвердило «Клинические рекомендации по

диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга».

Существует классификация сепсиса по причине возникновения:

- раневой;
- послеродовый;
- посттравматический;
- ожоговый;
- сепсис при патологии внутренних органов.

Можно рассматривать септический процесс по месту возникновения инфекции:

- перкутанный – развивается при попадании возбудителя в организм через поврежденный кожный покров;
- акушерско-гинекологический – развивается в основном после родов или абортов;
- риноотогенный – развивается при возникновении очага инфекции в носу и околоносовых пазух;
- оральный – развивается при инфекции в ротовой полости
- оториногенный – развивается при инфекции в носу или ухе;
- пневмогенный – развивается при наличии инфекционного очага в нижних дыхательных путях;
- ангиогенный развивается при инфицировании сосудистых протезов, стентов, шунтов или других внутрисосудистых шунтов;
- хирургический - развивается первичный очаг поражения в результате оперативного вмешательства или диагностических манипуляциях;
- урологический- развивается при проникновении в кровяное русло уроинфекционных патогенов и их токсинов;
- кардиогенный – развивается при наличии у больного инфекционного миокардита или эндокардита;
- пупочный – развивается у новорожденных вследствие проникновения инфекционных агентов в кровь через пупочную ранку;

- криптогенный – развивается в результате попадания в кровь патогенных микроорганизмов, первичный очаг определить не удается [61].

По течению болезни выделяют:

- молниеносный – развитие осложнения происходит в течение 1-3 суток от инфекционной атаки;
- острый – развитие осложнения происходит от 4 суток до 2 месяцев от инфекционной атаки;
- подострый – от 2 до 6 месяцев;
- хронический сепсис [61].

1.2. Роль микроорганизмов в этиологии септических осложнений

В современном мире одной из более частых причин возникновения септических осложнений являются грамотрицательные микроорганизмы. В исследовании EPIC II (2007), включившем более 14000 пациентов из 76 стран по всему миру грамположительные микроорганизмы были причиной инфекции в отделении реанимации в 47% случаев, а грамотрицательные – в 62% [22]. Возможно это связано с тем, что в реанимационных отделениях возрастает количество пациентов с септическими осложнениями, вызываемыми грамотрицательными бактериями (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumani, Klebsiella pneumonia, Enterobacter cloacae). Среди стафилококков увеличивается количество микроорганизмов, обладающих метициллинорезистентностью (MRSA).

1.3. Врожденный и приобретенный иммунитет

Иммунитет – это способность организма сохранять устойчивость к инфекции. Механизмы иммунитета защищают от попадания генетически чужеродных антигенов.

Врожденный иммунитет – это врожденная система защиты организма от патогенов на генетическом уровне [44, 69].

Приобретенный иммунитет – это система организма, которая реагирует на антигены, незнакомые ей с рождения.

Механизмы врожденного иммунитета условно делятся на:

- механические барьеры;
- гуморальные факторы;
- клеточные механизмы.

Механические барьеры: любые структуры, которые механическим путем препятствуют попаданию во внутреннюю среду организма чужеродных объектов. К ним можно отнести кожные покровы, слизистые, ток слезы, ток мочи и т.д.

Гуморальные факторы: система комплемента, противомикробные пептиды, провоспалитетельные цитокины, интерфероны типа I, белки острой фазы, лектины и др.

Клеточные механизмы: гранулоциты, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, NK-клетки, тучные клетки, NKT-клетки, Tγδ (4% от Т-лимфоцитов) и B1 лимфоциты. Особую группу клеток составляют фагоциты - моноциты/макрофаги и нейтрофилы, представляющие из себя наиболее важные компоненты системы врожденного иммунитета. С помощью разнообразных рецепторов фагоциты взаимодействуют с патогенами, а также с поврежденными соматическими клетками, фагоцитируют и уничтожают их [67].

Система комплемента имеет альтернативный путь, он запускается при спонтанном расщеплении С3 фрагмента комплемента или под влиянием С3-конвертаз, а также сывороточных либо микробных протеаз. Система комплемента может активироваться через лектин, связывающий маннозу (MBL), не требуется участия антител. Острофазовые белки: СРБ, фибриноген, маннозосвязывающий лектин, сывороточный амилоид А. Уровень маннозосвязывающего лектина возрастает при инфекции в 2-3 раза, а

концентрация СРБ может увеличиться в 100 раз. СРБ действует как опсонин и активирует систему комплемента [20].

Маннозосвязывающий лектин активирует комплемент по лектиновому пути, кроме того, действует так же, как опсонин. Фибриноген прикрепляется к поверхности бактериальных клеток и, тем самым, обладает опсонирующими свойствами. Белки острой фазы, связываясь с поверхностью бактерий, могут подавлять их проникновение в ткани. Также они способствуют фагоцитозу, активируют систему комплемента [67].

Наибольшей нейтрализующей и опсонирующей способностью по отношению к антигенам обладает СРБ. Активация системы комплемента с помощью СРБ происходит по классическому пути. С клетками иммунореактивности СРБ связывается через их высоко– и низкоаффинные рецепторы – Fcy. По данным проточной цитофлуориметрии 36% полиморфноядерных лейкоцитов, 70% моноцитов и 8% лимфоцитов имеют подобные рецепторы. Высокоаффинные Fcy-рецепторы представлены на тканевых макрофагах, а на моноцитах экспрессируются и специальные рецепторы к СРБ [46, 47, 49, 53].

С молекулами СРБ взаимодействуют почти все популяции лимфоцитов – CD4 и CD8-позитивные клетки, В-лимфоциты и большие гранулярные лимфоциты, выявляющие функциональную активность естественных киллеров (NK клетки) и клеток-эффекторов антителозависимой цитотоксичности через α-цепь рецепторов к интерлейкину (IL) 2.

Полисахариды микробного и грибкового происхождения содержат фосфорилхолин, для взаимодействия с которым на молекуле СРБ имеется специфический участок связывания. Процесс связывания через этот сайт находится в зависимости от присутствия ионов кальция. Имеются также участки связывания с поликатионами и полианионами, осуществление взаимодействий с которыми не зависит от присутствия ионов кальция [39].

Лигандами, связывающими с СРБ как поликатионы, являются стрептолизин О Streptococcus pyogenes и липополисахарид (ЛПС)

грамотрицательных микроорганизмов, а также некоторые цитокины: интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-8 (IL-8), трансформирующий фактор роста бета (TGFβ) [48, 20, 47].

СРБ нейтрализует бактериальные токсины и ингибирует фосфолипазы. [39].

В настоящее время известно два семейства антимикробных пептидов человека: кателицидины и дефензины [1].

Кателицидин LL-37 синтезируется в разных клетках организма человека, способен непосредственно принимать участие в процессах иммунного ответа [90].

Дефензины человека – катионные антимикробные пептиды (АМП) нейтрофилов и клеток барьерных эпителиев, защищают от микроорганизмов, вирусов [11, 13, 120].

Для дефензинов характерна β-складчатая, или «шпилькообразная», глобулярная структура, стабилизируемая тремя дисульфидными мостиками, связывающими шесть цистеиновых аминокислот. В зависимости от расположения дисульфидных связей выделяют α-, β-, θ-дефензины [10, 88, 89, 92].

В настоящее время охарактеризовано шесть групп α-дефензинов (HNP). Из них четыре группы (HNP 1-4) образуются в нейтрофилах, а еще две – выделены из клеток Пеннета и обозначаются HD5 и HD6 (HD, Human Defensins) [71].

Мембраны бактериальных клеток несут отрицательный заряд на своей поверхности, а дефензины заряжены положительно, происходит их взаимодействие. Белки-катионы притягиваются к мембране бактерий, проникают через нее, образуют поры в мембране. В поврежденную бактериальную клетку поступает вода, из нее выходят аминокислоты, калий, и бактерия погибает [43].

Пептиды, которые синтезируются в клетках кожи, являются преградой для проникновения инфекционных микроорганизмов [12, 78, 79].

Расположены дефензины: hBD-1 в перинуклеарной области кератиноцитов, а hBD-2 – в базальном слое; β-дефензин-3 человека – в шиповидном слое, α-дефензины человека – в сосковидном слое. При ожогах дефензины синтезируются клетками нижней дермальной и субдермальной зон обожженной кожи [120].

Дефензины нейтрофилов способствуют заживлению ран. Синтез HNP-1 повышает экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), проколлагена и протеинов в культурах фибробластов дермы [119].

α-Дефензины могут усиливать или подавлять активацию классического пути системы комплемента. При воспалении HNP 1 может обеспечивать защиту организма от тканевого повреждения, ингибируя раннюю фазу активации системы комплемента, классического или альтернативного пути, формируя комплексы с C1q (complement 1q, компонент комплемента 1 q) и MBL [71].

В определенных концентрациях HNP индуцируют высвобождение интерлейкина-8 и нейтрофил-активизирующего белка-78 из эпителиальных клеток, что приводит к привлечению дополнительного числа нейтрофилов в очаг воспаления [71, 81].

α-Дефензины связываются с плазминогеном и препятствуют распространению инфекции [11, 39, 108].

α-Дефензины способствуют активации фагоцитоза. При снижении продукции интерлейкина-10 моноцитами HNP 1-3 усиливается синтез фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) и интерлейкина-1, способствуя развитию локальной воспалительной реакции [71].

Белки иммунной системы, которые синтезируются преимущественно лимфоцитами, гранулоцитами, макрофагами, клетками эндотелия, фибробластами, называются цитокинами.

В настоящее время к цитокиновой системе относят: интерлейкины, интерфероны, ФНО-α, хемокины, колониестимулирующий фактор.

Цитокины делят на провоспалительные и противовоспалительные, таблица 1.

Таблица 1 – Основные провоспалительные и противовоспалительные медиаторы [37]

Провоспалительные		Противовоспалительные
ФНО-α	Тромбоксан	Рецепторный антогонист ИЛ-1
ИЛ-1β	Фактор активации тромбоцитов	ИЛ-4
ИЛ-2	Растворимые адгезивные молекулы	ИЛ-10
ИЛ-6	Вазоактивные нейропептиды	ИЛ-13
ИЛ-8	Фосфолипаза А2	Тип II ИЛ-1 рецептор
ИЛ-15	Тирозин киназа	Трансформирующийся фактор роста β
Нейтрофильная эластаза	Ингибитор активации плазминогена 1	Эпинефрин
Интерферон-γ	Свободные радикалы	Растворимые ФНО-α рецепторы
Протеинкиназа	Неоптерин	Антагонист лейкотриена В4
Моноцитарный хемотаксический протеин (МСР-1)	CD 14	Растворимый рекомбинантный CD 14
МСР-2	Простациклин	ЛПС белок

Продолжение таблицы 1

Фактор, ингибирующий лейкемию (D-фактор)	Простагландины	

Противовоспалительные цитокины подавляют синтез провоспалительных цитокинов.

Цитокины влияют на гепатоциты, которые увеличивают секрецию СРБ и уменьшают выработку альбумина. В дальнейшем происходит снижение выработки липопротеинлипазы, развивается лактоацидоз. Цитокины оказывают влияние на эндотелий сосудов. Эндотелиальная клетка синтезирует белки теплового шока (БТШ), которые способны усиливать секрецию провоспалительных цитокинов [37].

Сравнительные механизмы врожденного и приобретенного иммунитета представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Различия между врожденным и приобретенным иммунитетом [78, 89]

Различия	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Система распознавания: рецепторы	Сформированы в процессе эволюции	В результате реаранжировки генов

Продолжение таблицы 2

Патогенные структуры	Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (структуры) (PAMPs) Неизмененные структуры Представлены на широкой группе патогенов	Специфические домены представлены на одном патогене
Эффекторные функции	Неспецифический цитокин-зависимый иммунитет клеток против вирусов, бактерий и опухолей. Цитотоксичность естественных киллеров (NK), макрофаги. Дендритная клетка (ДК) и комплемент Продукция цитокинов (интерферон – IFNs, фактор некроза опухолей – TNFs), лимфокинов, хемокинов Фагоцитоз, кислородный взрыв Продукция естественных иммуноглобулинов (Ig) M неизвестной специфичности	Продукция специфических антител. Цитотоксичность, зависимая от главного комплекса гистосовместимости. Цитотоксичность, зависимая от комплемента и антител. Продукция цитокинов.
Клетки	Макрофаги, ДК, у δ Т-клетки, В-1α, нейтрофилы	Антигенпредставляю-щая клетка (АПК), В-лимфоциты, Т CD4',Т CD8', лимфоциты

Эффекторная система (табл. 2) включает: барьерную функцию кожи и слизистых; гуморальные факторы (система комплемента, лизоцим, растворимые белки – СРБ, сурфактанты, дефензины и др.); клеточные элементы (макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры, дендритные клетки, и др.) [69, 80, 88].

Активация врожденного иммунитета сопровождается опсонизацией микроорганизмов, активацией системы комплемента и коагуляцией, фагоцитозом, секрецией провоспалительных цитокинов, усилением апоптоза, хемотаксисом в очаг повреждения из крови нейтрофилов, моноцитов, развитием локальных сосудистых реакций в очаге повреждения [2].

1.4. Механизмы защиты макроорганизмов от инфекции

Механизмы врожденного иммунитета способны распознать различные микроорганизмы за счет специальных доменных структур, которые называются патоген –ассоциированными молекулярными образами – PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), а распознающие их рецепторы – образраспознающими рецепторами – PRRs (pattern-recognition receptors), включая семейство сигнальных Toll подобных рецепторов (TLR) [38, 76, 113].

Примеры распознавания патогенов рецепторами эффекторов врожденного иммунитета представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распознавание молекулярных структур патогенов рецепторами эффекторов врожденного иммунитета [94]

PRRs	PAMPs
TLR 1 / TLR 2	Триацилированные липопептиды
TLR 2	Липопротеины, липотейхоевые кислоты, гликолипиды, модулин, липоарабиноманнан
TLR 2 / 6	Диацелированные липопептиды, зимозан
TLR 3	Двуспиральная РНК
TLR 4	ЛПС
TLR 5	Флагеллин
TLR 7 и TLR 8	Имидазольные соединения

Продолжение таблицы 3

TLR 9	Неметилированные CpG-мотивы олигонуклеотидов
Рецепторы комплемента	Активированные компоненты комплемента, связывающие поверхность микробной клетки
Рецепторы-мусорщики	Полианионные компоненты (липотейхоевые кислоты, двуспиральные РНК, ЛПС
Манноза-фукозный рецептор	Терминальная манноза или фукоза на микробных гликопротеинах и гликолипидах
CD 14	Мономерные ЛПС
CD 48	Фибриллярные белки (FimH)энтеробактерий
CD 91	БТШ 70,90, qp 96, капретикулин
Ig E FceR-перекрестно реагирующие	Лектины паразитов
Неизвестные	Аллергены

Пептидогликан-является компонентом всех бактериальных клеток, в его состав входят липопептиды и липопротеины.

Пептидогликан стимулирует макрофаги и дендритные клетки через TLR 2 [102].

Липотейхоевые кислоты обнаружены у большинства грамположительных бактерий, они обладают мощной способностью стимулировать экспрессию TLR 2 [114].

Липополисахарид входит в состав мембран грамотрицательных бактерий [2]. ЛПС распознается TLR 4.

Данные по локализации сигнальных рецепторов, адаптерных белках представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Данные локализации TLR и виды адаптерных белков

Рецептор	Локализация рецептора	Адаптерный белок	Тип клеток
TLR 1	Клеточная поверхность	MyD88/TIRAP	Моноциты, макрофаги, подтип дентритных клеток, В-лимфоциты
TLR 2	Клеточная поверхность	MyD88/TIRAP	Моноциты, макрофаги, миелоидные дендритные и тучные клетки
TLR 3	Внутриклеточная	TRIF	дендритные клетки, В-лимфоциты
TLR 4	Клеточная поверхность	MyD88/TIRAP/ TRIF/TRAM	Моноциты, макрофаги, миелоидные дендритные клетки, эпителий кишечника, тучные клетки
TLR 5	Клеточная поверхность	MyD88	Моноциты, макрофаги, подтип дендритных клеток, эпителий кишечника
TLR 6	Клеточная поверхность	MyD88	В-лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, моноциты,

Продолжение таблицы 4

TLR 7	Внутриклеточная	MyD88	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты
TLR 8	Внутриклеточная	MyD88	Моноциты, тучные клетки макрофаги, дендритные клетки
TLR 9	Внутриклеточная	MyD88	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты

При усилении процесса фагоцитоза происходит усиление активности передачи сигналов с помощью TLR, а инициирование сигналов через TLR приводит к усилению фагоцитарного процесса [128, 129].

Нарушение проведения сигналов через TLR способствует возникновению патологических процессов в организме [84].

При избыточном синтезе провоспалительных цитокинов возможно развитие хронического воспаления, аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, диабет 1 типа, атеросклероз [133].

1.5. Патогенез сепсиса

Концепция, предложенная J. Marshall (2001), характеризует предрасположенность к инфекции (P-Predisposition), описывает особенности этиологии и расположения очага инфекции (I-Infection), реакцию организма (R-Response) и наличие органной патологии (O-Organ dysfunction) и сокращенно называется PIRO. Шкала органной дисфункции организма (SOFA - Sepsis organ failure assessment) используется для оценки органных нарушений [22, 110].

Предрасположенность к инфекции обусловлена нарушениями в иммунной системе.

При развитии сепсиса важен очаг возникновения инфекции (абсцесс, фурункул, пневмония, остеомиелит). Заболевание может развиться как остро, так и быть результатом хронического процесса.

На развитие генерализованного инфекционного процесса у пациента оказывает влияние сопутствующая патология, генетические особенности, «лечебная агрессия», включающая хирургические вмешательства и лекарственные препараты [58, 59, 103, 107, 113].

В развитии сепсиса важным считается синдром системной воспалительной реакции. Он состоит из следующих этапов.

Этап 1. Местный синтез цитокинов из-за агрессии микроорганизмов.

При проникновении в кровяное русло патогенных микроорганизмов и их токсинов активируются клетки иммунной защиты (Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиоциты, тромбоциты), которые начинают активно продуцировать медиаторы воспаления. Цитокины осуществляют защиту на местном уровне. В этот период развивается лихорадка. В костном мозге усиливается лейкоцитопоэз, из депо в кровяное русло поступают нейтрофилы. В гепатоцитах повышается синтез белков острой фазы. В организме больного происходит изменение гормонального фона, отмечается повышение температуры тела, тахипноэ, тахикардия. В анализах крови – выраженный лейкоцитоз с появлением лейкоцитарного сдвига влево.

Этап 2. Попадание небольшого количества цитокинов в системный кровоток.

Провоспалительные медиаторы активируют лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, начинается процесс повреждения эндотелия сосудов, нарушается транспорт кислорода к органам и тканям организма, цитокины попадают в системный кровоток.

Клиническими признаками эндотелиальной дисфункции могут быть тахикардия, адинамия, боли в мышцах, снижение артериального давления, лихорадка, диспепсия, признаки коагулопатии, метаболический ацидоз.

Этап 3. Генерализация воспаления [23].

Нарушение микроциркуляции на местном уровне переходит в системное нарушение микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага.

Начинается «цитокиновый шторм». Клинически проявляется повышением температуры тела, дальнейшим снижением артериального давления, метаболическим ацидозом, адинамией, миалгией, диспепсией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдромом), иммунной недостаточностью [39].

Повышенная продукция цитокинов приводит к воспалению в близлежащих тканях, начинаются процессы альтерации, васкулиты, тромбозы, интерстициальные отеки [39].

Расстройства периферического кровообращения и микроциркуляции носят системный характер и не компенсируются.

Происходит перераспределение жидкости во внесосудистое пространство. Избыточная потеря жидкости также способствует развитию гиповолемии. Восстановлению содержания белка препятствуют значительные его затраты на катаболические процессы, проходящие, как правило, на фоне тяжелой гипоксии смешанного типа [27].

Особенно выражены дисфункциональные изменения печени, почек, кишечника. Повышаются такие показатели крови, как лактат, мочевина, креатинин, билирубин.

Происходят изменения в калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической системах; нарушаются процессы перекисного окисления липидов, синтез нейромедиаторов. В кровяное русло поступают продукты патологического обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты). Повышается уровень веществ кишечного происхождения типа индола, скатола, путресцина [37].

Лабораторная картина состоит в виде стадий гипер - и гипокоагуляции.

В органах развиваются инфаркты, инсульты. Усугубляются системные признаки органной недостаточности (сердечной, дыхательной, почечной, печеночной), что увеличивает риск летального исхода.

Патогенез сепсиса связан с развитием иммунной недостаточности.

Основные признаки нарушения функции иммунной системы:

1.клинические проявления инфекционного синдрома (наличие двух и более критериев SIRS);

2. лимфопения (снижение $\leq 1{,}2\times10^9$/л абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови);

3. снижение ($\leq$20% относительного количества CD3-позитивных лимфоцитов периферической крови [39].

Утверждать о наличии иммунной недостаточности у пациента и использовать средства для заместительной терапии можно при выявлении хотя бы двух из основных признаков.

Наличие дополнительных критериев дисфункции иммунной системы (определение дисбаланса Т-лимфоцитов; оценка уровня СРБ, IL-6, прокальцитонина (ПКТ); оценка бактерицидности и способности к фагоцитозу полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов; оценка пролиферации и функциональной активности мононуклеаров периферической крови; определение количества апоптотических лимфоцитов) позволяет выяснить патологию конкретного звена иммунной системы [39].

1.6. Диагностика сепсиса

При постановке диагноза сепсиса важна клиническая картина инфекционного процесса; наличие микроорганизма при бактериологических посевах крови, мокроты, раневого отделяемого; лабораторные данные о воспалительном процессе, включая повышение ПКТ.

При оценке клинической картины необходимо использовать шкалу SOFA [23] для постановки диагноза. В шкале представлены балловые значения патологии организма:

- дыхательной системы (респираторный индекс – отношение парциального напряжения кислорода артериальной крови к фракции кислорода на вдохе

(PaO_2/FiO_2)≤250; необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ); билатеральные инфильтраты на рентгенограмме);

- сердечно-сосудистой системы (АД≤ 90 или среднее артериальное давление (АД ср≤70 в течение часа);

- выделительной системы (мочевыделение менее 05 миллилитров/килограмм/час (мл/кг/час) или повышение креатинина крови более чем в 2раза);

- пищеварительной системы (превышение трансаминаз крови более чем в 2 раза от нормы; увеличение уровня билирубина более 20 ммоль/л);

- системы гемостаза (снижение тромбоцитов на 50% от наивысшего значения у пациента в течение 3 дней);

- нервной системы (менее 15 баллов по шкале Глазго, характеризующей состояние сознания);

- метаболической функции (лактат плазмы превышает нормальное значение в 2 раза, pH≤7,3).

Балловые значения патологии организма представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Балловые значения патологии систем организма (шкала SOFA) [23]

Баллы	0	1	2	3	4
PaO_2/ FiO_2	≥400	<400	<300	<200 <100 с ИВЛ	
Тромбоциты крови×10^9/л	>150	<150	<100	<50	<20
Билирубин крови, ммоль/л	<20	20-32	33-101	102-204	>204

Продолжение таблицы 5

Артериальная гипотензия	нет	АДср<70 мм.рт.ст	Допамин <5 мг/кг/мин или добутамин в любой дозировке	Допамин 5-15 мг/кг/мин или адреналин ≤0,1мг/кг/мин или норадреналин ≤0,1мг/кг/мин	Допамин >15 мг/кг/мин или адреналин >0,1мг/кг/мин или норадреналин >0,1мг/кг/мин
Шкала ком Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Креатинин, ммоль/л или объем диуреза, мл	<110	110-170	171-299	300-440 или< 500 мл в день	>440 или< 200 мл в день

Диагностическим признаком дисфункции органов могут служить два и более признака. При наличии очага инфекции и значении 2 балла и более по шкале SOFA можно с уверенностью говорить о сепсисе [136].

В реанимационной практике используют критерии экспресс - SOFA (Quick SOFA-qSOFA), которые помогают поставить диагноз сепсиса у пациента по следующим клиническим проявлениям: снижение сознания до 13 и менее баллов шкалы комы Глазго, систолическое давление менее 100 мм рт.ст., частота дыхания 22 и выше (без учета лабораторных данных). Каждому из признаков придается по одному баллу. Наличие двух баллов из трех критериев позволяет поставить диагноз сепсиса в 80 % случаях [37].

Бактериемия рассматривается как один из важных дополнительных, но не абсолютных диагностических симптомов [7].

Для бактериологического посева крови необходимо взятие образца исследования до применения антибактериальных препаратов. Минимальным образцом являются две пробы крови по 10 мл (для взрослых), взятых из вен

разных конечностей с интервалом 30 минут. Оптимальным – забор трех проб крови, что существенно повышает возможность выявления возбудителя [22].

Для определения возбудителя используют полимеразную цепную реакцию, метод газовой хромато-масс-спектрометрии [132], что дает возможность получить результат через 3 часа после начала исследования. При любых бактериологических исследованиях посевов (крови, мочи, мокроты, раневого отделяемого) идентификация микроорганизма возможна через 24-48 часов [55].

Высеваемая от пациентов грамотрицательная флора опаснее, чем грамположительная, так как сопровождается более высокими показателями летальности [127].

Уровень ПКТ можно рассматривать как маркер синдрома системного воспалительного ответа при бактериальной инфекции [97, 131, 135].

Важным аспектом практического измерения ПКТ является идентификация инфекционных и неинфекционных причин воспаления, локальной, бактериальной инфекции от вирусной, что предоставляет возможность оценивать ответ организма на проводимую антибактериальную терапию и ее эффективность [94, 111, 112].

ПКТ представляет собой пропептид гормона кальцитонина [45].

ПКТ синтезируется в щитовидной железе, но может образовываться в нейтрофилах [117], моноцитах [123], лимфоцитах [77], а также в нейроэндокринных клетках печени, легких, кишечника [116].

Попадание в организм токсинов патологических микроорганизмов способствует выбросу в кровь ПКТ [135, 105].

При сепсисе синтез ПКТ происходит в клетках печени [98].

Цитокины способствуют повышению уровня ПКТ [134].

Концентрация ПКТ в норме у здоровых людей составляет менее 0,1 нанограмм/миллилитр (нг/мл). При локальных инфекциях диапазон значений увеличивается до 0,5 нг/мл. При сепсисе показатель возрастает до 2 нг/мл, при тяжелом сепсисе – до 10 нг/мл, при септическом шоке – более 10 нг/мл [101].

При сепсисе бактериальной, грибковой или протозойной этиологии происходит повышение концентрации ПКТ до 10 нг/мл и более [97, 104, 74].

При этом уровень ПКТ понижается при купировании процесса и повышается при прогрессировании заболевания [94, 112, 8].

Уровень ПКТ падает при хирургической санации очага, при адекватном применении антибиотиков в течение 1 – 2 суток [118, 124, 115].

ПКТ в настоящее время является общепризнанным маркером бактериальной инфекции.

С помощью ПКТ возможны следующие диагностические и лечебные мероприятия [91]: 1) ранняя (в первые 6-12 ч) диагностика генерализованного инфекционного процесса; 2) оценка адекватности применяемой антибактериальной терапии; 3) ранняя диагностика септических осложнений; 4) прогноз исхода заболевания [45].

СРБ сохраняет свою значимость при диагностике воспалительного процесса. Его относят к «главным» острофазовым белкам воспаления у человека, так как он возрастает очень быстро (в первые 6-8 часов) и очень значительно (в 20 – 100 раз, иногда до 1000 раз). Концентрация СРБ быстро изменяется при усилении или при уменьшении тяжести воспаления [14].

Гиперлактатемия является одним из диагностических показателей при сепсисе и септическом шоке [70]. Наличие гипотензии, устойчивой к коррекции волемических нарушений и лактат крови > 2 ммоль/л являются наиболее значимыми предикторами летальных исходов, чем любой из этих маркеров в отдельности. Уровни лактата крови взаимосвязаны с тяжестью сепсиса, его осложнениями и смертностью [70].

Повышение уровня глюкозы более 7,7 ммоль/л у больных, которые не имеют в анамнезе сахарного диабета, можно рассматривать как один из признаков ранней диагностики сепсиса.

Уровень интерлейкина-6, а также пресептина (ПСП) связаны с генерализацией инфекционного процесса, влияют на выживаемость [101, 37].

ПСП при септических заболеваниях начинает повышаться значительно раньше других маркеров [29, 40, 137].

При диагностике сепсиса обращают внимание на повышение уровня провоспалительного цитокина – фактора некроза опухолей-альфа, а также на уровень протеина S.

Иммунные расстройства при септических состояниях можно оценивать по общему количеству моноцитов в крови, наличию лимфопении (снижение ≤ 1,2 × 10^9/л абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови), снижение CD3 – лимфоцитов в периферической крови (≤ 20%) [39].

В настоящее время отмечается значимость определения повышенного уровня микроРНК-155 у септических пациентов. Взаимодействие микроРНК-155 с TLR способствует инициации воспалительного ответа и полиорганной дисфункции при сепсисе [85, 130].

При таком количестве биомаркеров в настоящее время сохраняются сложности в ранней диагностике сепсиса из-за многообразия клинических проявлений септических состояний.

Для диагностики сепсиса комплексно используют клинико-лабораторные методы исследования – скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), температурную реакцию, изменения таких показателей как СРБ, прокальцитонин, пресептин, лактат крови, глюкоза, уровень цитокинов, результаты бактериологических посевов [70].

Для точности диагностики септического процесса рекомендуют использовать и анализировать значения нескольких биомаркеров [29].

Важным является сокращение времени диагностики сепсиса для определения тактики лечения.

После шести часов от развития септического шока у пациента каждый час отсутствия медицинской помощи снижает вероятность благоприятного исхода на 7,6% [87,106].

1.7. Лечение сепсиса

1.7.1. Антибактериальная терапия

Основные принципы лечения сепсиса и септического шока опубликованы 18 января 2017 года в стандартах «Intensive Care Med». При их соблюдении удалось значительно уменьшить летальность по данным анализа за два года (январь 2005 – март 2008 гг.) – с 37% до 30,8% (p=0,001, n=15 022, госпитали США, Европы, Южной Америки) [122,125].

В России разработаны современные клинические рекомендации по лечению сепсиса.

При септическом шоке или тяжелом сепсисе необходимо немедленно назначать антибактериальные лекарственные средства внутривенно. При выборе режимов этиотропной терапии необходимо учитывать возможные штаммы возбудителей заболевания в зависимости от локализации очага инфекции, условия возникновения заболевания (внебольничные или нозокомиальные), уровень резистентности.

При нозокомиальных инфекциях сложность подбора антибактериальной терапии обусловлена наличием возбудителей: грамотрицательных бактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбепеменазы; MRSA; Pseudomonas auriginosa. Эффективность антибиотиков контролируется ежедневно по клинической картине заболевания, уменьшению уровней ПКТ, СРБ, лейкоцитов, СОЭ. При отсутствии положительной динамики по этим показателям и ухудшению самочувствия пациента необходима смена антибактериального препарата. Каждому пациенту необходимо проводить определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Если определен возбудитель и его чувствительность установлены, то назначаются антибиотики по выявленной чувствительности к данному микроорганизму.

Сочетанная антибактериальная терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия должна проводиться пациентам с

полирезистентными патогенами: Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa.

Антибактериальные средства назначают на 7-10 дней. Более короткие курсы антибиотиков возможны при быстрой положительной динамике в клинической картине заболевания и улучшении воспалительных показателей крови [122, 125, 22].

В настоящее время изучается влияние антибактериальных препаратов на механизмы иммунного ответа. Некоторые антибиотики способны не только оказывать бактериостатическое и бактерицидное действие, но и обладают иммуномодулирующими свойствами. Они способны ингибировать один или более компонентов воспалительного каскада [96, 26].

Кларитромицин может усиливать фагоцитоз альвеолярных макрофагов, снижать высвобождение провоспалительных цитокинов и уменьшать воспаление в дыхательных путях [96, 26].

При лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в течение 7 дней данный макролид значительно уменьшает содержание интерлейкина-8 в мокроте (n =120) [32].

Эффективность лечения кларитромицином сравнивалась по проценту летальности при комбинированном лечении β-лактамами в сочетании с макролидами и при мототерапии β-лактамами при лечении пациентов с тяжелыми пневмониями. Процент смертности уменьшился с 13,3 до 6,9 соответственно (p=0,001, n=1518) [93, 26].

Добавление кларитромицина с иммуномодулирующей целью позволяет улучшить процесс лечения септических пациентов [95].

При поиске новых антибактериальных лекарственных средств нужно помнить о непредсказуемом быстром формировании и распространении резистентности, высокой стоимости клинических испытаний, недостаточной прогнозируемости рыночных услуг, сложности разработок препаратов с принципиально новыми механизмами действия.

1.7.2. Вазопрессорные лекарственные средства

Применение вазопрессоров необходимо для достижения показателей АДср>65 мм рт. ст. Использование допамина в дозе 10 микрограмм/килограмм/минуту (мкг/кг/мин) стимулирует α-адренергические рецепторы и приводит к артериальной вазоконстрикции. При применении препарата в дозе 5 мкг/кг/мин происходит стимуляция дофаминергических рецепторов в почечном, мезентериальном и коронарном сосудистом русле; проявляется избирательный вазодилатирующий эффект на почечные артерии; увеличивается гломерулярная фильтрация и выводится натрий. Норадреналин также способствует улучшению почечной фильтрации, может применяться в комбинации с допамином. Побочные действия адреналина ограничивают его применение при сепсисе, так как развиваются тахиаритмии, гиперлактатемия, ухудшение кровотока в брюшной полости.

При выраженном положительном эффекте при применении вазопрессоров и кровезамещающих препаратов по стабилизации АД использование кортикостероидов при сепсисе не рекомендуется. При рефрактерном септическом шоке или появлении признаков адреналовой недостаточности добавляют гидрокортизон из расчета от 200 до 300 мг в сутки.

1.7.3. Трансфузионная терапия

ТТ входит в состав комплексного лечения сепсиса и предусматривает введение инфузионных растворов, препаратов для парентерального питания, компонентов крови, иммунокоррегирующих средств.

Инфузионная терапия восстанавливает гемодинамику; улучшает перфузию тканей и клеточный метаболизм; нормализует гемостаз, функциональную активность почек; снижает концентрацию медиаторов воспаления и выводит токсические вещества. Объем трансфузий должен быть таким, чтобы среднее

давление в легочных капиллярах не превышало коллоидно-онкотического давления плазмы из-за опасности развития отека легких [23].

При тяжелом сепсисе и септическом шоке необходимо строгое соблюдение алгоритмов трансфузий для быстрого достижения целевых значений следующих параметров: центрального венозного давления (ЦВД) – 8 – 12 мм рт. ст., среднего артериального давления (АД ср.) >65 мм рт. ст., диуреза 0,5 мл/кг/час, гематокрита более 30%, сатурации крови в правом предсердии или верхней полой вене не менее 70% [23].

Качественный состав ТТ необходимо определять в связи с особенностями лечения конкретного пациента, учитывая степень гиповолемии, фазу ДВС-синдрома, степень повреждения легких, наличие отеков и уровень альбумина. Дозу и скорость введения конкретного лекарственного препарата устанавливает лечащий врач, учитывая состояние пациента (АД, ЧСС, величину гематокрита). Необходим ежесуточный контроль жидкости, потребляемой пациентом, объема инфузий и диуреза.

1.7.3.1. Кровезаменители

При инфузионной терапии септических пациентов используются кровезамещающие препараты.

Практическое значение имеет классификация кровезаменителей по механизму лечебного действия (предложенная А.А. Багдасаровым, П.С. Васильевым, Д. М Гроздовым и дополненная О.К. Гавриловым (1973)):

1.Гемодинамические кровезаменители (производные декстрана, желатина, гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), полиэтиленглюколя).

2.Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния (электролиты, 5% раствор глюкозы, осмодиуретики).

3.Растворы для «малообъемной реанимации» (раствор натрия хлорида (NaCl) 7,2%, раствор натрия фумарата 15%, растворы NaCl 7,2% и искусственных коллоидов).

4.Инфузионные антигипоксанты (растворы фумарата, растворы сукцината).

5.Кровезаменители с функцией переноса кислорода (растворы гемоглобина, эмульсии перфторуглеродов).

6.Кровезаменители комплексного действия (реоглюман).

7.Дезинтоксикационные кровезаменители (производные поливинилпирралидона).

8.Препараты для парентерального питания (смеси аминокислот, жировые эмульсии, углеводы и спирты, смеси аминокислот, жиров и углеводов, витамины и микроэлементы) [4].

В настоящее время при лечении сепсиса возможно использование гемодинамичесих коллоидных (производные декстрана, желатина) и кристаллоидных (0,9% раствор NaCl, раствор Рингера, лактосол) растворов, кровезаменителей дезинтоксикационного действия (гемодез, полидез).

Кристаллоидные растворы (растворы углеводов или электролитов) применяют при сепсисе, осложненном гиповолемией с гипоперфузией тканей из расчета 30 мл/кг. Инфузионная терапия проводится до нормализации клинических и инструментальных гемодинамических показателей [22].

Гемодинамический эффект у кристаллоидных препаратов уступает по длительности коллоидным кровезаменителям. Применение больших объемов 0,9% NaCl (осмолярность 308 миллиосмоль/литр(мосм/л)) нецелесообразно при органной дисфункции, так как превышается осмолярность плазмы (285-295 мосм/л). Повышенная концентрация ионов хлора может привести к гиперхлоремическому ацидозу и почечной недостаточности. Применение раствора Рингера (осмолярность-273-254 мосм/л) опасно из-за возможности развития внутриклеточного отека тканей, отеку головного мозга и повышению внутричерепного давления.

При использовании коллоидных кровезаменителей необходимо оценивать следующие свойства препаратов:

- волемический эффект – это процентное отношение прироста объема циркулирующей крови (ОЦК) к объему введенного препарата;

- реологический эффект – изменение вязкости крови;

- дезагрегационный эффект – возможность образовывать молекулярный слой на поверхности эритроцитов, тромбоцитов и эндотелии и способствовать восстановлению микроциркуляции;

- гемодилюционный эффект – изменение показателя гематокрита на 4-6% при введении 500 мл гемодинамического кровезаменителя в течение 15 минут;

- изменение коллоидно-онкотического давления (КОД) – при введении препаратов с КОД выше, чем у плазмы крови происходит поступление жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло;

- максимальная суточная доза – соответствует максимальной скорости инфузии этого препарата в течение часа;

- поддержание электролитного и кислотно-основного состава крови [4].

При применении коллоидных растворов происходит более быстрое восполнение внутрисосудистого объема, увеличение коллоидно-осмотического давления крови, нормализация центральной и периферической гемодинамики. Данные препараты менее опасны по развитию отечного синдрома. При выборе коллоидного кровезаменителя при лечении септического пациента необходимо учитывать его свойства (молекулярную массу, степень гидролизации, продолжительность эффекта), клиническую эффективность и безопасность.

При использовании коллоидных кровезаменителей возможно возникновение анафилактоидных/анафилактических реакций:

Рассматривают четыре степени данных реакций:

1. аллергические проявления на коже;

2. гемодинамические реакции легкой степени тяжести (незначительное снижение АД, тахикардия), тошнота, рвота, респираторные нарушения (одышка), болевой синдром, беспокойство и возбуждение;

3. судороги, потеря сознания, бронхоспазмы, ангионевротический отек, отек гортани;

4. кардиопульмональный шок.

Перед переливанием кровезаменителей обязательно проводится биологическая проба. Результаты биологической пробы фиксируются в истории болезни. В течение процедуры переливания данных растворов необходимо постоянное наблюдение медицинского персонала за пациентом.

Производные желатина имеют следующие преимущества: не влияют на гемостаз, не изменяют агрегацию тромбоцитов, не вызывают выброса гистамина, нет синдрома передозировки, не оказывают отрицательного влияния на мочевыделительную функцию. Из побочных действий данных препаратов следует отметить возможную альбуминурию в течение 1-2 суток после введения растворов.

При септических состояниях часто используются растворы декстрана (полиглюкин – средняя молекулярная масса 60000). Растворы высокомолекулярного декстрана вводят внутривенно (в\в) капельно со скоростью 60–80 капель в мин в количестве от 400 мл до 3 л. Если происходит падение систолического давления ниже 60 мм рт. ст., то инфузии декстрана продолжают внутриартериально в объеме до 400 мл. После нормализации АД переходят на капельное введение препарата. При введении низкомолекулярного декстрана (средняя молекулярная масса - 1000) объемы инфузий обычно составляют до 1400 мл. Суточная доза не должна превышать 20 мл/кг. В целях дезинтоксикации вводят капельно 400–800 мл, в случае необходимости переливают еще 400 мл. Низкомолекулярный декстран используют для профилактики анафилактических реакций на другие препараты декстрана. Вводят в/в струйно взрослым в дозе 3 г (20 мл) - за 1–2 минуты перед каждой инфузией раствора декстрана. Временной интервал между введением декстрана с молекулярной массой 1000 и инфузией раствора декстрана должен быть не более 15 минут [4].

Кровезаменитетели на основе ГЭК: первого поколения (стабизол ГЭК 6% - молекулярный вес 450000 дальтон, молярное замещение 0,7); второго поколения (Гемохес ГЭК, Рео ХЕС 200, Гидроксиэтилкрахмал 200, Инфукол ГЭК, Рефортан ГЭК – молекулярный вес 200000 дальтон, молярное замещение 0,5). Электолиты

во всех данных растворах представлены 154 ммоль/л Na^+ и 154 ммоль/л Cl^-. Кровезаменители на основе ГЭК имеют преимущества перед другими инфузионными растворами в том, что не проникают через поврежденный гематоэнцефалический барьер, могли бы использоваться при поражении головного мозга [4].

В Российской Федерации федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) письмом № 164-746/13 от 10.07.2013 рекомендовал не использовать препараты ГЭК у пациентов с сепсисом, так как происходит отрицательное воздействие на мочевыделительную систему организма. При длительном использовании кровезаменителей на основе ГЭК, либо при переливании данных растворов в высоких дозах необходимо постоянно контролировать уровень креатинина крови и объемы выделяемой мочи, так как возможно нарушение функции почек. Нефротоксичность проявляется при гиперонкотическом повреждении нефрона. В почечных канальцах накапливаются низкомолекулярные фракции, меняется осмолярность мочи, происходят некротические изменения в эпителии канальцевого эпителия. Дисбаланс гидростатического (почечного) и онкотического (плазмы крови) давления на мембране клубочков также может приводить к повреждению почечной структуры. Высокие дозировки ГЭК могут приводить к разбавлению крови пациента. В результате уменьшается уровень гематокрита, факторов свертывания, меняется активность VIII фактора и фактора Виллебранда, при этом время кровотечения и АЧТВ могут увеличиваться. Данные препараты могут кратковременно изменять биохимические показатели крови, приводить к увеличению α-амилазы крови. При применении ГЭК может появиться кожный зуд, не поддающийся медикаментозному лечению и проходящий самостоятельно. Применение кровезаменителей ГЭК третьего и четвертого поколения при сепсисе категорически противопоказано [4].

Использование электролитных растворов при метаболическом ацидозе возможно при введении бикарбоната (Б) или его метаболических

предшественников (лактата, ацетата, малата, глюконата). Характеристика метаболических предшественников бикарбоната (МПБ) представлена в таблице 6 [4].

Таблица 6 – Характеристика МПБ

МПБ	Время перевода в Б, час	Кратность перевода 1 ммоль МПБ в 1 ммоль Б	Место перевода МПБ в Б
Лактат	2	1:1	Печень, почки
Ацетат	1,5	1:1	Большинство тканей
Малат	>1,5	1:2	
Глюконат	2	1:1	

МПБ в течение 1,5-2 часов переходят в бикарбонат, то есть являются отсроченными корректорами метаболического ацидоза. Лактат повышает агрегацию эритроцитов и тромбоцитов и может вызвать внутриклеточный интерстициальный отек мозга. Малат преобразуется в двойное количество бикарбоната и обладает дополнительными преимуществами: является энергетическим субстратом цикла Кребса и орнитинового цикла синтеза мочевины (нейтрализует аммиак), улучшает биодоступность сукцината (внутриклеточный метаболит) клетками.

Использование парентерального питания при сепсисе является важным лечебным компонентом и применяется только тогда, когда обычный прием пищи недостаточен, невозможен или противопоказан. При генерализованном инфекционном процессе происходит усиление метаболизма и повреждение собственных структур организма, что усиливает эндотоксикоз и полиорганную недостаточность. Парентеральное питание улучшает функциональную способность энтероцитов и защитные свойства слизистой кишечника, предупреждает перемещение микрофлоры из кишечного тракта, развитие дисбактериоза, уменьшает проявления эндотоксикоза. Нутритивная поддержка основана на следующих рекомендациях:

- энергетическая ценность – 25-35 киллокалорий/килограмм/24часа (ккал/кг/24ч) в острую фазу; 35-50 ккал/кг/24 ч в фазу стабильного гиперметаболизма;
- глюкоза – < 6 г/кг/24 ч;
- липиды – 0,5–1 г/кг/24 ч;
- белки – 1,2–2,0 г/кг/24 ч (0,20–0,35 г азота/кг/24 ч), контроль за азотистым балансом;
- витамины – стандартный суточный набор + филлохинон (К) (10 мг/24 ч) + тиамин (В1) и пиридоксаль-5-фосфат (В6) (100 мг/24 ч) + ретинол (А), аскорбиновая кислота (С), токоферол (Е);
- микроэлементы – стандартный суточный набор + цинк (Zn) (15–20 миллиграмм(мг)/24 ч +10 мг/л при наличии жидкого стула).

Средний суточный объем смеси 500-1000 мл (1мл=1ккал) [23].

Для покрытия потребности организма в азоте применяют водные растворы L - аминокислот из расчета: 6,25 г аминокислот = 1 г азота – так, чтобы добиться положительного азотистого баланса (поступление азота должно превышать его потери). 10% и 15% растворы аминокислот применяются для полного парентерального питания через центральную вену. Содержание незаменимых аминокислот должно составлять не более 30%. Эффективным соотношением небелковых калорий является – глюкоза: жиры = 50:50. Жировые эмульсии насыщают организм незаменимыми жирными кислотами, способствуют образованию биологически активных медиаторов (лейкотриенов, тромбоксанов, простациклинов, простаглангдинов), улучшают заживление ран, являются источником органического фосфора. Минимальная потребность в глюкозе определена как 150г/сутки. Глюкоза является основным источником энергии центральной нервной системы (ЦНС), эритроцитов, грануляционной ткани, костного мозга, мозгового слоя почечной ткани. С глюкозой обязательно введение инсулина (из расчета 1 единица на 5-10г глюкозы). Современные смеси для парентерального питания состоят из двух- или трехкамерных пакетов с перемычками и свободными портами. В каждом пакете отдельно находятся аминокислоты, жировые эмульсии, глюкоза. Сломав перемычки и перемешав

содержимое всех пакетов мы получаем весь комплекс необходимых веществ. Через дополнительные порты можно добавить витамины, микроэлементы и присоединить систему для переливания [4].

1.7.3.2. Препараты крови

Для последующего замещения внутрисосудистого объема у пациентов, страдающих сепсисом и септическим шоком возможно переливание альбумина [41].

Альбумин – глобулярный белок (молекулярная масса 66000 – 69000 дальтон), который является одним из составляющих плазмы крови. Его молекула несет отрицательный заряд. У взрослого человека показатель нормального содержания альбумина крови составляет 35-50 г/л. 40% альбумина находится во внутрисосудистом русле (поддерживает коллоидно-онкотическое давление плазмы (КОД)); 60% альбумина – в интерстициальном и внутриклеточном пространстве. При снижении уровня альбумина на 50% происходит снижение КОД на 66%. Жидкость из интерстициального пространства перераспределяется во внутрисосудистое, происходит внеклеточная дегидратация и органная дисфункция. Альбумин участвует в транспорте веществ (гормонов, аминокислот, билирубина, жирных кислот); выполняет дезинтоксикационную функцию (связывает экзогенные токсины); поддерживает кислотно-основное равновесие (входит в буферную систему крови); повышает доставку кислорода к тканям. Синтезируется этот белок гепатоцитами. Гормоны: кортизон, адренокортикотропный гормон (АКТГ), тиреоидный гормон, инсулин, тестостерон – увеличивают синтез альбумина. Стрессовые ситуации организма (голодание, гипертермия, сепсис) замедляют процесс его синтеза, увеличивая катаболизм. Время полужизни эндогенного альбумина составляет 21 день. Период выведения экзогенного альбумина – 6-24 часа. В норме 4-5 % всего альбумина переходит из внутрисосудистого во внесосудистое пространство со скоростью 4-4,2 г/кг за сутки («капиллярная утечка»).

Применение альбумина показано при снижении его концентрации до 20 г/л и отсутствии данных за его активное перемещение в интерстициальное пространство.

Основной целью трансфузиологического обеспечения у пациентов с сепсисом является ликвидация гиповолемии (поддержание концентрации альбумина в плазме на уровне 25±5 г/л) и восстановление гемодинамических показателей. При положительной динамике лечения восстанавливается венозный возврат, повышается сердечный выброс, нормализуется кровообращение в микроциркуляторном русле, улучшается доставка кислорода и его потребление тканями, поддерживается показатель КОД на уровне 20 мм рт. ст.

При инфузии 5% раствора альбумина в количестве 100 мл происходит увеличение внутрисосудистого объема в течение часа после инфузии на 180-200 мл. При переливании 20% альбумина в количестве 100 мл возможно увеличение внутрисосудистого объема на 450-500 мл. При наличии синдрома «капиллярной утечки» 10-15% вводимого альбумина перемещается во внесосудистое пространство [24].

При трансфузии альбумина могут быть побочные реакции в виде сыпи, крапивницы, озноба, гипертермии, бронхоспазма, анафилактического шока.

Из-за быстрого замещения ОЦК 20-ти процентным альбумином возможно появление отека легких с признаками «капиллярной утечки», а у больных пожилого возраста при наличии сердечной недостаточности – летальные исходы. При сохраняющемся риске кровотечений у хирургических пациентов и развитии ДВС-синдрома на неблагоприятный исход заболевания может влиять снижение количества тромбоцитов, фибриногена, удлинение показателей свертывания крови (времени свертывания, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)) за счет гемодилюции. В острой фазе сепсиса происходит острое повреждение почек, нарушение обмена воды, электролитов. В лечении критических пациентов необходимо использовать альбуминовый тест, отражающий состояние альвеолокапиллярной мембраны. При повреждении альвеолокапилярной мембраны (утечка альбумина

в интерстициальное пространство) происходит ее утолщение и ухудшение условий диффузии кислорода (O_2) со снижением показателя парциального давления кислорода (Ра O_2). При отсутствии изменений эндотелия сосудов Ра O_2 либо остается на прежнем уровне, либо увеличивается. При проведении альбуминового теста выявили три типа реакции: реакция «А» - повышение КОД и коллоидно-гидростатического градиента (КГГ), что приводило к увеличению Ра O_2; реакция «Б» - без изменений показателей КГГ, без изменений Ра O_2 (около 90 мм рт. ст); реакция «В» - со снижением КОД и КГГ и проявлением артериальной гипоксемии. Альбуминовый тест выявляет пациентов, у которых применение данного компонента крови в программах трансфузионного обеспечения опасно из-за ухудшения оксигенирующей функции легких. С целью получения максимального лечебного действия от трансфузий альбумина необходимо адекватно оценивать дозу и длительность введения для данной клинической ситуации пациента [41].

1.7.3.3. Компоненты крови

Применение компонентов крови при септических состояниях показано при дефиците клеточных и плазменных компонентов крови. Основным показанием для переливания эритроцитов при сепсисе является лечение симптоматической гипоксической анемии и восстановление кислородно-транспортной функции крови. При отсутствии кровотечения, острой ишемии миокарда у пациента определяющими являются показатели гемоглобина ниже 70 грамм/литр (г/л).

Применение трансфузий СЗП у септических пациентов показано при массивной кровопотере, дефиците одного или нескольких факторов свертывания крови, при ДВС-синдроме, передозировке варфарина, дефиците витамина К, наличии сопутствующего заболевания: болезни Мошковица (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура); патологий печени, связанных со снижением продукции факторов свертывания крови (цирроз печени, острый фульминантный гепатит).

Переливание криопреципитата септическим пациентам показано при кровотечении, при ДВС-синдроме, при дефиците VIII и XIII факторов свертывания крови, при геморрагическом синдроме и плазменной концентрации фибриногена менее 1.5 г/л, при наличии у пациента сопутствующего заболевания (болезни Виллебранда) [21].

При лечении септических пациентов необходимо восполнение клеточного состава крови, оказывающего непосредственное влияние на стимуляцию механизмов иммунитета и улучшение эффективности лечения.

Трансфузии тромбоцитного концентрата (ТК) при сепсисе проводят при показателях тромбоцитов периферической крови 10×10^9/л и отсутствии кровотечения. При угрозе кровотечений переливание ТК показано при показателях тромбоцитов крови 20×10^9/л. Если пациенту планируется оперативное вмешательство с массивной кровопотерей, то уровень тромбоцитов периферической крови у него должен быть $> 50\times10^9$/л.

Уменьшение количества тромбоцитов при септических состояниях можно рассматривать как вовлечение их в противоинфекционный 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, активирующий рецептор (FcγRIIa) 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 (Ig G)) 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 [63].

В реакциях антибактериального иммунитета тромбоциты привлекают нейтрофилы, моноциты и активизируют систему комплемента [62].

В условиях острого инфекционного процесса (сепсис) взаимодействие моноцитов и тромбоцитов может приводить к противовоспалительным эффектам [63, 99, 100, 138].

Применение концентрата гранулоцитов (КГ) при сепсисе показано при неэффективности антибактериальной терапии на фоне миелотоксического синдрома, когда уровень гранулоцитов менее 0,75 $\times 10^9$/л [83].

В 1989 году в работе С.Д. Волковой «Интенсивный плазмолейкоцитаферез у доноров крови и иммунной плазмы» описан способ использования лейкоцитарной взвеси при лечении пациентов со стафилоккоковым сепсисом. Рассматривались способы получения лейковзвеси от иммунизированных и неиммунизированных доноров. При заготовке плазмы от одного донора, прошедшего предварительную иммунизацию стафилококковым анатоксином возможно комбинированное получение ИП и лейкоцитарной взвеси. Сочетанное переливание иммунных и малых доз неиммунных лейковзвесей для пациентов со стафилоккоковым сепсисом позволило в два-три раза уменьшить длительность периода интоксикации организма, предупредить генерализацию инфекционного процесса и его последующие рецидивы [18].

Получение лейкоцитарной взвеси от иммунизированных доноров возможно без использования аферезных технологий. Из одной дозы консервированной крови возможно получение 1 единицы лейковзвеси в объеме 100 мл со средним содержанием лейкоцитов $1{,}6 \pm 0{,}15 \times 10^9$. Использование лейкоцитарной взвеси при лечении гнойно-септических заболеваний, вызванных различными штаммами стафилоккока было описано в патенте коллектива авторов Ленинградского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови и Ленинградского педиатрического медицинского института. Рекомендовали внутривенное капельное введение 1 единицы лейкоцитарной

взвеси ежедневно, либо через день. При комплексе лечебных мероприятий использовали 300-500 мл лейковзвеси, содержащей от $6{,}0\times10^9$ до 10×10^9 клеток [52].

Гемокомпоненты должны соответствовать требованиям системы безопасности при производстве, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и ее компонентов [56]. При несоблюдении данных стандартов безопасности одной из причин развития сепсиса могут быть контаминированные компоненты крови [109].

1.7.3.4. Иммунокоррегирующие препараты

При септическом процессе обоснованным является восстановление функций иммунной системы. Для этого использовали ИП, которую получали после предварительной иммунизации доноров анатоксинами. ИП содержала антибактериальные антитела, которые могли активизировать систему гуморального и клеточного иммунитета [64]. Наиболее востребована была иммунизация доноров с помощью антистафилококкового анатоксина. Антистафилококковая плазма широко применялась при лечении заболеваний, вызванных штаммом стафилококка.

Анатоксины готовили из бактериальных экзотоксинов. Они были лишены токсических свойств, но сохраняли иммуногенные и антигенные свойства. Введение данных препаратов осуществляли внутримышечно, либо подкожно. После введения в организм начиналось образование антитоксических антител и формировался иммунный ответ. Первыми секретировались Ig M (при первичном ответе организма на введение АГ), затем происходило образование Ig G (при вторичном ответе).

В процессе производства ИП необходимо было определять лечебно-значимый титр антибактериальных антител (антистафилоккоковых - 1:1280 и выше; антиколибацилярных - 1:160 и выше; антисинегнойных - 1:160 и выше; антипротейных - 1:160 и выше; антиклебсиеллезных - 1:160 и выше).

Использовались реакции прямой гемагглютинации (РПГА), реакции агглютинации (РА), метод латекс-аглютинации. Лабораторные тест-системы и наборы, которые использовались при титровании: «Латест» при латекс-аглютинации (реактивами были бычий альбумин и гетерогенные эритроциты в качестве носителя антигена); набор «Анти-Бакантиген-тест» при РА [72].

Использование иммуноглобулинотерапии при сепсисе в настоящее время помогает экстренно создать пассивный иммунитет, преодолеть полирезистентность к антибиотикам, нейтрализовать суперантигены микроорганизмов и эндотоксины, увеличить количество циркулирующих нейтрофилов при нейтропении, нормализовать показатель ПКТ у пациента, снизить смертность [42].

Ig – это γ-глобулиновые фракции иммунных сывороток или плазмы, содержащие специфические АТ. γ-глобулиновая фракция составляет более 97% общего белка. В таких препаратах основной активный компонент – Ig G, но могут быть и другие Ig: A и M. При получении используют спиртовое осаждение смеси, которая содержит более 5000 образцов иммунных сывороток. Механизмы действия Ig: восполняют недостающие АТ; активизируют систему комплемента, моноциты, макрофаги, нейтрофилы; повышают фагоцитоз; влияют на клеточный иммунитет; восстанавливают активность CD4-лимфоцитов, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов. По специфичности можно выделить нормальный Ig (содержит АТ против возбудителей инфекционных заболеваний: гриппа, менингококковой инфекции, ветряной оспы, скарлатины, коклюша, полиомиелита, эпидемического паротита, краснухи, вирусного гепатита А) и препараты отдельных классов Ig (обогащенные Ig G или Ig M).

Нормальный Ig вводят при экстренной профилактике инфекционного заболевания контактным пациентам и для предупреждения септических послеоперационных осложнений. Рекомендуется внутримышечное введение препарата в количестве 5 мл (для взрослых пациентов). Внутривенно вводят интраглобин. Особое значение имеет производство данных лекарственных средств с высокой степенью очистки и вирусной инактивации для

предупреждения осложнений. Нормальный Ig не эффективен при острых респираторных заболеваниях, аллергических реакциях и бронхиальной астме.

Препараты, обогащенные Ig G (сандоглобулин, октагам, эндоглобулин) отбираются по наличию титров антител к инфекционным антигенам и по содержанию в них Ig G2. Эта фракция Ig обладает самой высокой способностью связываться с эффекторными рецепторами [36].

Лекарственные средства, содержащие Ig M (пентаглобин) направлены на нейтрализацию эндо- и экзотоксинов. Его структура активирует комплемент и усиливает фагоцитоз. Хорошо сочетается с антибактериальными препаратами. Эффективен при сепсисе, вызванном грамотрицательной микрофлорой [121].

Для лечения дисбактериозов, терапии кишечных инфекций, профилактики инфекционных заболеваний у длительно болеющих пациентов используют комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), содержащий Ig G, A, M [36].

Специфические Ig готовят из иммунных гомологичных сывороток. Они содержат титр АТ к определенному АГ конкретного возбудителя. Стафилококковый иммуноглобулин применяют при сепсисе, вызванном антибиотикорезистентными штаммами стафилококков.

СЗП имеет в своем составе активные вещества, которые способны активизировать систему гуморального и клеточного иммунитета [36].

СЗП содержит весь спектр иммуноглобулинов. Использование в лечении данного компонента крови имеет преимущества перед применением нормального Ig. СЗП имеет дополнительные компоненты: не только Ig A, Ig M, но и компоненты комплемента, дефензины, которые способны значительно повлиять на механизмы иммунитета.

При септических состояниях и имеющемся иммунодефиците у пациента использование ИП способно стимулировать иммунобиологическую защиту организма, а также восполнять комплекс биологически активных веществ (БАВ) [36].

Интересным являлось применение ИП, содержащей «естественные» антитела против таких микроорганизмов как Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumonia, Proteus vulgaris. Для этого в Ленинградском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови в 1988 году проводились исследования по выявлению «естественных» антител у неиммунизированных доноров. Согласно результатам тестирования, установлено, что 44% населения имели повышенный титр антибактериальных антител. Для лечебных целей использовалась СЗП с титром антител к грамотрицательным палочкам (клебсиелле, протею и синегнойной палочке) в интервале от 1:80 до 1:320; к эпидермальному стафилококку – от 1:160 до 1:2560. Применение СЗП с повышенным титром «естественных» антибактериальных антител давало возможность не применять методы активной иммунизации доноров, расширяло арсенал средств направленной иммунотерапии для лечения септических осложнений и возможности использования данной ИП для производства Ig [33].

В Центре (крови и тканей) Военно-медицинской академии в 1980-1990 годах заготавливали и применяли антистафилоккоковую, антисинегнойную СЗП. Для этого использовали схемы иммунизации доноров крови и доноров плазмы стафилококковым анатоксином, а также скрининг донорской плазмы на наличие иммунных антител против определенных микроорганизмов. Неоднозначным оставался вопрос о безвредности дополнительного антигенного воздействия на организм донора. Возможны были местные аллергические реакции после введения анатоксинов. В редких случаях наблюдались временные колебания гематологических и лабораторных показателей, выходящие за пределы физиологической нормы после иммунизации [54]. Создавалась опасность перехода компенсаторной реакции организма в стадию нарушения гомеостаза [33].

В отчете НИЛ-Центра крови и тканей за 1992 год по совершенствованию организации иммунного донорства вооруженных сил Российской Федерации были представлены данные по исследованию антител к синегнойной палочке (до

52%), к кишечной палочке (до 11%), к клебсиелле (до 8%) в крови доноров военнослужащих. Во время службы в армии эти доноры часто находились на военно-полевых сборах, испытывали интенсивные физические нагрузки. Появление антител связывали с возможностью иммунизации военных при микротравмах кожного покрова в военно-полевых условиях. Плазму, заготовленную от данных доноров с повышенным титром антибактериальных антител, переливали пациентам с гнойно-септическими осложнениями ожогов, ран, операций. После трансфузий ИП у больных отмечалось снижение температуры тела, уменьшение лейкоцитоза [34].

В Центре (крови и тканей) Военно-медицинской академии в 2015-2016 годах основное тестирование донорской плазмы производилось по уровням дефензинов – 100 доз (25 л). Было выявлено повышенное содержание дефензинов в донорской плазме (при титре более 100 нг/мл). Использовали метод ИФА на фотометре StatFax-2100 при длине волны 450 нано метров(нм), используя набор реагентов «HyCult Biotechnology». Применение трансфузий плазмы с повышенным уровнем дефензинов способствовало стимуляции иммунитета септических пациентов за счет введения дополнительных антибактериальных пептидов и улучшало процесс лечения [30, 31].

С 2017 года продолжились исследования по изучению антибактериальных свойств донорской плазмы. Проводились бактериологические тестирования образцов плазмы по литической активности к микроорганизмам: Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumonia, Proteus vulgaris. Данный бактериологический метод описан в Федеральных клинических (методических) рекомендациях по рациональному применению бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике [3].

Проводился индивидуальный подбор донорской плазмы к конкретному патогенному микроорганизму, идентифицируемому по результатам бактериологических анализов крови, мокроты или раневого отделяемого септических пациентов [15].

Эффективность иммунотерапии должна обеспечиваться за счет целенаправленного влияния на причину, вызывающую инфекционный процесс.

Используется ряд критериев, которыми должны обладать препараты для иммунокоррекции: доказанная эффективность, безопасность, целенаправленное действие, быстрота действия, дозозависимый эффект, четкие параметры контроля [22].

Таким образом, представленные в литературном обзоре данные позволяют сформулировать цели и задачи работы, разработать алгоритмы получения и клинического использования индивидуально подобранной ИП с целью улучшения лечения септических пациентов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

2.1. Материалы и методы исследования

В данном исследовании использовались методы и материалы, представленные в таблице 7.

Таблица 7 – Методы и материалы исследования

№ п/п	Название метода	Материалы
1.	Метод ретроспективного и проспективного анализа	Учетные и отчетные документы
2.	Производственный метод	Образцы донорской плазмы
2.	Бактериологический метод исследования	Оценка чувствительности микроорганизмов к образцам донорской плазмы
3.	Метод контрольной группы	Истории болезней
4.	Лабораторные методы	Кровь, раневое отделяемое, мокрота
5.	Статистические методы	Динамика температуры тела и лабораторных анализов септических пациентов

2.2. Метод ретроспективного и проспективного анализа

Материалом исследования были данные учетных и отчетных документов по выдаче компонентов крови клиникам Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, использовались ежемесячные и годовые отчеты Центра (крови и тканей) по движению компонентов крови за период с 2017 по 2020 гг. Сравнению подвергались данные по объемам переливания компонентов крови для пациентов, страдающих септическими осложнениями. В исследовании применялись методы ретроспективного и проспективного анализа. Для исследовательской работы были созданы дополнительные таблицы учета, они обрабатывались с помощью прикладных программ Microsoft Exel.

2.3. Производственный метод получения СЗП

При лечении септических больных необходимо было учитывать наличие иммунодефицита у пациентов и обязательное переливание компонентов крови с минимальной иммунологической и инфекционной антигенной нагрузкой.

Для получения таких компонентов в Центре (крови и тканей) в 2017 – 2020 годах применялись производственные технологии: лейкоредукция (л/р), карантинизация, патогенредукция (п/р).

Трансфузии обедненных лейкоцитами компонентов крови не оказывали отрицательного воздействия на систему гомеостаза септических пациентов, помогали предотвратить аллосенсибилизацию и развитие осложнений иммунного генеза, снижали риск передачи гемотрансмиссивных заболеваний (цитомегаловируса, простого герпеса, вирусов Эпштейна – Барр, Крейтцфельдта-Якоба).

Получение СЗП производилось от доноров крови и доноров плазмы. Доноры крови сдавали стандартизированные 450 мл крови. Использовались системы для заготовки крови со встроенным лейкоцитарным фильтром (производитель - «Macopharma», «Haemonetics»). Во время донациии

использовались весы-помешиватели «Docon» для равномерного смешивания крови с консервантом. Процесс фильтрации занимал 30-40 минут. Л/р кровь подвергалась центрифугированию. Фракционирование производили на ручных плазмоэкстракторах. Получали 100% л/р плазму от доноров крови в среднем объеме 280±30 мл. Заготовка плазмы методом плазмафереза производилась на аппаратах «Аутоферезис-С» с использованием одноразовых расходных систем для каждого донора. Система имела встроенный плазмоцел, который осуществлял разделение крови н лейкофильтрацию во время процедуры. Аппаратные методы со стандартизированными, компьютеризованными процессами давали возможность получения 600 мл плазмы [28].

Донорская плазма подвергалась замораживанию при низких температурах (-70ºС) в течение 40 минут. В Центре (крови и тканей) были разработаны рабочие инструкции – стандартные операционные процедуры на каждом этапе приготовления компонентов крови.

СЗП находилась на карантинном хранении в морозильных медицинских камерах при температуре ниже – 25˚С. Снятие плазмы с карантинного хранения происходило при повторном обследовании донора на гемотрансмиссивные инфекции через 180 дней от момента предудущей кроводачи, с июля 2019 года – через 120 дней. СЗП, не прошедшая карантин, подвергалась п/р с применением метиленого синего на аппаратах «Macopharma».

Система безопасности получения компонентов крови включала проведение лабораторных исследований донорской крови.

Определение группы крови, резус фактора, наличие антител у донора проводили с помощью гелевых технологий. Метод давал возможность сократить время исследования, проводить автоматизированную оценку и архивировать результаты исследования. Процент изъятых и забракованных компонентов крови по выявлению антиэритроцитарных антител у доноров составил: 2017 год – 0,019%, 2018 год – 0%, 2019 год – 0,09%, 2020 год – 0,14%.

Тестирование донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции проводилось с помощью иммунохемилюминесцентного анализа и

полимеразноцепной реакции. Это позволяло выявить наличие гемотрансмиссивного заболевания (гепатит В, гепатит С, ВИЧ-1,2) даже в инкубационном периоде болезни, своевременно изъять заготовленные компоненты крови и их уничтожить. Количество забракованных компонентов крови по гемотрансмиссивным инфекциям представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Объемы брака компонентов крови по инфекциям

Название компонента	Гемотранс-миссивные инфекции	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
СЗП л/р из дозы крови, л	Сифилис	3,43	2,52	1,07	1,06
	Гепатит В	2,03	0,79	2,15	-
	Гепатит С	2, 1	1,34	3,4	1,61
	ВИЧ	0,77	0,77	0,85	1,13
	Всего, n(%):	8,33(0,65)	5,42(0,52)	7,47(0,64)	3,8 (0,32)
СЗП л/р из дозы крови на карантинном хранении, л	Сифилис	2,78	2,9	-	-
	Гепатит В	0,78	-	1,66	-
	Гепатит С	0,51	0,8	0,52	-
	ВИЧ	0,25	0,5	0,26	0,81
	Всего, n(%):	4,32(0,35)	4,2(0,4)	2,44(0,21)	0,81(0,7)
СЗП, полученная аппаратным методом л/р на карантинном хранении, л	Сифилис	-	5,4	-	-
	Гепатит В	-	-	-	-
	Гепатит С	-	-	-	-
	ВИЧ	-	-	-	-
	Всего, n(%):	-	5,4 (0,66)	-	-

Процент уничтоженных компонентов крови с 2017 по 2020 год по результатам положительных лабораторных исследований на гемотрансмиссивные инфекции от объемов заготовки составил от 0,35 до 0,7%.

При лабораторном контроле качества (К/К) каждый выпускаемый компонент крови полностью отвечал требованиям безопасности [16, 56]. Показатели безопасности компонентов крови, произведенных в Центре (крови и тканей) за 2017 – 2020 годы представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели безопасности компонентов крови

СЗП л/р (заготовлено-4702,55л)					
Статистические параметры	Объем, мл	Фактор VIII, МЕ/100 мл	Количество остаточных клеток, $^{x}10^{9}$ в единице		
			Эритроциты	Лейкоциты	Тромбоциты
Xmin - Xmax	210 - 280	84,0 - 128	1 - 5	0,0001 - 0,008	0,26 - 5,14
Xcp ± m К/К n=108	263 ± 4	109 ± 8 (n=8)*	1,63 ± 0,19	0,005 ± 0,0001	1,82 ± 0,31
СЗП п/р (заготовлено-1591,13л)					
Статистические параметры	Объем, мл		Количество остаточных клеток, $^{x}10^{9}$ в единице		
			Эритроциты	Лейкоциты	Тромбоциты
Xmin - Xmax	200 - 270		0,02 ± 4	0,0002 - 0,0023	0,26 - 5,14
Xcp ± m К/К n=72	224 ± 4		1,02 ± 0,28	0,00028 ± 0,00017	2,28 ± 0,94

*Фактор VIII определялся 1 раз в квартал

2.4. Бактериологический метод тестирования донорской плазмы

При бактериологических посевах септических больных определяли наличие микроорганизмов: Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumonia, Proteus vulgaris. Каждая культура высевалась на поверхность питательной среды в стандартные чашки Петри. Концентрация микроорганизмов в инокуляте составляла $1{,}5\times10^{8}$ КОЕ/мл. Приготовление инокулята осуществляется в соответствии с МУК 4.12.1890-04 [3]. После подсыхания культуры сверху наносились образцы исследуемой донорской плазмы (по 4 - 12 образцов в каждую чашку Петри) по 0,05 мл. Чашки Петри помещали в термостат при 37 °С в течение 24 - 48 ч. Оценивали влияние плазмы на микроорганизмы по литической активности, результаты представлены на рисунке 1: «–» – нет литической активности; «+» – литическая активность низкая; «++» –зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий; «+++» – зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» – прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста [51].

Результаты необходимо было просматривать при дневном свете.

Kl. pneumoniae Ps. aeruginosae E. faecalis

E. coli P. vulgaris S. aureus

Рисунок 1 – Бактериологические исследования образцов плазмы доноров на засеянную культуру микроорганизмов.

Донорская плазма избирательно подавляла рост колоний микроорганизмов на питательных средах. Образцы индивидуально подобранной донорской плазмы с высокой литической активностью («+++» или «++++») на определенные микроорганизмы выдавались для переливания больным, у которых данная культура подтверждалась результатами бактериологических исследований. За период с 2017 по 2020 годы было произведено тестирование 1471 образцов (339 – с отсутствием литической активности, 1132 – с наличием высокой литической активности).

Анализ тестирования донорской плазмы по литической активности к определенным микроорганизмам представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Анализ тестирования донорской плазмы за 2017-2020 годы

Возбудители	2017 г., n(%)	2018 г., n(%)	2019 г., n(%)	2020 г., n(%)
Всего грамм (+)	0 (0)	0 (0)	50 (13)	38 (9,7)
Staphylococcus aureus	-	-	50(13)	38 (9,7)
Всего грамм (-)	154 (100)	196 (100)	339 (87)	355 (90,3)
Pseudomonas aeruginosa	60 (39)	97 (49,5)	156 (40)	158 (40,2)
Klebsiella pneumoniae	94 (61)	99 (50,5)	154 (39,5)	160 (40,7)
Escherichia coli	-	-	10 (2,5)	10 (2,6)
Proteus mirabilis	-	-	19 (5)	27 (6,8)
Всего:	154 (100)	196 (100)	389 (100)	393 (100)

Частота встречаемости антибактериальных АТ у доноров за 2017 – 2020 годы: Klebsiella pneumoniae – 42,2%, Pseudomonas aeruginosa – 42,2%, Staphylococcus aureus – 5,6%, Proteus mirabilis – 2,95%, Escherichia coli – 1,35%.

При сравнении данных отчета НИЛ-Центра крови и тканей за 1992 год по совершенствованию организации иммунного донорства вооруженных сил Российской Федерации и полученных данных исследований в 2020 г. отмечено, что возросла частота встречаемости антибактериальных АТ у доноров к клебсиелле, синегнойной палочке, золотистому стафилококку, протею и

несколько снизилась – к кишечной палочке [34]. За 2017-2020 гг. ИП для переливания была наиболее востребована для лечения пациентов, у которых при бактериологических посевах высевались грамотрицательные возбудители: Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella pneumoniae.

Титр антибактериальной активности донорской плазмы определяли методом серийных разведений от 1:2 до 1:512. Данный способ применялся при титровании бактериофагов и описан в клинических рекомендациях «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике» [3].

На нескольких чашках Петри с питательной средой высевалась исследуемая культура, которая определялась при бактериологических исследованиях у пациента. На эту культуру наносились образцы разведенной донорской плазмы из пробирок. Учет результатов производился через 24 часа после инкубации в термостате при температуре +37°С. Титром считали максимальное разведение донорской плазмы, при котором происходил полный лизис исследуемых микроорганизмов. Результаты титрования оказались следующие: Pseudomonas aeruginosa – 1:128 и выше; Escherichia coli –1:128 и выше; Staphylococcus aureus –1:512 и выше; Klebsiella pneumonia – 1:128 и выше; Proteus vulgaris –1:128 и выше.

2.5. Метод контрольной группы

В соответствии с целями и задачами исследования, был создан протокол исследования, в котором, по архивным историям болезней, определены две группы: больные 1-й-группы получали переливание ИП по индивидуальному подбору – 40 человек, больные 2-ой группы (контрольной) получали трансфузии СЗП – 40 человек.

На каждого септического пациента была заведена специальная карта исследования, где фиксировались сведения о реципиенте: паспортные данные пациента, номер истории болезни, диагноз, возраст, пол, жалобы пациента,

данные объективного осмотра, даты переливания ИП и СЗП, объемы их переливания, клинические и иммунологические показатели крови и бактериологических посевов, данные протоколов регистрации физиологических показателей и протоколов переливания компонентов крови, результаты лечения, сроки эпителизации ран, длительность нахождения в стационаре, исход заболевания.

Были сопоставлены результаты лечения пациентов первой и второй группы.

2.6. Метод лабораторных исследований

В оценке динамики лабораторных показателей использовались методы «ручного», а также автоматического исследования с использованием анализаторов. В процессе исследования регистрировали следующие параметры: показатели системной воспалительной реакции (лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, ПКТ, данные по свертывающей системе, иммунный статус крови, уровень общего белка, результаты бактериологических исследований отделяемого с раневых поверхностей, мокроты и крови больных. При оценке идентификации патогенной микрофлоры использовали классический метод.

2.7. Метод статистической обработки

Данные карт исследования оформлялись в специальные таблицы в программе Microsoft Exel. Количественные показатели заносились без изменений. Наличие или отсутствие качественного признака шифровалось в цифровом варианте.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics (Version 21).

Проверка нормальности количественных данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные описаны через среднее значение и стандартное отклонение, при помощи медианы, 25 и 75 процентилей. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц сопряженности и точного критерия Фишера.

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

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.

Для исследования корреляционных связей между изучаемыми показателями использовали ранговый тест Спирмена, в анализе учитывали коэффициент корреляции с уровнем значимости $p<0,05$ [65].

Применение математических методов позволяет определить значимые показатели для более ранней диагностики заболевания [25].

Основная цель применения статистических методов: сведение к минимуму случайных ошибок в научном исследовании [57].

Практическая ценность медицинской статистики обеспечивается с помощью прикладных программ математической и статистической обработки [9].

2.8. Характеристика исследуемых пациентов

Наличие септического осложнения определяли на основании клинической картины, лабораторных и бактериологических исследований. Изучены архивные истории болезней 80 больных в возрасте 52 ± 4 года с диагностированным сепсисом, возникшим в результате термических поражений и инфицированных осложнений после хирургических вмешательств, проходивших лечение в

клиниках Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (факультетской хирургии, общей хирургии, военно-морской хирургии, госпитальной хирургии, клиники термических поражений) с 2017 по 2020 гг.

При анализе клинической эффективности, перелитой ИП, все больные были разделены две группы. В первую группу вошли пациенты, которые получали трансфузии индивидуально подобранной ИП (32 мужчин и 8 женщин), во вторую – больные, которые получали переливание СЗП (24 мужчин и 16 женщин) без определения литической активности к микроорганизмам.

ГЛАВА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

3.1. Анализ пациентов, нуждающихся в пассивной иммунотерапии

Этиопатогенез септических осложнений при различных патологических состояниях за 2017 – 2020 годы в клиниках академии представлен на рисунке 2.

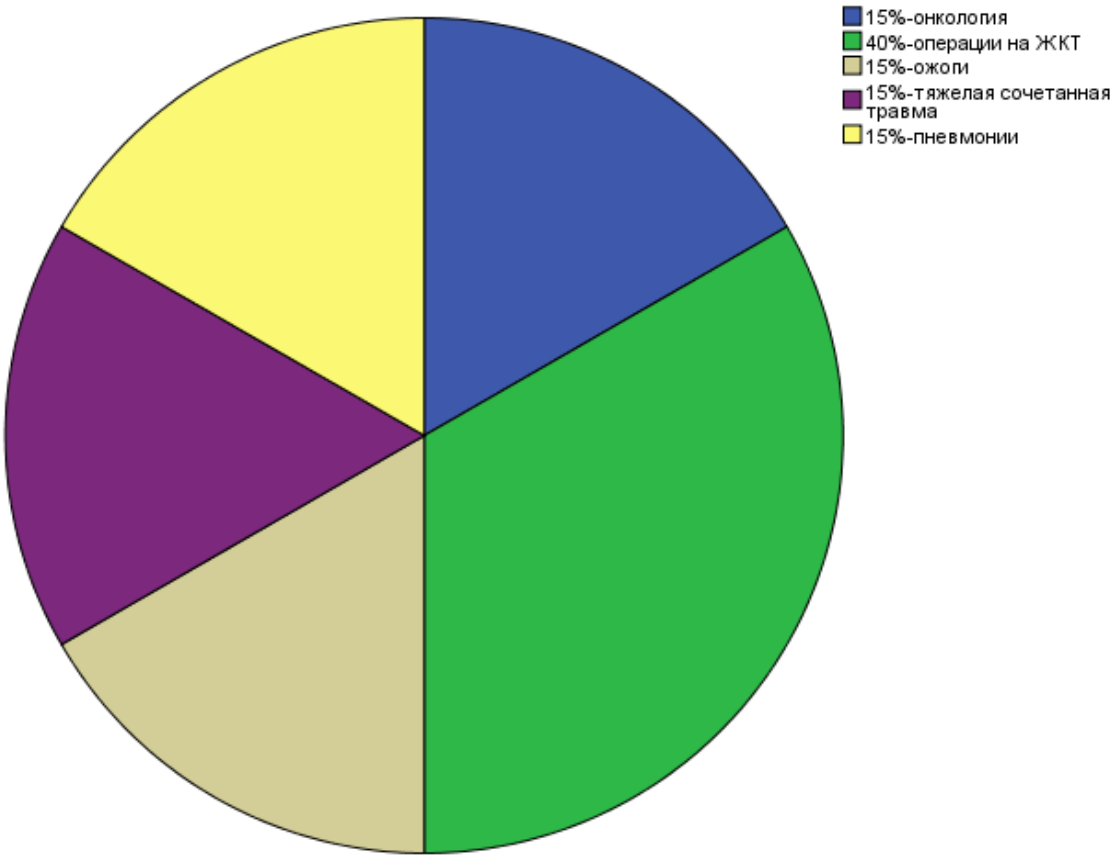

Рисунок 2 – Этиопатогенез сепсиса при различных заболеваниях.

Комплексная ТТ проводилась при лечении септических пациентов с инфильтративными поражениями легочной ткани, онкологией, ожоговой болезнью, тяжелой сочетанной травмой, оперативными вмешательствами на брюшной полости (по поводу кишечной непроходимости, язвенного кровотечения, панкреонекроза, трансплантации печени).

При оказании медицинской помощи пациентам с септическими осложнениями отмечались трудности в подборе адекватной антибактериальной терапии. Лечение пациентов с сепсисом в клинических подразделениях

академии: 84,4 % больных находились на лечении в клиниках хирургического профиля; 15,6 % аналогичных больных – в клиниках терапевтического профиля.

Частота встречаемости септических больных от общего количества пролеченных пациентов за 2017 – 2020 годы колебалась от 4,9% до 16,5% (клиника инфекционных болезней (4,9%), факультетская хирургия (8,9%), военно-морская хирургия (9,1%), общая хирургия (10,2%), факультетская терапия (10,7%), военно-полевая хирургия (11,3%), клиника термических поражений и пластической хирургии (15,4%), госпитальная хирургия (16,5%), клиника военной травматологии и ортопедии (6,9%), хирургия усовершенствования врачей (6,1%)).

Основные данные пациентов, страдающих септическими осложнениями представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатели	Группа 1	Группа 2
Количество больных, n	40	40
Мужчин, n(%)	32 (80)	24 (60)
Женщин, n(%)	8 (20)	16 (40)
Средний возраст, лет (ДИ 95%)	53 (19-94)	52 (21-89)
Ожоговый сепсис, n(%)	20 (50)	20 (50)
Послеоперационный сепсис, n(%)	20 (50)	20 (50)
Сопутствующие заболевания, n(%)	30 (75)	32 (80)
Сопутствующие инфекции, n(%)	8 (20)	2 (5)
Положительные результаты бактериологических посевов, n(%)	40 (100)	40 (100)

Продолжение таблицы 11

Наличие > 1 микроорганизма в ране, n(%)	10 (25)	18 (45)
Наличие > 1 микроорганизма в мокроте, n(%)	8 (20)	10 (25)
Наличие > 1 микроорганизма в крови, n(%)	4 (10)	10 (25)

Каждая группа имела в своем составе одинаковое количество пациентов с септическими осложнениями ожоговой болезни и осложнениями, возникшими после хирургических вмешательств. Как видно из таблицы, в обеих группах у пациентов имелись сопутствующие заболевания. В первой группе пациентов несколько преобладали сопутствующие инфекции (гепатит В – 4 случая, гепатит С – 2 случая и сифилис – 2 случая). В каждой группе пациентов были выявлены микроорганизмы при бактериологических посевах. Наличие второго микроорганизма в бактериологических исследованиях (раневого отделяемого, мокроты, крови) преобладало у пациентов второй группы.

Пациенты обеих групп имели осложнения. Виды осложнений сепсиса представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Виды осложнений сепсиса

Осложнения сепсиса, n(%)	Группа 1, n=40	Группа 2, n=40
Септический шок, n(%)	10 (25)	10 (25)
Пневмония, n(%)	19(47,5)	20 (50)
Плеврит, n(%)	2 (5)	-
Дыхательная недостаточность, n(%)	19 (47,5)	20 (50)
Нарушение сердечного ритма, n(%)	8 (20)	6 (15)

Продолжение таблицы 12

Нарушение функции проводимости, n(%)	6 (15)	-
Тромбоэмболия легочной артерии, n(%)	2 (5)	2 (5)
Галлюцинаторный синдром, соматогенно-обусловленный, n(%)	1 (2,5)	-
Пиелонефрит, n(%)	2 (5)	2 (5)
Острая почечная недостаточность, n(%)	1 (2,5)	2 (5)
Полиорганная недостаточность, n(%)	4 (10)	6 (15)

Пациенты в двух группах имели такое осложнение, как пневмония и дыхательная недостаточность (47,5% – в первой группе, соответственно, 50% – во второй группе), плеврит (2,5% и 5%), острая почечная недостаточность (2,5% и 5%). По изменениям на электрокардиограмме было выявлено, что нарушения сердечного ритма больше преобладали у пациентов первой группы (20%), чем у пациентов второй группы (15%). Эти нарушения были представлены желудочковыми и предсердными экстрасистолами, пароксизмальной тахикардией. Нарушения функции проводимости у пациентов 1-ой группы (15%): атриовентрикулярные блокады 1 степени, неполные блокады левой ножки пучка Гиса. В первой группе у одного пациента развился галлюцинаторный синдром, соматогенно-обусловленный (2,5%).

Основным клиническим проявлением заболевания был синдром интоксикации, который проявлялся вялостью, слабостью, заторможенностью, изменением температуры тела. При переливании гемокомпонентов в обеих группах больных клинически отмечалась положительная динамика их состояния: улучшалось самочувствие, уменьшалась слабость, вялость,

повышались адекватность реакции на медицинский персонал и коммуникативность пациентов.

Сравнительные данные по исходам лечения в каждой группе представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели исходов лечения

Показатели	Группа 1	Группа 2
Выздоровление, n (%)	36 (90)	33 (82,5)
Смерть, n(%)	4 (10)	7 (17,5)
Длительность лихорадочного периода (среднее значение, дни)	14	18
Длительность лечения (среднее значение койко-дней)	69	82
Длительность нахождения в реанимационном отделении (среднее значение, дни)	22	27
Длительность периода болезни с повышенным показателем ПКТ (среднее значение, дни)	33	37
Длительность лейкоцитоза (среднее значение, дни)	41	46

Применение в лечении ИП после индивидуального подбора приводило к улучшению процесса лечения больных с септическими осложнениями. Сокращался лихорадочный период у пациентов 1-ой группы меньше (до 14 дней), чем у пациентов 2-ой группы (до 18 дней). Уменьшилась длительность нахождения в реанимационном отделении (в 1-ой группе – 22 дня, во 2-ой – 27 дней); укорачивалось пребывание на стационарном лечении (в 1-ой группе – 69 дней, во 2-ой – 82 дня). Быстрее нормализовывались показатели периферической крови (лейкоциты и ПКТ). Применение трансфузий ИП с индивидуальным подбором позволило добиться более благоприятного исхода заболевания у 36 из 40 (90%); при применении СЗП - у 33 из 40 (82,5%). Смертельный исход

развития болезни: в 1-ой группе – 4 случая (10%), во 2-ой группе – 7 случаев (17,5%). Были установлены причины смерти пациентов в обеих группах: тромбоэмболия легочной артерии и полиорганная недостаточность.

Летальность у пациентов 1-ой группы связана с наличием нескольких возбудителей при бактериологических посевах, с антибиотикорезистентностью штаммов, с выраженной гипоальбуминемией и более поздним назначением ИП на фоне уже развившейся массивной полиорганной недостаточности.

3.2 Результаты бактериологических исследований материалов пациентов с септическими состояниями

В нашем исследовании у 80 пациентов производились **бактериологические посевы с раневых поверхностей**. Встречаемость возбудителей представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Встречаемость возбудителей инфекций, высеваемых с раневой поверхности у пациентов в исследуемых группах

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	4 (10)	0 (0)
Staphylococcus aureus	2 (5)	-
Staphylococcus epidermidis	2 (5)	-
Всего грамм (-)	18 (45)	34 (85)
Pseudomonas aeruginosa	6 (15)	16 (40)
Klebsiella pneumoniae	6 (15)	10 (25)
Acinetobacter baumannii	4 (10)	6 (15)
Stenotrophomonas maltophilia	2 (5)	2 (5)

По результатам бактериологических посевов раневого отделяемого, у пациентов в исследуемых группах преобладали грамотрицательные микроорганизмы. У пациентов высевались микроорганизмы с раневой поверхности: в первой группе – в 55% случаев (10% грамположительные, 45%

грамотрицательные), во второй группе – в 85% случаев (85% грамотрицательные).

Частота встречаемости микроорганизмов при высевах с раневой поверхности ожоговых пациентов: Pseudomonas aeruginosa (70%), Acinetobacter baumannii (20%), Klebsiella pneumoniae (10%). В исследуемых группах пациентов при бактериологических посевах с раневой поверхности высевали по два и три микроорганизма. Данные представлены в таблице 15 и таблице 16.

Таблица 15 – Встречаемость второго микроорганизма при бактериологических посевах, высеваемых с раневой поверхности у пациентов

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	6 (15)	6 (15)
Staphylococcus aureus	4 (10)	6 (15)
Enterococcus faecalis	2 (5)	-
Всего грамм (-)	4 (10)	12 (30)
Pseudomonas aeruginosa	-	2 (5)
Klebsiella pneumoniae	2 (5)	-
Acinetobacter baumannii	-	2 (5)
Proteus mirabilis	2 (5)	8 (20)

По результатам бактериологических посевов раневого отделяемого видно, что встречаемость второго микроорганизма у пациентов в группах была следующая: в первой группе – в 25% случаев (15% грамположительные, 10% грамотрицательные), во второй группе – в 45% случаев (15% грамположительные, 30% грамотрицательные).

Таблица 16 – Встречаемость третьего микроорганизмов при бактериологических посевах, высеваемых с раневой поверхности у пациентов исследуемых групп

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	0 (0)	2 (5)
Staphylococcus aureus	-	2 (5)

Продолжение таблицы 16

Всего грамм (-)	0 (0)	2 (5)
Escherichia coli	-	2 (5)
Всего дрожжеподобные грибы	2 (5)	2 (5)
Candida albicans	2 (5)	2 (5)

По результатам бактериологических посевов раневого отделяемого видно, что у встречаемость третьего микроорганизмов у пациентов была следующая: в первой группе в 5% случаев (5% составляют дрожжеподобные грибы), во второй группе в 15% случаев (5% грамположительные, 5% грамотрицательные, 5% дрожжеподобные грибы).

Бактериологические посевы раневого отделяемого септических пациентов на момент окончания лечения в стационаре представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты бактериологических посевов раневого отделяемого септических пациентов по окончании лечения в стационаре

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	0 (0)	2 (5)
Staphylococcus aureus	-	2(5)
Всего грамм (-)	3 (7,5)	10 (25)
Pseudomonas aeruginosa	1 (2,5)	-
Klebsiella pneumoniae	1 (2,5)	2 (5)
Acinetobacter baumannii	1 (2,5)	8 (20)

По окончании лечения в стационаре больных, при бактериологических посевах раневого отделяемого сохранялись микроорганизмы: в первой группе в 7,5 % случаев грамотрицательные микроорганизмы; во второй группе в 5% случаев грамотрицательные, в 25% грамположительные.

В двух группах были пациенты с наличием воспалительного процесса в легочной ткани, у них проводились **бактериологические исследования мокроты**. Частота выделения микроорганизмов из мокроты представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Частота выделения возбудителей инфекций, высеваемых из мокроты у пациентов

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	2 (5)	0 (0)
Staphylococcus aureus	2 (5)	-
Всего грамм (-)	16 (40)	16 (40)
Pseudomonas aeruginosa	4 (10)	6 (15)
Klebsiella pneumoniae	12 (30)	10 (25)

У пациентов высевались микроорганизмы: в первой группе в 45% случаев (5% грамположительные, 40% грамотрицательные); во второй группе в 40% случаев (40% грамотрицательные). По результатам бактериологических посевов мокроты видно, что у пациентов в исследуемых группах преобладают грамотрицательные микроорганизмы.

Обращает на себя внимание то, что в исследуемых группах при бактериологических посевах из мокроты также высевали по два и три микроорганизма. Данные представлены в таблице 19 и таблице 20.

Таблица 19 – Частота выделения второго микроорганизма при бактериологических посевах мокроты у пациентов

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	2 (10)	0 (0)
Staphylococcus epidermidis	2 (5)	-
Enterococcus faecalis	2 (5)	-
Всего грамм (-)	4 (10)	10 (25)
Pseudomonas aeruginosa	2 (5)	6 (15)
Klebsiella pneumoniae	2 (5)	4 (10)
Acinetobacter baumannii	-	2 (5)

По результатам бактериологических посевов мокроты видно, что встречаемость второго микроорганизмов у пациентов в группах следующая: в

первой группе в 20% случаев (10% грамположительные, 10% грамотрицательные), во второй группе в 25% случаев (25% грамотрицательные).

Таблица 20 – Частота выделения третьего микроорганизмов при бактериологических посевах мокроты у пациентов

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	0 (0)	0 (0)
Всего грамм (-)	2 (5)	4 (10)
Acinetobacter baumannii	2 (5)	2 (5)
Proteus mirabilis	-	2 (5)

По результатам бактериологических посевов мокроты видно, что наличие третьего микроорганизма у пациентов следующее: в первой группе в 5% случаев (5% грамотрицательные), во второй группе в 10% случаев (10% грамотрицательные).

Результаты бактериологических посевов мокроты у септических пациентов на момент окончания их лечения в стационаре представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Частота выделения микроорганизмов, высеваемых из мокроты у пациентов с сепсисом по окончании лечения в стационарных условиях

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	0 (0)	0 (0)
Всего грамм (-)	2 (5)	6 (15)
Klebsiella pneumoniae	2 (5)	2 (5)
Serratia marcescens	-	4 (10)

По окончании лечения в стационарных условиях, сохранялись грамотрицательные микроорганизмы в бактериологических посевах мокроты: у пациентов первой группы 5% случаев; у пациентов второй группы - 15% случаев.

У пациентов, страдающих септическими осложнениями, производились **бактериологические посевы крови**. Частота выделения возбудителей представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Частота выделения возбудителей инфекций, высеваемых из крови у пациентов

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	4 (10)	10 (25)
Enterococcus faecalis	4 (10)	2 (5)
Staphylococcus epidermidis	-	6 (15)
Staphylococcus haemolyticus	-	2 (5)
Всего грамм (-)	4 (10)	6 (15)
Pseudomonas aeruginosa	2 (5)	2 (5)
Klebsiella pneumoniae	2 (5)	2 (5)
Acinetobacter baumannii	-	2 (5)
Всего дрожжеподобные грибы	0 (0)	2 (5)
Candida albicans	-	2 (5)

По результатам бактериологических посевов крови видно, что у пациентов первой группы одинаково высевались грамположительные (10%) и грамотрицательные (10%) микроорганизмы; у пациентов второй группы в 25% – грамположительные, в 15% – грамотрицательные микроорганизмы, в 5% – дрожжеподобные грибы.

У пациентов в обеих группах при бактериологических посевах крови высевали по два микроорганизма. Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Частота выделения второго микроорганизма при бактериологических посевах крови у пациентов

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	2 (5)	6 (15)
Staphylococcus epidermidis	2 (5)	2 (5)
Enterococcus faecalis	-	4 (10)
Всего грамм (-)	2 (5)	4 (10)
Serratia marcescens	-	2 (5)
Proteus mirabilis	2 (5)	2 (5)

Частота выделения второго микроорганизма при бактериологических посевах крови у пациентов в группах следующая: в первой группе - 10% (5% грамположительные, 5% грамотрицательные), во второй группе - 25% (15% грамположительные, 10% грамотрицательные).

Бактериологические посевы крови септических пациентов на момент окончания лечения в стационаре представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Результаты бактериологических посевов крови септических пациентов, по окончании лечения в стационаре

Возбудители	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Всего грамм (+)	1 (2,5)	6 (15)
Enterococcus faecalis	1 (2,5)	6 (15)
Всего грамм (-)	3 (7,5)	0 (0)
Klebsiella pneumoniae	3 (7,5)	-

По окончании лечения в стационаре, сохранялись микроорганизмы при бактериологических посевах крови: у пациентов 1-ой группы – 2,5 % - грамположительные, 7,5% - грамотрицательные микроорганизмы; у пациентов 2 –ой группы - 15% случаев грамположительные. Наличие микроорганизмов в бактериологических посевах крови, по окончании лечения, сохранялось у пациентов, которые имели смертельный исход заболевания.

Лечение пациентов было комплексным. Применение современных антибиотиков основывалось на результатах определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Антибактериальные препараты, используемые при лечении септических пациентов

Антибактериальный препарат	Группа 1, n(%)	Группа 2, n(%)
Цефамандол (цефалоспорин III-го поколения)	10 (25)	14 (35)

Продолжение таблицы 25

Завицефта – цефтазидин и авибактам (цефалоспорин III поколения и ингибитор β-лактамаз)	2 (5)	4 (10)
Цефепим (цефалоспорин IV поколения)	12 (30)	10 (25%)
Ванкомицин (гликопептид)	20 (50)	18 (45)
Меронем (карбепенем)	20 (50)	18 (45)
Тигацил (тетрациклин)	4 (10)	6 (15)
Сумамед (макролид и азалид)	8 (20)	4 (10)
Левофлоксацин (фторхинол)	8 (20)	4 (10)

Несмотря на длительное комплексное лечение с применением индивидуально подобранной антибиотикотерапии для каждого больного, сохранялись сложности в процессе лечения таких пациентов. Отмечалась стойкая резистентность микроорганизмов, высеянных при бактериологических анализах, к подобранным лекарственным препаратам и смертельные исходы заболевания (в 1-ой группе – 6, во 2-ой группе – 8).

Данные по антибиотикорезистентности микроорганизмов, высеянных у пациентов при бактериологических анализах представлены в таблице 26

Таблица 26 – Данные по антибиотикорезистентности микроорганизмов

Лекарственный препарат	Штаммы микроорганизмов		
	Klebsiella pneumonia	Pseudomonas aeruginosa	Proteus vuigaris
Амикацин	-	R	R
Ампициллин	R	-	-
Гентамицин	-	R	R
Дорипенем	R	-	-
Доксициклин	R	-	-
Имипенем	-	R	-

Продолжение таблицы 26

Клавулатан	R	-	-
Левофлоксацин	-	R	R
Меропенем	-	R	-
Моксифлоксацин	R	-	-
Налидиксоновая кислота	R	-	-
Пиперациллин	R	R	-
Тазобактам	-	R	-
Тетрациклин	S	-	-
Тикарциллин	R	R	-
Тобрамицин	-	-	S
Цефепим	R	R	-
Цефтазидим	R	R	-
Эртипенем	R	-	-

* R – резистентно, S - чувствительно

Результаты лечения септических пациентов явились основанием для расширения поиска средств на основе применения методов иммунотерапии, направленных на восстановление механизмов антиинфекционной защиты организма.

3.3. Анализ потребностей применения компонентов донорской крови в клиниках за 2017 – 2020 годы

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова является многопрофильным стационаром, оказывающим экстренную и плановую медицинскую помощь. Количество реципиентов, получавших ТТ: 2017 год – 2537, 2018 год – 3102, 2019 год – 2969, 2020 год – 1940.

Анализ потребностей применения компонентов крови в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за 2017 – 2020 годы представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Анализ потребностей компонентов крови в клиниках за 2017 – 2020 годы

Компонент крови	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Эритроцитная взвесь л/р, дозы	4213	5316	5300	4350
Отмытые эритроциты, дозы	51	62	115	160
СЗП л/р карантинизированная из дозы крови, л	378,3	731,22	832,53	731,96
СЗП л/р карантинизированная, полученная методом афереза, л	1146,3	801,0	513,3	1065,3
СЗП п/р, л	785,63	299,73	324,5	181,27
Концентрат тромбоцитов, полученный методом афереза, дозы	480	415	609	586

С 2017 по 2020 годы изменилась потребность в переливании эритроцитных гемокомпонентов: уменьшились трансфузии эритроцитной взвеси и увеличились переливания отмытых эритроцитов. Уменьшилась потребность в переливании п/р плазмы. Это было связано с анализом экономических затрат на приобретение систем для п/р и возможностью обеспечения потребностей клиник академии карантинизированной плазмой. Потребности в переливании ТК за данный период несколько увеличились.

Для септических больных в 2017-2020 г. объемы переливания гемокомпонентов крови составили 7,9% от общего объема перелитых компонентов крови.

Данные по использованию гемокомпонентов для лечения септических пациентов представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Данные по использованию гемокомпонентов для лечения септических пациентов за 2017 – 2020 годы

Компонент крови	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Эритроцитная взвесь л/р, дозы	337	425	424	348
Отмытые эритроциты, дозы	4	5	9	13
СЗП л/р карантинизированная из дозы крови, л	30,26	58,50	66,60	38,56
СЗП л/р карантинизированная, полученная методом афереза, л	91,7	64,08	41,06	65,0
СЗП п/р, л	62,85	23,97	25,96	-
ИП, литры	33,9	43,1	72,1	98,5
ТК, полученный методом афереза, дозы	38	33	48	46

Сравнительный анализ объемов (%) показателей использования СЗП и ИП в клиники академии за 2017-2020 годы представлен на рисунке 3.

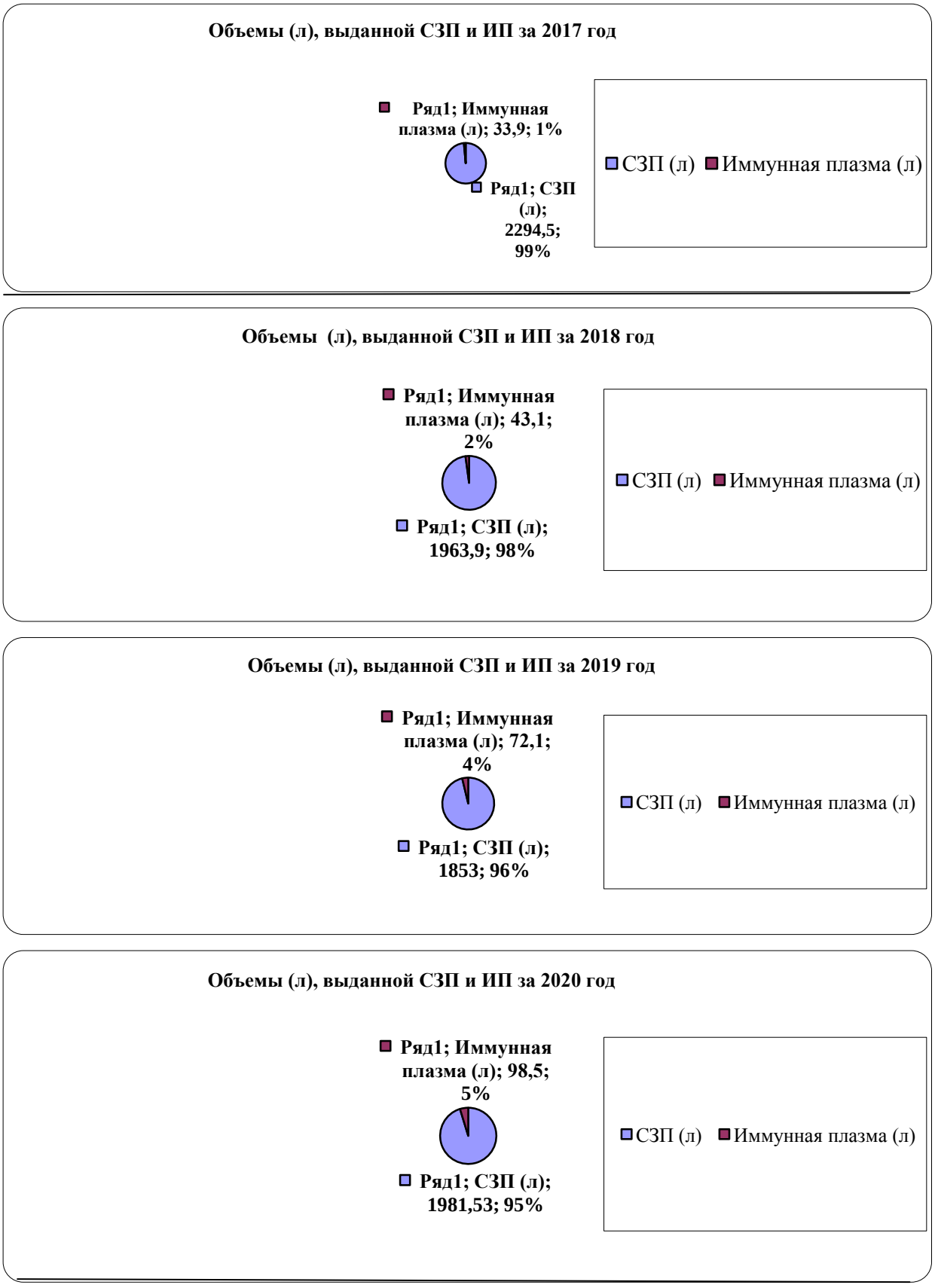

Рисунок 3 – Динамика объемов переливания СЗП и ИП за 2017-2020 годы

На рисунке 3 показано, что объем переливания ИП возрастает с 1% в 2017 году до 5% в 2020 году, объем переливания СЗП для лечения пациентов падает с

8% в 2017-2019 гг. до 5,2% в 2020 году. Индивидуальный подбор донорской плазмы бактериологическим методом с оценкой литической активности идентифицированных микроорганизмов позволяет значительно сократить объемы переливания СЗП при оказании медицинской помощи больным с септическими осложнениями.

3.4. Алгоритм получения и применения иммунной плазмы

В Центре (крови и тканей) Военно-медицинской академии производился индивидуальный подбор плазмы доноров по эффекту подавления (лизиса) роста колоний таких микроорганизмов, как Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumonia Proteus vulgaris, выделенных у пациентов с септическими состояниями.

Бактериологический метод явился основой для создания алгоритма по получению и применению индивидуально подобранной ИП.

Реализация алгоритма осуществлялась в три этапа и представлена на рисунках 4, 5, 6.

Рисунок 4 – Создание запаса ИП.

Рисунок 5 – Истребование ИП из созданного запаса данного компонента крови.

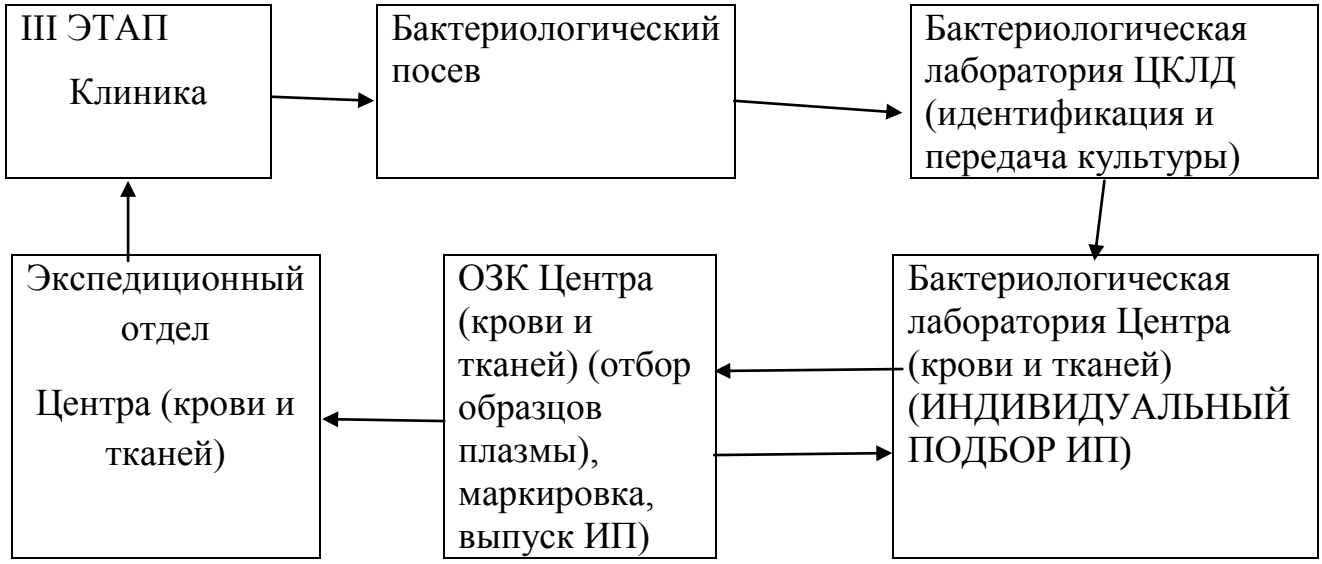

Рисунок 6 – Алгоритм получения ИП по индивидуальному подбору для септического пациента.

С января 2017 года тестирование образцов плазмы доноров проводилось в плановом порядке, предусматривающем взаимодействие бактериологических лабораторий ЦКЛД и Центра (крови и тканей). Получение бактериальных культур, высеянных от септического пациента в ЦКЛД передавалось в бактериологическую лабораторию Центра (крови и тканей).

Для образцов плазмы использовали только карантинизированную СЗП. После получения результатов бактериологического исследования проводили маркировку донорской плазмы. На этикетке плазмы указывали возбудителя (клебсиелла, протей, синегнойная палочка, золотистый стафилококк, кишечная палочка, т.д.), к которому проводили индивидуальный подбор плазмы по литической активности. Был сформирован банк ИП с антибактериальной активностью на различные микроорганизмы: Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumonia, Proteus vulgaris и др. – различной групповой принадлежности. Если один образец донорской плазмы вызывал лизис двух культур микроорганизмов при бактериологическом методе, то такую плазму маркировали на две культуры. Гемоконтейнеры с ИП хранились в отделе (экспедиционном, с центром

управления запасами компонентов крови) Центра (крови и тканей) в отдельных промаркированных ящиках медицинских морозильных камер, укомплектованных отдельно по групповой и резусной принадлежности. Соотношение объемов ИП, активной к различным возбудителям сепсиса представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Соотношение объемов ИП, активной к различным возбудителям септических осложнений

Название микроорганизма	O(I) группа крови, литры	A(II) группа крови, литры	B(III) группа крови, литры	AB(IV) группа крови, литры
Klebsiella pneumonia	5,0	3,0	3,0	5,0
Pseudomonas aeruginosa	2,0	2,0	2,0	3,0
Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa	1,0	1,0	1,0	1,5
Staphylococcus aureus	0,8	0,8	0,8	1,0
Escherichia coli	0,5	0,5	0,5	0,5
Proteus vulgaris	0,5	0,5	0,5	0,5

Наличие постоянного запаса ИП в количестве 6-8 литров являлось обоснованным и помогало оказывать экстренную медицинскую помощь при поступлении септического пациента с различными штаммами возбудителей инфекционного процесса.

В современных условиях работы многопрофильного стационара наличие нескольких тяжелых септических пациентов с одной и той же группой крови приводило к быстрому расходованию запасов ИП. Если потребление карантинизированной плазмы той же группы было еще и востребовано для

пациентов с угрожающими жизненными состояниями (кровотечение, синдром длительного сдавливания и др.), то процесс пополнения запасов ИП откладывался на несколько дней. Поступление септического пациента с выявленным новым возбудителем, к которому не проводилось бактериологическое тестирования донорской плазмы требовало нового поиска решения данной проблемы.

С марта 2017 года начали принимать заявки из клиник для индивидуального подбора плазмы септическим пациентам. Для осуществления данной медицинской технологии был разработан подробный алгоритм взаимодействия клинических подразделений академии с бактериологическими лабораториями ЦКЛД и Центра (крови и тканей).

ЦЕЛЬ: осуществить индивидуальный подбор ИП септическому пациенту.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: помещение для хранения донорской крови и ее компонентов, помещение для осуществления донаций донорской крови, лабораторное помещение, стерильный бокс для лабораторных посевов.

НЕОБХОДИМЫЕ УСЛОВИЯ: процедура проводится сертифицированным персоналом, имеющим специальную подготовку; в подготовленных помещениях при наличии необходимой аппаратуры и расходного материала.

ОСНАЩЕНИЕ:

1. медицинская морозильная камера;
2. медицинский холодильник;
2. стерильные перчатки;
3. индивидуальная стерильная укладка (ножницы, зажим, салфетки);
4. антисептик;
5. термостат;
6. питательные среды;
7. набор бактериологического имущества для бактериологического посева.

ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ:

I. Действия лечащего врача:

1. Оценить потребность больного в ИП (оценить клиническую картину больного).

2. Направить на бактериологическое исследование анализы крови больного, отделяемое ран, мокроты, мочи и т.д.

3. Оценить результаты бактериологического исследования по наличию микробной флоры (клебсиелла, протей, синегнойная палочка, золотистый стафилококк, кишечная палочка и т.д.).

4. Подать заявку на ИП. В заявке отразить: название клиники, Ф.И.О. больного, диагноз, № истории болезни, группу крови и резус- принадлежность, результаты бактериологического посева у больного (наличие микробной флоры: клебсиелла, протей, синегнойная палочка, золотистый стафилококк, кишечная палочка и т.д.), фамилию врача.

5. Передать требование на получение ИП.

II. Действия медицинского персонала отдела (экспедиционного, с центром управления запасами компонентов крови) Центра (крови и тканей):

1. Оценить заявку на ИП.

2. Передать заявку для отбора образцов в отдел заготовки Центра (крови и тканей).

3. После получения ИП по накладной из отдела заготовки крови необходимо проверить маркировку и соответствие компонентов крови с данной накладной, поместить продукцию в морозильную камеру в отдельный контейнер.

5. Подготовить накладную для выдачи ИП соответственно требованию из клиники.

6. Передать ИП из отдела (экспедиционного, с центром управления запасами компонентов крови) Центра (крови и тканей) в клинику в установленном для транспортировки крови и компонентов порядке с сопроводительными документами: накладная на ИП (в ней указаны: название клиники, фамилия, имя, отчество и № истории болезни реципиента, название и количество компонента крови).

III. Действия медицинской сестры отдела заготовки крови (и компонентов крови) Центра (крови и тканей):

1. Подготовить рабочее место к отбору образцов СЗП: убедиться в наличии необходимых расходных материалов.

2. Обработать руки кожным антисептиком. После высыхания рук надеть перчатки.

3. Произвести отбор проб образцов СЗП для бактериологического исследования.

4. Промаркировать образцы для бактериологического посева соответственно номеру донации СЗП.

5. Оформить направление на бактериологическое исследование.

6. После получения результатов бактериологического исследования провести маркировку донорской плазмы. На этикетке указать возбудителя (клебсиелла, протей, синегнойная палочка, золотистый стафилококк, кишечная палочка, т.д.).

7. Промаркированную ИП передать врачу-трансфузиологу для проверки маркировки.

8. Передать ИП в отдел (экспедиционный, с центром управления запасами компонентов крови) по накладной.

IV. Действия медицинского персонала бактериологической лаборатории Центра (крови и тканей):

1. При поступлении заявки в отдел (экспедиционный, с центром управления запасами компонентов крови) Центра (крови и тканей) на ИП на конкретного больного заведующая бактериологической лабораторией в течение суток получает выделенную культуру из бактериологической лаборатории ЦКЛД.

2. Производит посев выделенной культуры от больного на стандартные питательные среды общепринятым методом.

3. На поверхность засеянной культуры наносятся образцы исследуемой плазмы.

4. Засеянные чашки Петри помещаются в термостат при температуре 37˚ на 24 часа.

5. Через 24 часа проводится анализ литической активности плазмы общепринятым методом по зонам лизиса от «-» до «++++».

6. Данные о литической активности плазмы записываются в бланк с результатами бактериологического исследования.

7. Для переливания рекомендуются образцы плазмы на «+++» и «++++» (зона лизиса с единичными колониями вторичного роста и прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста). Результаты бактериологического исследования передаются медицинскому персоналу отдела заготовки крови (и ее компонентов).

При разработке алгоритма получения и применения ИП очень важным оставался этап начала применения этого компонента крови в лечении септических пациентов.

При получении результатов бактериологического исследования пациента и выявлении определенного микроорганизма (Pseudomonas aeruginosa) начинали использовать в лечении трансфузии ИП с активностью к Pseudomonas aeruginosa, которая была в наличии в экспедиционном отделе Центра (крови и тканей), и обязательно заказывали индивидуальный подбор донорской плазмы для этого пациента.

Индивидуальный подбор плазмы длился 1-2 дня, поэтому принципиально важным было начинать лечение с ИП, находящейся на хранении в экспедиционном отделе Центра (крови и тканей), то есть своевременно и целенаправленно оказывать воздействие на конкретный микроорганизм.

Основное тестирование донорской плазмы проводилось на Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vuigaris.

При применении ИП оформлялся предтрансфузионный эпикриз, где необходимо было указать показания к применению данного компонента крови (септический шок, кровопотеря, ДВС-синдром, дефицит факторов свертывания крови, передозировка антикоагулянтов) и обосновать необходимость применения иммунотерапии (данные бактериологических посевов пациента, уровень Т и В-лимфоцитов, ЦИК, Jg M, G, A). В процессе лечения ИП необходимо было контролировать данные лабораторных исследований,

особенно показатели коагулограммы, чтобы можно было своевременно контролировать процессы гемостаза у тяжелых септических пациентов.

Длительность лечения ИП определялась лечащим врачом в индивидуальном порядке. Рекомендуемая схема лечения: ежедневное внутривенное капельное введение 1дозы ИП в количестве не более 600 мл. В течение суток в организме пациента происходило расходование антибактериальных компонентов ИП. Это отражалось на температурной реакции пациентов. После применения ИП показатели температуры тела уменьшались в среднем на 0,4 ºС.

Таким образом, разработанный алгоритм получения и применения ИП для пациентов с септическими осложнениями способствовал улучшению процессов лечения при более раннем назначении данного компонента крови и проведенном индивидуальном подборе.

3.5. Статистическая обработка данных

Анализ распределения возраста в каждой группе представлен на рисунке 7, статистические характеристики представлены в таблице 30.

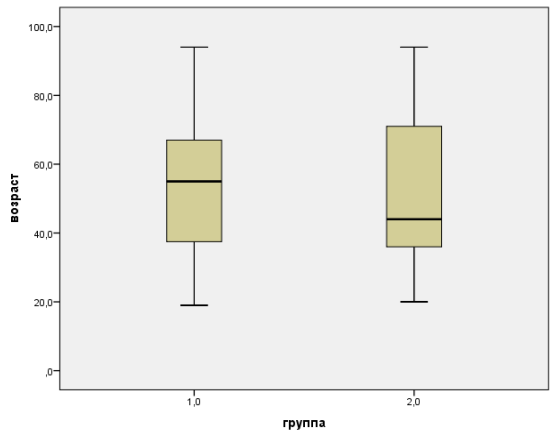

Рисунок 7– Показатели распределения возраста в 1-ой и 2-ой группе пациентов

Таблица 30 – Статистические показатели возраста в исследуемых группах пациентов

Данные	Группа	Среднее	Стандартное отклонение	Процентили		
				25%	50% Медиана	75 %
Возраст	1	52,800	21,561	37,25	55,00	68,00
	2	51,450	22,390	36,00	44,00	72,00

Группы были однородны по полу (p=0,06) и возрасту (p=0,94).

Показатели изменения температуры тела до и после трансфузии, а также через сутки после переливания гемокомпонентов анализировали. У всех пациентов температура до и после первого переливания значимо (p=0,26) не отличалась как в контрольной группе, так и между группами. Вместе с тем, в течение первых суток в 1-ой группе температура снижалась на 0,4^{o}C, в течение вторых суток – на 0,22^{o}C. Во 2-ой группе отмечалось повышение температуры тела на 0,32 ^{o}C после первого переливания и снижение температуры тела пациента на 0,04 ^{o}C после второго переливания СЗП.

Установлено, что больные с ожоговыми травмами не отличались по площади поражения тела (p=0,94) и по проценту глубины поражения (p=0,77) кожи. Ожоговые больные не отличались по количеству от пациентов с инфицированными ранами (p=0,31). Групповые отличия наблюдались лишь по среднему объему переливаемого компонента (p=0,003) (рис. 8) и общему количеству перелитой плазмы (p=0,004) (рис. 9).

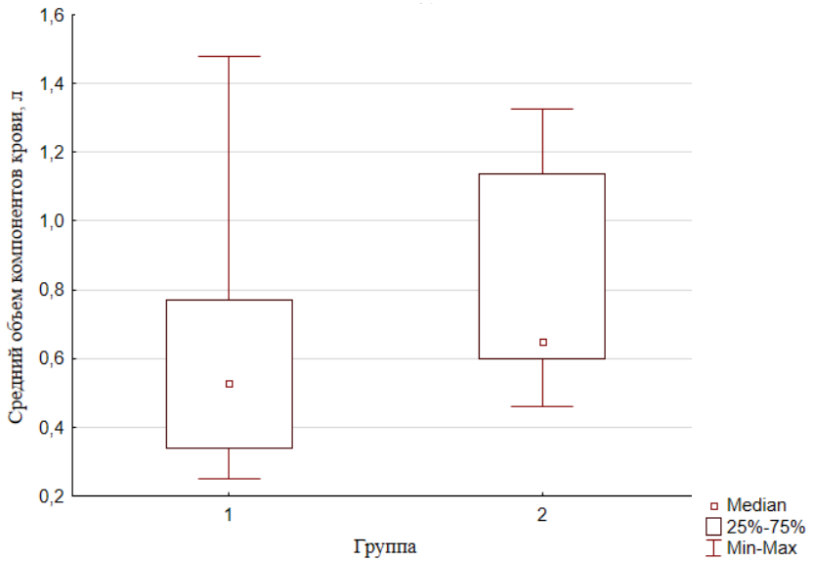

Рисунок 8 – Средние объемы переливаемых компонентов.

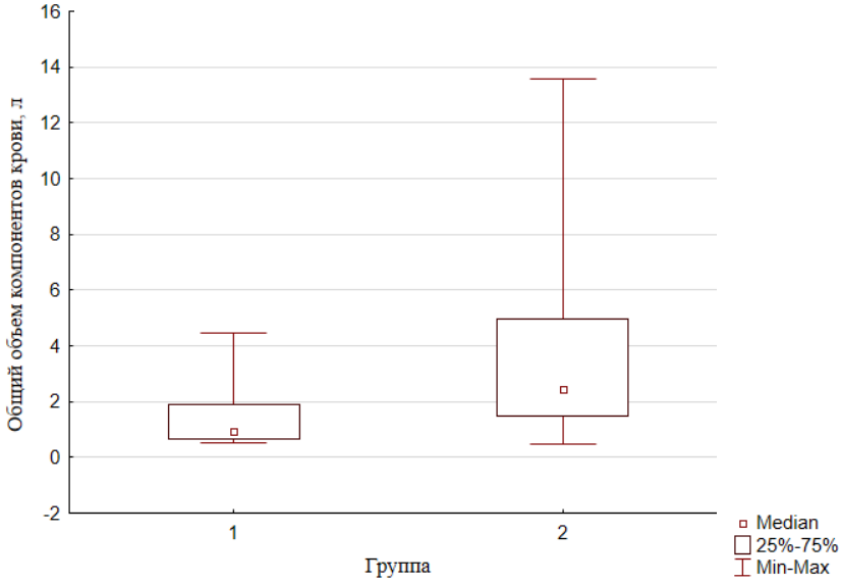

Рисунок 9 – Общий объем переливаемых компонентов.

После первого переливания компонентов крови в каждой группе была выявлена значимая динамика показателя количества лейкоцитов периферической крови (p=0,01), межгрупповых отличий при этом не выявлялось (рис. 10).

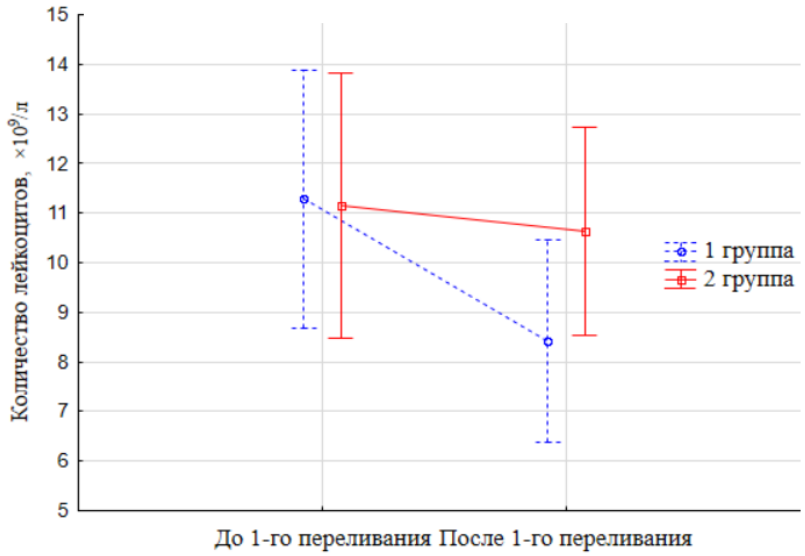

Рисунок 10 – Показатели количества лейкоцитов после 1-го переливания компонентов крови.

После первой трансфузии гемокомпонентов значимой динамики скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (p=0,49) не было. Вместе с тем, наблюдались значимые (p=0,02) межгрупповые различия (рис 11).

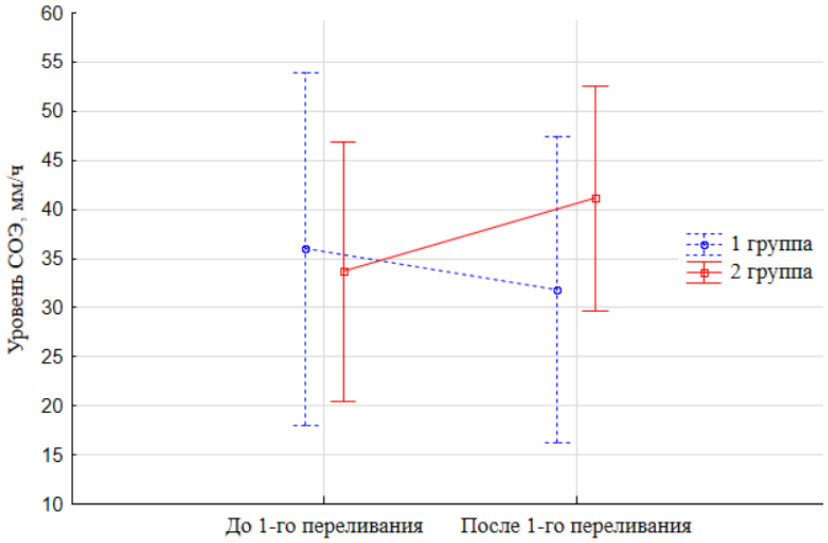

Рисунок 11 – Уровень СОЭ после переливания компонентов крови.

Показатель количества эритроцитов периферической крови после первого переливания исследуемых компонентов значимо отличался как в каждой группе (p=0,23), так и между группами (p=0,21). При этом мы видим, что средние показатели количества эритроцитов после переливания ИП незначительно уменьшились, а после переливания СЗП – практически не изменились. Низкое

содержание эритроцитов у пациентов с септическими осложнениями, скорее всего, связано с воздействием токсинов микроорганизмов на данные клетки крови. При первом переливании ИП и СЗП положительной динамики по увеличению уровня эритроцитов не наблюдалось.

Уровни СРБ после трансфузий ИП и СЗП значимо (p=0,04) отличались как в каждой группе, так и между группами (p=0,004) (рис. 12).

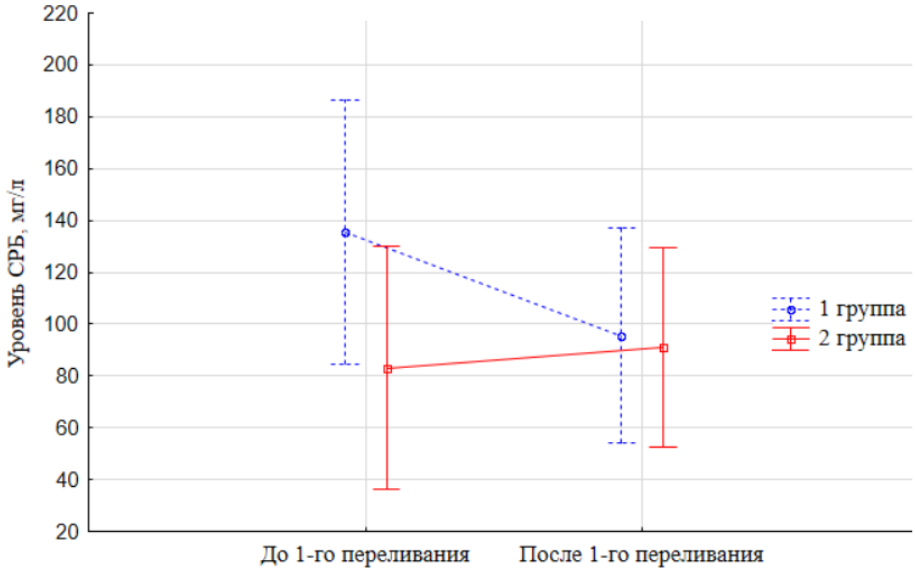

Рисунок 12 – Динамика уровня СРБ после переливания гемокомпонентов.

Уровень ПКТ после переливания дозы ИП снижался в течение суток, при переливании СЗП такой динамики не было. Значимых различий (p=0,76) между группами не выявлено. По уровню лимфоцитов при трансфузии гемокомпонентов значимой динамики (p=0,13) показателя не было, межгрупповых отличий 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 31.

Таблица 31 – Динамика исследуемых показателей

Показатель	Группа	Средняя величина	Стандартное отклонение	Процентили		
				25%	50% (медиана)	75%
Изменение температуры за 1 сутки,°С	1-я	– 0,40	0,590	– 0,600	– 0,350	0,100
	2-я	0,320	0,800	– 0,150	0,050	0,650
Изменение температуры за 2 сутки,°С	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, $\times 10^9$/л	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, $\times 10^9$/л	1-я	8,543	5,192	5,125	7,150	14,150
	2-я	11,379	4,540	7,775	10,200	14,300
Эритроциты до первого переливания, $\times 10^{12}$/л	1-я	3,494	0,831	2,995	3,265	3,647
	2-я	3,922	0,760	3,500	3.810	4,700
Эритроциты после первого переливания, $\times 10^{12}$/л	1-я	3,275	0,690	2.747	3,105	3,422
	2-я	3,972	0,850	3,500	3,830	4,700
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, мм/ч	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, мм/ч	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, мг/л	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, мг/л	1-я	151,262	57,452	95,382	158,03	200,37
	2-я	109,215	78,184	53,930	109,21	–
ПКТ до первого переливания, нг/мл	1-я	33,6677	92,518	0,5432	3,0450	11,617
	2-я	1,1180	1,089	0,3890	0,7100	2,2550
ПКТ после первого переливания, нг/мл	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, г/л	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, г/л	1-я	53,978	9,3831	46,000	50,000	63,500
	2-я	56,010	9,7068	46,325	55,000	65,500

Выявлено, что после второй трансфузии компонентов крови изменение количества лейкоцитов периферической крови в обеих группах было незначимым (p=0,36). Также незначительной (p=0,07) была межгрупповая динамика (рис 13).

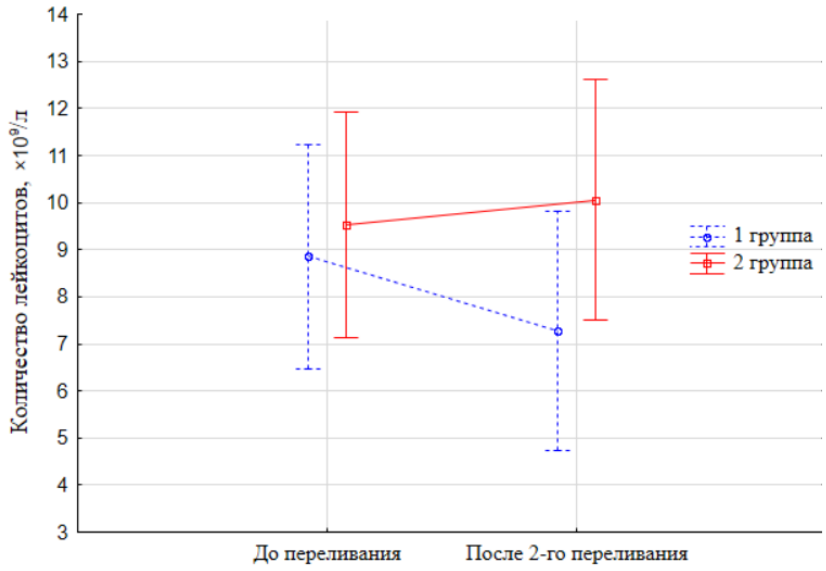

Рисунок 13 – Показатели количества лейкоцитов после переливания компонентов крови в обеих группах.

Количество лейкоцитов у тяжелых септических пациентов после тт прямо коррелировало с уровнем СОЭ (p=0,043), процентом палочкоядерных нейтрофилов (p=0,022), количеством эритроцитов (p=0,014), изменениями температуры (p=0,031).

Среднее количество эритроцитов периферической крови после второго переливания ИП у пациентов с септическими осложнениями возрастало с 3,12 × 10^{12}/л до 3,34 × 10^{12}/л, а при переливании СЗП уменьшалось с 3,77 × 10^{12}/л до 3,49 × 10^{12}/л. При введении в организм пациентов больших объемов ИП при втором переливании не происходило процесса разведения крови и снижения количества эритроцитов, так как уменьшалось токсическое воздействие микроорганизмов на данные клетки крови за счет активации механизмов антибактериального иммунитета. Уровень эритроцитов периферической крови повышался. Количество эритроцитов до первого переливания прямо коррелировало с уровнем эритроцитов после второго переливания (p=0,005).

Проводился анализ корреляций количества тромбоцитов периферической крови с другими показателями исследования. Данные по результатам представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Корреляционные связи количества тромбоцитов периферической крови

Количество тромбоцитов периферической крови	
Прямая корреляция	Обратная корреляция
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (p=0,004)	Показатель спонтанной миграции лейкоцитов (p= – 0,017)
Количество микроорганизмов, высеянных из крови (p=0,034)	Количество микроорганизмов, высеянных из раны (p= – 0,014)
Длительность лечения (p=0,001)	Уровень альбумина (p= – 0,013)
Исход лечения (p=0,041)	____

Не было выявлено изменений в уровнях моноцитов в группах и между группами (p=0,47) (рис. 14). Клинически отмечалось, что через сутки после переливания ИП уровень моноцитов оставался без изменений, а после переливания СЗП – немного увеличивался.

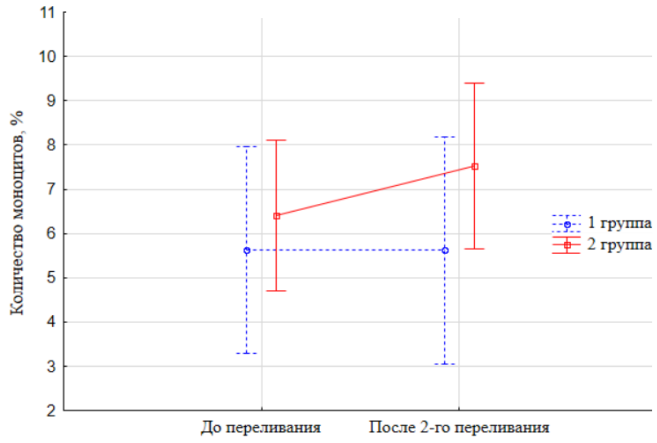

Рисунок 14 – Уровни моноцитов после трансфузий компонентов крови в исследуемых группах.

Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных в обеих группах до переливания компонентов крови прямо коррелировало с уровнем ЦИК после переливания (p=0,001).

В обеих группах по уровню фибриногена была выявлена значимая динамика (p=0,01). Вместе с тем, межгрупповых различий по данному показателю не выявили (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. 15).

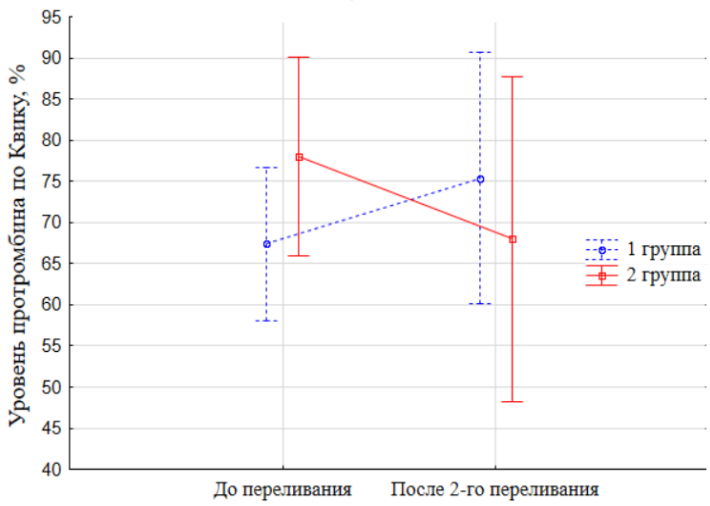

Рис. 15. Уровень протромбина по Квику после переливания компонентов крови у больных обеих групп.

Динамика количества микроорганизмов, высеянных из раны, после переливания компонентов крови в обеих группах была значимой (p=0,023 и p=0,03 соответственно) (рис.16).

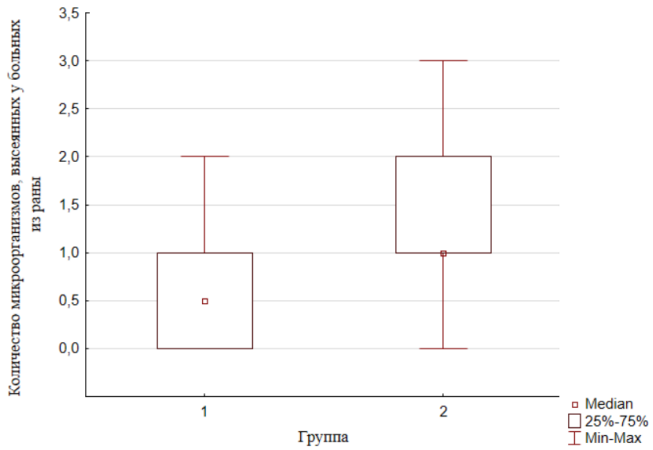

Рисунок 16 – Количество микроорганизмов, высеянных у больных из раны после переливания компонентов крови.

Значимых отличий количественного показателя альбумина крови в группах и между группами после переливания компонентов крови не наблюдалось. Клинически у больных 1-й группы после переливания ИП отмечалось незначительное увеличение уровня альбумина (рис. 17).

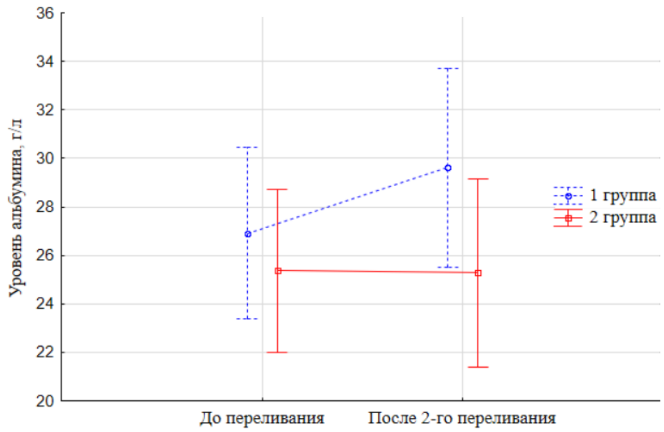

Рисунок 17 – Содержание альбумина у больных обеих групп после переливания компонентов крови.

В исследовании рассматривались статистические данные, представленные в таблице 33.

Таблица 33 – Динамика статистических данных анализируемых показателей

Данные	Группа	Среднее	Стандартное отклонение	Процентили		
				25%	50% (медиана)	75%
Лейкоциты до переливания,$\times 10^9$/л	1-я	8,850	5,4893	5,425	7,550	12,250
	2-я	9,529	2,7359	7,350	8,450	11,700
Лейкоциты после второго переливания,$\times 10^9$/л	1-я	7,271	5,0772	3,775	5,900	9,975
	2-я	10,057	4,1402	7,250	9,800	13,925
Моноциты до второго переливания, %	1-я	5,625	3,0677	2,250	6,000	8,500
	2-я	6,400	3,2249	5,000	6,000	8,000
Моноциты после второго переливания,%	1-я	5,625	2,5036	3,500	5,500	6,000
	2-я	7,533	3,8889	6,000	8,000	9,000
Эритроциты до второго переливания, $\times 10^{12}$/л	1-я	3,126	0,771	2,717	2,835	3,327
	2-я	3,770	0,653	3,200	3,530	4,290
Эритроциты после второго переливания, $\times 10^{12}$/л	1-я	3,345	0,533	2,947	3,235	3.505
	2-я	3,496	0,695	3,000	3.400	3.980
Тромбоциты до переливания, $\times 10^9$/л	1-я	153,923	139,5746	41,000	102,00	261,00
	2-я	167,800	75,6790	118,00	155,00	183,00
Тромбоциты после второго переливания, $\times 10^9$/л	1-я	154,154	136,1420	47,500	108,00	269,00
	2-я	185,600	71,6368	149,00	170,00	210,00
ЦИК до переливания, единиц (ед)	1-я	38,667	26,5016	9,000	47,000	
	2-я	23,750	11,7011	12,500	24,000	34,750
ЦИК после двух переливаний, ед	1-я	39,333	27,3191	9,000	47,000	
	2-я	37,000	18,2209	22,000	33,000	56,000
Фибриноген до переливания, г/л	1-я	4,8333	3,68556	2,000	3,5000	
	2-я	4,5625	1,23111	3,3750	4,6250	5,6875
Фибриноген после второго переливания, г/л	1-я	5,5833	1,23322	4,7500	5,0000	
	2-я	5,1875	0,68845	4,5625	5,1250	5,8750
Протромбин по Квику до переливания, %	1-я	76,667	11,5326	66,000	76,000	
	2-я	74,500	14,2009	61,750	73,000	88,750
Протромбин по Квику после второго переливания, %	1-я	77,000	13,5769	61,000	84,000	
	2-я	61,750	30,2476	30,250	68,500	86,500
Альбумин до переливания, г/л	1-я	26,9133	4,26188	22,1000	28,200	30,550
	2-я	25,3640	5,61297	20,0750	27,550	29,370
Альбумин после второго переливания, г/л	1-я	29,6233	4,86466	25,100	30,500	32,755
	2-я	25,2900	6,55243	19,200	25,700	30,700

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) результат бактериологического анализа по количеству культур, высеянных из раны микробов и прямопропорциональная корреляция этого показателя 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 было выявлено (p=0,37).

Данные статистических результатов нашего исследования подробно изложены были в статьях, опубликованных в журнале «Вестник Российской военно-медицинской академии» в 2019 году [65,66].

3.6. Данные клинических наблюдений

В качестве иллюстрации данных исследований можно привести следующие данные архивных историй болезней:

Больной Ж. (и/б № 16212), 33 лет поступил в клинику военно-морской хирургии 27.02.2020 года с диагнозом: «Перфорация рыбной костью правой половины толстой кишки (неизвестной давности). Неверифицированный колит. Болезнь Крона с поражением слепой и восходящей кишки. Диагностическая лапароскопия от 26.02.2020 г. Лапаротомия. Забрюшинная флегмона справа с распространением на параколитическую и ретропанкреатическую клетчатку.

Распространенный фиброзно-гнойный перитонит. Тяжелый абдоминальный сепсис».

27.02.2020 г. больному была выполнена операция: релапаротомия, вскрытие и дренирование забрюшинной флегмоны, санация брюшной полости, назогастроинтестинальная интубация, установка вакуумной системы (VAC) в правое забрюшинное пространство и брюшную полость, лапаростомия. 29.02.2020 г. была выполнена операция: запрограммированная релапаротомия, смена элементов VAC – системы, некрсеквестрэктомия, лапаростомия. Для длительного проведения искусственной вентиляции легких была выполнена трахеостомия 29.02.2020 г.

Состояние больного было тяжелое, сознание угнетено до комы за счет медикаментозной седации. Температура тела была утром 37,2° С, вечером 39,5° С. Гемодинамика стабильная. При аускультации дыхание прослушивалось жесткое, наблюдалось ослабление дыхание в задне-базальных отделах легких с обеих сторон, прослушивались единичные сухие хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Артериальное давление (АД) определялось 130/80 мм рт. ст. Пульс ритмичный, частота сердечных сокращений (ЧСС) была 80 ударов в минуту. При пальпации живот был мягкий, безболезненный, диурез по мочевому катетеру сохранялся по 100 мл/час. По дренажу за сутки выделялось серозное отделяемое в объеме 1050 мл. По назогастроинтестинальному зонду выделялось 700 мл кишечного отделяемого с примесью желчи. По шкале SOFA состояние оценивалось на 4 балла. Больному при поступлении были взяты бактериологические анализы крови, отделяемого ран, мокроты. По результатам бактериологических посевов раневого отделяемого, мокроты, была высеяна Klebsiella pneumoniae. Посев крови был стерилен.

Лабораторные анализы от 02.03.2020 г.: эритроциты – $3{,}99\times10^{12}$, гемоглобин – 116 г/л, гематокрит –34,4, лейкоциты – $14{,}5\times10^{9}$, тромбоциты 290×10^{9}, лимфоциты – 3%, моноциты – 9%, сегменты – 84%, палочки – 34%, СОЭ – 50 мм/час, СРБ – 245,2 мг/л, ПКТ – 3,22 нг/мл, фибриноген – 1,9 г/л,

протромбиновый индекс (ПТИ) – 65%, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 20 секунд, международное нормализованное отношение (МНО) – 0,7, альбумин – 31,5 г/л, общий белок – 60 г/л.

Электрокардиограмма (ЭКГ) от 27.02.2020 г. Нормальное положение электрической оси сердца. Ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 92 в минуту. Единичные предсердные экстрасистолы. Нарушение процессов реполяризации желудочков.

На компьютерной томографии легких от 27.02.2020 г. была выявлена картина двухсторонней пневмонии. Пневмоническая инфильтрация визуализировалась в нижней S (8) долях обоих легких и в средней S (4) доле правого легкого. Жидкость в обоих легких.

На компьютерной томографии от 01.03.2020 г. было выявлено: признаки воспалительных изменений стенок дистальных отделов тонкой кишки, слепой кишки, восходящих отделов ободочной кишки и проксимальных отделов поперечной ободочной кишки, видимо, как проявления энтероколита; уплотнение параколитической клетчатки, признаки мезоденита справа; ограниченное скопление жидкостного содержимого кнутри от измененной брыжейки; минимальное количество свободной жидкости в правом подпеченочном пространстве; гепатомегалия.

Результаты иммунологического исследования крови данного пациента при поступлении: на фоне лейкоцитоза и относительной лимфопении было выявлено: высокое относительное количество общих Т – лимфоцитов ($CD3^+$=79,7%) и увеличение относительного/абсолютного числа активированных HLA - DR^+ Т – лимфоцитов ($CD3^+HLA\text{-}DR^+$=20,2%/0,36×10^9/л); дисбаланс основных субпопуляций Т хелперов ($CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$=2,7), обусловленный снижением процента Т-хелперов ($CD3^+$ $CD4^+$=57,0%) и повышением цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$=21,3%); со стороны субпопуляции В-клеток выраженных изменений не выявлено. Анализ натуральных киллерных клеток показал незначительное повышение относительного/абсолютного количества NK-клеток с экпрессией антигена CD56. ($CD3^-$

$CD56^{+}$=3,9%/0,07×10^{9}/л) и NK-клеток, экспрессирующих α-цепь антигена CD8 и обладающих способностью многократно выполнять свою литическую функцию ($CD3^{-}CD8^{+}$=1,6%/0,03×10^{9}/л).

Содержание иммуноглобулинов А, М, G, уровень ЦИК в сыворотке крови в пределах нормы.

Больной получал массивные дозы антибиотиков, состояние оставалось тяжелым, положительной динамики не наблюдалось.

Данные коагулограммы пациента, потеря крови во время операции явились показанием для переливания плазмы.

На фоне массивной антибиотикотерапии начали переливать индивидуально подобранную ИП, которая показала хорошее бактериологическое тестирование по лизису на Klebsiella pneumoniae, выделенную от пациента. Первая доза ИП была перелита больному 03.03.2020 г в количестве 0,260 л, вторая доза ИП была перелита 06.03.2020 г. в количестве 0,280 л. Переливание данного компонента крови происходило в дневное время, поэтому можно сравнить динамику изменения температуры до и после переливания ИП по таблице 34.

Таблица 34 – Динамика изменения температуры тела пациента до и после переливания индивидуально подобранной ИП

Показатель	02.03.2020 до перелива-ния ИП	04.03.2020 через сутки после первого переливания ИП	05.03.2020 до второго переливания ИП	07.03.2020 через сутки после второго переливания ИП
Температура тела утром, °С	39,0	37,6	38,4	37,3
Температура тела вечером, °С	38,5	38	37,6	37,0

Мы видим явную положительную динамику изменения температуры тела пациента, страдающего септическим осложнением. В результате переливания ИП, уменьшились проявления синдрома интоксикации, снизилась температура тела.

По органной патологии видимой динамики не наблюдалось.

К вечеру 04.03.2020 г. состояние больного несколько улучшилось, по шкале SOFA его оценивали менее 4 баллов.

Динамика лабораторных показателей до и после переливания ИП представлена в таблице 35.

Таблица 35 – Динамика лабораторных показателей до и после переливания ИП

Показатель	02.03.2020 до переливания ИП	04.03.2020 через сутки после первого переливания ИП	05.03.2020 до второго переливания ИП	07.03.2020 через сутки после второго переливания ИП
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,99	3,4	3,41	3,8
Гемоглобин, г/л	116	110	104	102
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	14,5	12	11,9	10,0
Сегментоядерные лейкоциты, %	84	74	70	72
Палочкоядерные лейкоциты, %	38	30	28	11
Лимфоциты,%	3	7,8	8	9,2

Продолжение таблицы 35

Моноциты, %	9	7	5	1
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	290	298	306	345
СОЭ, мм/час	50	42	40	37
СРБ, мг/л	245,2	238,2	236,1	208,1
ПКТ, нг/мл	3,22	1,94	1,51	0,86
Фибриноген, г/л	1,9	2,3	2,3	3
ПТИ, %	65	68	66	68
МНО,	1,61	1,5	1,4	1,3
АЧТВ, секунды	27	28	28	28
Альбумин, г/л	31,0	31,5	33	35,6
Общий белок, г/л	60	62	61	64

Оценивали положительное влияние переливания ИП на общевоспалительные показатели крови больного: происходило уменьшение уровня лейкоцитов, снижался уровень сегментоядерных и палочкоядерных лейкоцитов, уменьшался моноцитоз, снижался уровень СРБ, ПКТ, сначала несколько снизился уровень тромбоцитов, но после второго переливания изучаемого компонента показатели нормализовались, увеличивалось количество лимфоцитов. Показатели коагулограммы, уровень альбумина и общего белка у пациента, страдающего септическим осложнением после трансфузии ИП нормализовались. Уровень эритроцитов у больного при первом переливании ИП уменьшался, при втором переливании данного компонента уровень эритроцитов несколько возрастал. Эти подтверждало то, что при трансфузии компонента крови не происходило дилюции крови, а отражалось прямое токсическое влияние микроорганизмов на эритроциты. ИП содержит компоненты, которые

оказывают дезинтоксикационную функцию, усиливают механизмы противоинфекционного иммунитета.

Больному провели лапаротомию, ревизию брюшной стенки, удалили VAC – системы.

Пациенту была выполнена санационная бронхоскопия.

Было принято решение о продлении лечения ИП. Все дозы ИП были подобраны индивидуально для данного пациента. Больному в течение восьми дней проводилось переливание ИП с антибактериальной активностью против клебсиеллы: средняя доза составила – 0,29 л, общий объем – 2,34 л. Состояние больного постепенно стало улучшаться. Температура тела была субфебрильная в течение суток. Сознание стало ясное, больной был адекватен. Дыхание через трахеостомическую трубку с помощью аппарата Puritan Bennett. При аускультации прослушивалось жесткое дыхание по всем легочным полям, в нижних отделах обоих легких сохранялись единичные влажные хрипы. Тоны сердца были ясные, ритмичные, АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 86 в минуту. Живот был мягкий, умеренно болезненный в местах стояния дренажей. По дренажам за сутки выделилось: поддиафрагмальный до 250 мл сукровичного отделяемого, малый таз до 600 мл серозного отделяемого. Мочеиспускание по катетеру до 1000 мл за сутки.

По окончании лечения ИП больному проведено бактериологическое исследование мокроты, посев не выявил микроорганизмов.

Результаты иммунологического исследования крови данного пациента после окончания трансфузий ИП: по сравнению с иммуннограммой при поступлении на стационарное лечение отмечается положительная динамика, значимых изменений в субпопуляционном составе Т-, В-, и NK-клеток не зафиксировано.

Содержание иммуноглобулинов А, М, G, уровень ЦИК в сыворотке крови в пределах нормы.

ЭКГ от 09.03.2020г. Нормальное положение электрической оси сердца. Ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 88 в минуту.

На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалась положительная динамика: пневмония разрешилась, жидкость в плевральной полости отсутствовала.

Это давало возможность перевести пациента на самостоятельное дыхание. Пациент больше не нуждался в инфузионной терапии компонентами крови. Лечение было продолжено. Через четыре недели от поступления больному были удалены дренажи. Состояние пациента позволило выписать его под амбулаторное наблюдение хирурга. Все показатели лабораторных анализов крови были в пределах нормы.

Учитывая положительную динамику заболевания, снижение температуры тела больного, нормализацию лабораторных показателей крови, бактериологических посевов, изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, электрокардиограмме и наличие нарушений в иммунной системе крови пациента, которые значительно влияли на течение послеоперационного периода, можно утверждать, что переливание индивидуально подобранной ИП было обоснованным.

Больной Г. (и/б № 37917), 19 лет поступил в клинику термических поражений и пластической хирургии 12.06.2019 года с диагнозом: «Многофакторное поражение. Ожог пламенем 19% (3%) IIIа – IIIб степени головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Ингаляционная травма. Ожог дыхательных путей без поражения гортани. Поражение дыхательных путей продуктами горения тяжелой степени. Термохимический ожог IIIа степени обоих век, коньюктивит I степени обоих глаз. Ожоговая болезнь от 10.06.2019 г. Осложнения: Сепсис. Двусторонняя верхнедолевая и нижнедолевая полисегментарная бронхопневмония от 13.06.2019 г.».

Больной поступил в тяжелом состоянии, сознание было угнетено до комы I на фоне медикаментозной седации, находился на флюидизирующей установке

SAT-1. Температура тела утром была 36,7 °С, вечером поднималась до 38,5 °С. Гемодинамика сохранялась стабильная. При аускультации дыхание прослушивалось жесткое, наблюдалось ослабление дыхание в нижних отделах легких с обеих сторон. ЧДД 18 в минуту. Артериальное давление определялось 130/80 мм.рт.ст. Пульс ритмичный, частота сердечных сокращений была 108 ударов в минуту. При пальпации живот был мягкий, безболезненный, диурез по мочевому катетеру сохранялся по 100 мл/час.

Ожоговые раны были представлены базальным слоем эпидермиса, дермой бледно-розового цвета, светло-коричневым струпом.

Пациенту провели оперативное вмешательство – трахеостомию для продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

По шкале SOFA состояние пациента оценивалось на 3 балла.

На рентгенограмме органов грудной клетки были выявлены рентген-признаки двухсторонней верхнедолевой и нижнедолевой бронхопневмонии. Усиление легочного рисунка справа и слева.

ЭКГ от 19.06.2019 г. Нормальное положение электрической оси сердца. Синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 110 в минуту.

У больного было проведено иммунологическое исследование крови. Отмечалось повышение относительного содержания общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Выраженных количественных нарушений субпопуляционного состава В-лимфоцитов зафиксировано не было. Со стороны натуральных киллеров отмечалось снижение относительного количества NK-клеток с экспрессией антигена CD56 и NK-клеток, экпрессирующих α-цепь антигена CD58 и обладающих способностью многократно выполнять свою цитолитическую функцию.

Концентрация иммуноглобулинов А, М, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови находились в пределах нормы.

При бактериологическом исследовании мокроты данного пациента при поступлении были высеяны следующие микроорганизмы: Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Achromobacter xylosoxidans, Serratia

marcescens, Stenotrophomonas maltophilia, Candida dubliniensis. Бактериологические посевы мочи выявили рост Candida glabrata. Бактериологические посевы раневого отделяемого и крови роста микроорганизмов не выявили.

Больному провели определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и назначили курс антибиотикотерапии.

Учитывая состояние пациента после травмы, данные коагулограммы, пациенту необходимы были переливания плазмы.

Учитывая данные бактериологических посевов мокроты, данному пациенту с первых дней лечения переливали ИП по индивидуальному подбору. Плазма исследовалась по литической активности к Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella pneumoniae, выделенных от данного больного. Температура тела пациента до переливания была 37,9 °С. В первый день 22.06.2019 г. переливания ИП провели трансфузию 0,53 л, во второй день 26.06.2019 г. - переливание 0,56 л ИП.

Отмечалась положительная динамика по нормализации температуры тела больного после переливания ИП. Данные приведены в таблице 36.

Таблица 36 – Показатели изменения температуры тела пациента до и после переливания ИП

Показатель	21.06.2019 до переливания ИП	23.06.2019 через сутки после первого переливания ИП	25.06.2019 до второго переливания ИП	27.06.2019 через сутки после второго переливания ИП
Температура тела утром, °С	39,0	38,2	37,9	37,6
Температура тела вечером, °С	38,5	38	37,8	37,4

Изменения лабораторных показателей крови пациента. страдающего септическим осложнением, представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Динамика изменений лабораторных показателей крови до и после переливания ИП

Показатель	21.06.2019 до переливания ИП	23.06.2019 через сутки после первого переливания ИП	25.06.2019 до второго перелива-ния ИП	27.06.2019 через сутки после второго перелива-ния ИП
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,89	3,88	3,3	3,41
Гемоглобин, г/л	114	113	106	108
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	25,5	17,5	18,6	16,5
Сегментоядер-ные лейкоциты, %	64	60	54	50
Палочкоядер-ные лейкоциты, %	32	30	28	20
Лимфоциты,%	8	10	11	12
Моноциты, %	10	9	8	7
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	130	140	150	170
СОЭ, мм/час	56	50	48	42
СРБ, мг/л	185,9	170,6	164,0	98,0
ПКТ, нг/мл	2,03	1,89	0,89	0,54

Продолжение таблицы 37

Фибриноген, г/л	1,8	1,9	1,9	2
ПТИ, %	60	64	66	68
МНО,	1,31	1,21	1,2	1,1
АЧТВ, секунды	24	25	26	28
Альбумин, г/л	18	19	20	24
Общий белок, г/л	52	54	54	56
Лактат, моль /л	2,6	2,4	2,2	2

Оценивали положительное влияние переливания ИП на общевоспалительные показатели крови больного: происходило уменьшение уровня лейкоцитов (сегментоядерных и палочкоядерных), уменьшался моноцитоз; снижался уровень СРБ, ПКТ, лактата; уровень тромбоцитов и лимфоцитов увеличивался; улучшались показатели коагулограммы, уровня альбумина и общего белка у пациента. Уровень эритроцитов у больного при первом переливании ИП уменьшался, при втором переливании данного компонента уровень эритроцитов несколько возрастал.

После второго дня переливания идивидуально подобранной ИП отмечена положительная динамика бактериологических посевов мокроты. Количество микроорганизмов значительно уменьшилось. 27.06.2019 г. при посеве мокроты были обнаружены следующие микроорганизмы: Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella pneumoniae, а при посеве мокроты от 30.06.2019 г. обнаружили только Pseudomonas aeruginosa.

Септическому пациенту проводили трансфузии ИП с подбором к Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella pneumoniae, высеянных из мокроты в течение 7 дней на фоне антибиотикотерапии.

Следующие бактериологические посевы крови, мокроты, мочи, раневого отделяемого были стерильны.

Отмечалась положительная динамика в течение заболевания. Бронхопневмония разрешилась с исходом в фиброателектаз шестого и девятого сегментов нижней доли правого легкого без нарушения функций.

ЭКГ от 01.07.2019 г. Нормальное положение электрической оси сердца. ЧСС 88 в минуту.

Результаты иммунологического исследования крови данного пациента после окончания трансфузий ИП: отмечалась положительная динамика, значимых изменений в субпопуляционном составе Т-, В-, и NK-клеток не было зафиксировано.

Содержание иммуноглобулинов А, М, G, уровень ЦИК в сыворотке крови в пределах нормы.

Больному была проведена свободная аутодермопластика гранулирующих ран, целостность кожного покрова полностью восстановлена. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии, ориентировался в месте, времени, собственной личности. На лице, туловище, верхних и нижних конечностях имелись участки самостоятельной эпителизации, представленные ярко-розовым ранимым кожным покровом. На левом бедре самостоятельно восстановленный рубцово-измененный легкоранимый кожный покров. В области правого коленного сустава, правой голени имелся неокрепший оперативно восстановленный кожный покров.

Результаты лабораторных анализов крови при выписке пациента из стационара соответствовали нормальным показателям.

Учитывая положительную динамику заболевания, снижение температуры тела больного, нормализацию лабораторных показателей крови, бактериологических посевов, наличие нарушений в иммунной системе крови пациента, которые существенно могли повлиять на процесс заживления ран, можно утверждать, что переливание индивидуально подобранной ИП было обоснованным.

Больной М. (и/б № 50158), 36 лет поступил в клинику термических поражений и пластической хирургии 03.10.2018 года с диагнозом: «Ожог пламенем II – IIIб 80% (28%) головы, лица, шеи, ушных раковин, туловища, конечностей. Осложнения: Сепсис. Двусторонняя нижнедолевая пневмония».

Больной поступил в тяжелом состоянии, сознание было угнетено до комы I на фоне медикаментозной седации, находился на флюидизирующей установке SAT-1. Температура тела утром была 38 °С, вечером – 39 °С. Гемодинамика сохранялась стабильная. При аускультации дыхание прослушивалось жесткое, наблюдалось ослабление дыхание в нижних отделах легких с обеих сторон. ЧДД 20 в минуту. Артериальное давление определялось 110/70 мм.рт.ст. Пульс ритмичный, частота сердечных сокращений была 94 ударов в минуту. При пальпации живот был мягкий, безболезненный, диурез по мочевому катетеру сохранялся по 100 мл/час.

Ожоговые раны были представлены атрофическими мелкозернистыми грануляциями бледно-розового цвета с налетом фибрина, на шее, имелись участки светло-коричневого струпа.

В первые дни поступления больного на стационарное лечение была выполнена некрэктомия, аутопластика.

По шкале SOFA состояние пациента оценивалось более 2 баллов.

На рентгенограмме органов грудной клетки были выявлены рентген-признаки двухсторонней нижнедолевой пневмонии. Усиление легочного рисунка в нижних отделах справа и слева.

ЭКГ от 03.10.2018 г. Отклонение электрической оси сердца влево. Синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 94 удара в минуту. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Иммунологический анализ крови пациента при поступлении: был выявлен выраженный дисбаланс в содержании основных субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$=3,2), обусловленный значительным снижением относительного и абсолютного количества цитотоксических Т-клеток ($CD3^+CD8$ =15,5%/0,18×10^9/л). Наблюдалось снижение относительного / абсолютного числа

Т-хелперов, экспрессирующих маркеры NK-клеток (CD3CD16^{+}CD56=6,4%/0,07×10^{9}/л). Анализ малых субпопуляций Т-клеток свидетельствовал об увеличении относительного количества активированных HLA-DR Т-клеток (CD3 HLA-DR=10,1%/0,12×10^{9}/л). Отмечалась активация В-клеточного звена иммунитета, что подтверждалось увеличением общих В-лимфоцитов (CD^{19}=22, 8%). По оценке натуральных киллеров отмечалось снижение NK-клеток с экпрессией антигенов CD16 и CD56. (CD3^{-} CD16^{+}CD56^{+}=6,4%/0,07×10^{9}/л) и NK-клеток, экспрессирующих α-цепь антигена CD8 и обладающих способностью многократно выполнять свою литическую функцию (CD3^{-}CD8^{+}=0,43%/0,05×10^{9}/л).

Содержание иммуноглобулинов А, М, G, уровень ЦИК в сыворотке крови в пределах нормы.

При бактериологических посевах раневого отделяемого у больного при поступлении были высеяны: Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae. При бактериологическом исследовании крови данного пациента при поступлении были высеяны следующие микроорганизмы: Acinotobacter baumanii, Achromobacter xylosoxidans; при посевах отделяемого уретры: Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae; посев мокроты был стерилен.

Пациенту, страдающему септическим осложнением с положительными бактериологическими посевами не проводили тестирование донорской плазмы на чувствительность к микроорганизмам.

Учитывая тяжесть состояния пациента, данные коагулограммы, было принято решение переливать СЗП.

Температура тела пациента до переливания была 38,9 °С. В первый день 10.10.2018 г. переливания карантинизованной СЗП л/р из дозы крови провели трансфузию 0,74 л. Во второй день 13.10.2018 г. провели переливание карантинизованной СЗП, полученной методом аппаратного афереза, в количестве 0,6 л. Общее количество перелитой СЗП составило 7,73 л; количество дней, когда проводили трансфузии – 10.

Отмечалась положительная динамика в нормализации температуры тела больного после переливания СЗП. Данные приведены в таблице 38.

Таблица 38 – Показатели изменения температуры тела пациента до и после переливания СЗП

Показатель	09.10.2018 до переливания СЗП	10.10.20189 через сутки после первого переливания СЗП	12.10.2018 до второго переливания СЗП	14.10.2018 через сутки после второго переливания СЗП
Температура тела утром, °С	38,5	38,5	38,6	37,9
Температура тела вечером, °С	39	38,5	37,8	38

Изменения лабораторных показателей крови пациента, страдающего септическим осложнением, представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Динамика изменений лабораторных показателей крови до и после переливания СЗП

Показатель	09.10.2018 до переливания СЗП	11.10.2018 через сутки после первого переливания СЗП	12.10.2018 до второго переливания СЗП	14.10.2018 через сутки после второго переливания СЗП
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,4	3,3	3,2	3,1
Гемоглобин, г/л	110	106	104	98

Продолжение таблицы 39

Лейкоциты, $\times 10^9$/л	18,8	20,2	18,6	21,2
Сегментоядерные лейкоциты, %	64	64	54	65
Палочкоядерные лейкоциты, %	32	30	31	33
Лимфоциты,%	8	10	10	8
Моноциты, %	10	9	8	9
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	130	140	136	150
СОЭ, мм/час	56	54	55	62
СРБ, мг/л	142,4	150,6	151,8	152,2
ПКТ, нг/мл	0,632	0,742	0,890	0,980
Фибриноген, г/л	4,0	4,1	3,4	3,3
ПТИ, %	60	64	66	68
МНО,	1,31	1,21	1,2	1,1
АЧТВ, секунды	24	25	26	28
Альбумин, г/л	21	22	23	24
Общий белок, г/л	50	52	54	56

Оценивали влияние трансфузий СЗП на общевоспалительные показатели крови больного: происходило возрастание уровня лейкоцитов, увеличивался уровень сегментоядерных и палочкоядерных лейкоцитов, моноцитов, поднимался уровень СРБ, ПКТ, тромбоцитов и лимфоцитов, улучшились показатели коагулограммы, уровня альбумина и общего белка у пациента.

Уровень эритроцитов у больного при первом и втором переливании СЗП несколько уменьшался.

После десяти дней переливания СЗП изменилась микрофлора при бактериологических посевах. При посеве мокроты были обнаружены следующие микроорганизмы: Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella pneumoniae; при посевах крови были выявлены Serratia marcescens; из раневого отделяемого высеяны Staphylococcus aureus; при посевах из уретры Pseudomonas aeruginosa.

Постоянно проводился подбор антибиотиков по чувствительности к данной микрофлоре. За период лечения больного ему трижды меняли антибиотикотерапию.

В течение заболевания отмечалась слабая положительная динамика. Пневмония в течение месяца разрешилась с исходом в фиброателектаз девятого сегментов нижней доли правого легкого без нарушения функций.

ЭКГ от 20.10.2018 г. Отклонение электрической оси сердца влево. Синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 92 удара в минуту. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. По сравненению с ЭКГ от 03.10.2018 г. динамики нет.

Результаты иммунологического исследования крови данного пациента после окончания трансфузий СЗП: сохранялся незначительный дисбаланс в субпопуляционном составе Т-, В –клеток.

Содержание иммуноглобулинов А, М, G, уровень ЦИК в сыворотке крови в пределах нормы.

Целостность кожного покрова у больного восстановлена. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии, ориентировался в месте, времени, собственной личности. На лице имелись участки самостоятельной эпителизации, представленные ярко-розовым ранимым кожным покровом. На шее самостоятельно восстановленный рубцово-измененный легкоранимый кожный покров. В области верхней половины туловища на груди имелся неокрепший оперативно восстановленный кожный покров.

Результаты лабораторных анализов крови при выписке пациента из стационара соответствовали нормальным показателям.

По результатам клинических наблюдений и сравнения в двух исследуемых группах лабораторных показателей крови пациентов (уровень лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, СОЭ, СРБ, ПКТ), можно сделать вывод, что данные изменения показателей имеют разнонаправленный характер. После переливания ИП эти показатели уменьшаются, а после переливания СЗП они несколько увеличиваются. В схемах лечения пациентов 1-ой и 2-ой групп используются стандартные схемы антибиотикотерапии. При переливании ИП происходит нормализация иммунологических показателей крови у пациента, страдающего септическим осложнением, а при трансфузии СЗП при выписке пациента сохраняется дисбаланс по основным показателям иммунограммы. Отмечена положительная динамика по данным электрокардиограммы у пациентов первой группы, у пациентов второй группы такой динамики нет. Если использовать для восстановления кожных покровов пациентов с ожогами стандартные схемы лечения: оперативное (некрэктомию, аутопластику) и местное (использование одинаковых мазевых препаратов), то процессы заживления ран быстрее проходят при применении ИП, чем при применении СЗП. При сравнении длительности нахождения в стационаре больных, те пациенты выписывались быстрее, в лечении которых применяли трансфузии ИП, а пациенты, в лечении которых использовали СЗП находились на стационарном лечении более длительное время. Нормализация лабораторных показателей у пациентов, страдающих септическими осложнениями, происходила при меньших общих объемах ИП, в сравнении с общим объемом СЗП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время сохраняется проблема лечения септических пациентов. Многообразие антибактериальных препаратов с различными механизмами действия не всегда помогает справиться с микроорганизмами, приводящими к тяжелым септическим осложнениям. Возрастает роль внутригоспитальных инфекций, являющихся причиной инфекционного процесса и развития осложнений. Разнообразие возбудителей нозокомиальных инфекций, способность их длительно сосуществовать во внешней среде медицинских стационаров, устойчивость их к медицинским дезинфекционным средствам и антибактериальным препаратам осложняет борьбу с внутригоспитальными заболеваниями и заставляет искать новые методы лечения с применением иммунотерапии. Среди таких средств важное место занимают препараты пассивной иммунотерапии направленного действия.

Ретроспективно и проспективно оценивались потребности в переливании компонентов крови для септических пациентов по результатам годовых и ежемесячных отчетных и учетных документов.

Оценивалось распределение септических пациентов по клиническим подразделениям академии. При этом определялись микроорганизмы, которые высевались из раневого отделяемого, мокроты, крови больных с септическими осложнениями. На основании этих данных проводилось бактериологическое исследование донорской плазмы и ее индивидуальный подбор септическим пациентам с целью улучшения результатов лечения.

Основное тестирование донорской плазмы проводилось на Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella pneumoniae.

Была выявлена частота встречаемости антибактериальных АТ у доноров за 2017-2020 годы: Klebsiella pneumoniae – 42,2%, Pseudomonas aeruginosa – 42,2%, Staphylococcus aureus – 5,6%, Proteus mirabilis – 2,95%, Escherichia coli – 1,35%.

При сравнении частоты встречаемости антибактериальных АТ у доноров в 1992 году и в настоящее время можно отметить, что возросла частота

встречаемости антибактериальных антител к клебсиелле, золотистому стафилококку, протею и несколько снизилась к синегнойной и кишечной палочке.

За период работы с 2017 по 2020 годы были оценены и сопоставлены объемы трансфузий компонентов крови для септических пациентов в клиниках Военно – медицинской академии имени С. М. Кирова: 2017 год – СЗП – 184,81 л, ИП – 33,9 л; 2018 год – СЗП – 146,55 л, ИП – 43,1 л; 2019 год – СЗП – 133.62 литра, ИП – 72,1 л; 2020 год – СЗП – 103,56 л, ИП – 98,5 л. В результате применения ИП в лечении пациентов, страдающих септическими осложнениями, уменьшились объемы переливания СЗП для септических пациентов.

На втором этапе исследования были выбраны архивные истории болезней пациентов, страдающих септическими осложнениями в лечении, которых применялась ИП с индивидуальным подбором и СЗП.

По данным архивных историй болезней, были подготовлены карты исследования, которые включали: данные о пациенте (пол, возраст, диагноз), количество и объемы переливаемого компонента крови, данные температуры тела пациентов, показатели клинико-лабораторных исследований до и после трансфузий, протоколов лечения, длительности нахождения на стационарном исследовании.

Карты исследования были разделены на две группы: в первую группу вошли архивные истории болезней пациентов, которые получали трансфузии ИП; во вторую – истории болезней, где аналогичные пациенты получали переливание СЗП без определения чувствительности к микроорганизмам. На основании карт исследований были составлены таблицы в программе Microsoft Exel.

В процессе данного исследования отмечались сложности лечения септических пациентов. Высеянные микроорганизмы при бактериологических посевах проходили тестирование на определение чувствительности к лекарственным препаратам. При этом часто выявлялись антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов. Поэтому использовались

комплексные схемы лечения, которые включали цефалоспорины III и IV поколения, карбепенемы, тетрациклины, гликопептиды, комбинированные препараты с ингибиторами β-лактамаз, фторхинолы, макролиды-азалиды. При массивной антибиотикотерапии сохранялась угроза осложнений септического процесса.

Данные бактериологических исследований крови, отделяемого ран, мокроты показывали количественное многообразие микроорганизмов, высеваемых у одного пациента. При длительном нахождении на стационарном лечении в бактериологических посевах пациентов не редко происходила смена высеянных микроорганизмов. Эти данные подтверждали необходимость целенаправленного воздействия на определенные микроорганизмы при госпитальном этапе оказания медицинской помощи септическим пациентам.

Были сопоставлены данные по оценке клинической эффективности индивидуально-подобранной ИП и СЗП при анализе динамики клинической картины, результатов клинико-лабораторных показателей, оценке длительности нахождения на стационарном лечении.

Проведена статистическая обработка данных исследования при помощи программы IBM SPSS Statistics (Version 21). При этом была оценена значимость групповых и межгрупповых данных лабораторных исследований, установлены корреляционные связи между основными изучаемыми показателями данной работы.

У септических больных после переливания компонентов крови оценивали разницу температуры тела пациентов после первой и второй трансфузии компонентов крови. Динамика показателей температуры тела в исследуемых группах пациентов с септическими осложнениями после первого и второго переливания изучаемых компонентов крови имела разнонаправленный характер. После первых и вторых суток после переливания индивидуально подобранной ИП отмечалось снижение температуры тела у пациентов, страдающих септическими осложнениями. После первого переливания СЗП отмечалось небольшое повышение температуры тела у исследуемых пациентов, после

второй трансфузии данного компонента отмечалось незначительное понижение температуры тела.

Оценивали динамику лабораторных показателей у больных с септическими осложнениями после переливания ИП и СЗП, изучали взаимосвязь данных показателей между собой в процессе лечения пациентов. У исследуемых пациентов после переливания компонентов крови отмечалась разная динамика показателей клинического анализа, воспалительной реакции, факторов свертывания крови. Выявляли связь количества тромбоцитов периферической крови больных с динамикой АЧТВ, количеством микроорганизмов, высеянных из крови, длительностью лечения больных, исходом лечения, показателем спонтанной миграции лейкоцитов, уровнем альбумина.

У пациентов с септическими осложнениями, получавших трансфузии изучаемых компонентов крови, на прогноз заболевания влияло количество микроорганизмов, высеянных из раны при бактериологических посевах.

При использовании индивидуально подобранной ИП и СЗП улучшение в процессе лечения септических пациентов происходило после разных по среднему и общему объему переливаний компонентов крови.

У больных 1-й группы отметили значительные изменения показателей крови: уменьшение количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, тромбоцитов снижение СОЭ, СРБ, ПКТ; увеличение количества эритроцитов, альбумина, протромбина по Квику; уровень моноцитов практически не менялся.

У пациентов 2-й группы наблюдали следующие изменения показателей крови: увеличивался уровень: лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов, СОЭ, СРБ, ПКТ; происходило уменьшение уровня эритроцитов, протромбина по Квику; уровень альбумина оставался без изменений.

Уровень ЦИК у пациентов обеих групп после переливаний компонентов крови сохранял свое значение в пределах нормальных величин.

Количественные показатели фибриногена и общего белка после переливаний увеличивались у пациентов в обеих группах.

Уровень лейкоцитов крови у тяжелых септических пациентов после ТТ 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).

Количество эритроцитов до первого переливания прямо коррелировало с уровнем эритроцитов после второго переливания (p=0,005).

Количество тромбоцитов периферической крови прямо коррелировало с динамикой АЧТВ (p=0,004), количеством микроорганизмов, высеянных из крови (p=0,034), длительностью лечения больных (p=0,001), исходом лечения (p=0,041) и обратно коррелировало с показателем спонтанной миграции лейкоцитов (p= – 0,017), количеством микроорганизмов, высеянных из раны (p= – 0,014), уровнем альбумина (p= – 0,013).

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

В двух группах отмечался статистически значимый (p=0,022) показатель количества культур, высеянных из раны микробов при бактериологических посевах, и корреляция этого фактора с исходом лечения в стационаре. При высеве одной культуры микроорганизмов результат лечения имел тенденцию к улучшению. При идентификации двух и более культур в бактериологических посевах результат лечения зависел от повторных исследований. Присутствие микроорганизмов в посевах перед выпиской указывало на неблагоприятный исход.

При переливании ИП было отражено взаимодействие клеток антиинфекционной защиты крови: лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов, что значительно оказывало влияние на активацию иммунной защиты организма септического пациента. Данные архивных историй болезней подтверждали, что трансфузии индивидуально подобранной ИП на фоне антибиотикотерапии влияли на количество высеянных микробов при бактериологических посевах у исследуемых пациентов. Положительным

результатом применения ИП можно было считать сокращение длительности пребывания в реанимационном отделении и на стационарном лечении с благоприятным исходом заболевания.

Одним из итогов работы было создание алгоритма оказания медицинской помощи на госпитальном этапе пациентам, страдающими септическими осложнениями. Был создан алгоритм взаимодействия клинических подразделений, где были сформулированы и определены действия лечащего врача клинического подразделения, сотрудников бактериологических лабораторий ЦКЛД и Центра (крови и тканей) при поступлении септического пациента. Это давало возможность в кротчайшие сроки определить микроорганизмы при бактериологических посевах тяжелых септических пациентов, своевременно применять в лечении плазму с литической активностью против конкретного возбудителя по индивидуальному подбору. Взаимодействие клиники, где находился септический пациент, бактериологических лабораторий ЦКЛД и Центра (крови и тканей) давало возможность улучшить оказание медицинской помощи на госпитальном этапе лечения септических пациентов, произвести индивидуальный подбор ИП, уменьшить объемы переливания компонентов крови, сократить сроки лечения и повлиять на более благоприятный исход заболевания.

Учитывая положительную клиническую и лабораторную динамику при применении индивидуально подобранной ИП, можно рекомендовать следующие схемы лечения для септических пациентов: ежедневные трансфузии ИП по 1-2 дозы (не более 600 мл). Длительность лечения необходимо оценивать по изменению лабораторных показателей пациента (ПКТ, СРБ, СОЭ, лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов) и по динамике клинической картины заболевания.

Важно учитывать показания для переливания ИП с учетом данных коагулограммы септического пациента. При применении ИП необходимо ежедневно контролировать показатели свертывающей системы крови, данные общего анализа крови, уровень ПКТ, СРБ, общего белка, альбумина.

При этом нужно правильно оценивать возможные факторы риска у септических пациентов, главным из которых является опасность гиперкоагуляции за счет активации плазменно-коагуляционного звена гемостаза. Ежедневно необходимо контролировать показатели гемостаза больного, чтобы вносить своевременные корректировки в лечение.

Особенно важно в современном мире разработать стандарты оказания медицинской помощи, которые учитывали бы индивидуальные особенности каждого пациента. При этом необходимо на первом этапе лечения проводить не только бактериологические исследования крови, раневого отделяемого, мокроты, но и обязательно тестирование крови пациента по иммунологическим показателям. Зная иммунный статус пациента, результаты бактериологических посевов станет возможным включать в схемы лечения такие антибактериальные препараты, которые не окажут отрицательного воздействия на иммунитет пациента. Это даст возможность с первых часов лечения контролировать показатели иммунитета; совмещать применение необходимых иммунных препаратов с другими лекарственными средствами; обязательно учитывать специфичность, дозированность, безопасность и целенаправленность иммунотерапии.

Перспективным направлением при лечении септических пациентов является более раннее начало применения иммунных препаратов целенаправленного действия, обязательное проведение индивидуального подбора донорской плазмы с определением чувствительности микроорганизмов для конкретного пациента.

При нахождении септического пациента с прямыми показаниями к трансфузии СЗП в лечебном учреждении и наличием однотипной нозокомиальной инфекции в данном клиническом подразделении возможно применение ИП против данного возбудителя внутригоспитальной инфекции. В нашей работе проводилось тестирование донорской плазмы по бактериологическому методу к возбудителям назокомиальной инфекции. Основные штаммы микроорганизмов были: Klebsiella pneumonia, Pseudomonas

aeruginosa, Staphylococcus aureus, реже встречалась Escherichia coli и другие микроорганизмы [16]. При поступлении больного с обширными ожоговыми поражениями до получения результатов бактериологических исследований возможно применение ИП, обладающей антибактериальной активностью против Pseudomonas aeruginosa, если данная культура является нозокомиальной в данном клиническом подразделении. Трансфузии ИП направленного действия помогут избежать внутригоспитальных инфекционных осложнений, вызванных таким возбудителем как Pseudomonas aeruginosa. Это один из новых способов влияния на антибиотикорезистентные штаммы госпитальных микроорганизмов и возможности повышения иммунной защиты больного. При получении результатов бактериологических посевов с идентифицированной микрофлорой у данного пациента необходимо произвести индивидуальный подбор ИП с чувствительностью к конкретному возбудителю и продолжить лечение ИП.

ВЫВОДЫ:

1. Системное решение вопроса обеспечения пациентов индивидуально подобранной иммунной плазмой направленного действия в многопрофильной медицинской организации с распределением задач и ответственности врачебного персонала клинического и лабораторного звеньев, а также службы крови создает безопасность и лечебную эффективность гемотрансфузий. Выживаемость в первой группе пациентов составляет 90% , во второй группе – 82,5%.

2. Внедрение в практику алгоритма получения иммунной плазмы направленного действия на микроорганизмы: Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Proteus vuigaris – на основе бактериологического метода позволяет оказывать непосредственное влияния на конкретный штамм возбудителя заболевания. Перелито 98,5 литров иммунной плазмы по индивидуальному подбору для септических пациентов.

3. Применение иммунной плазмы по индивидуальному подбор позволяет значительно уменьшить потребность в трансфузиях свежезамороженной плазмы септическим пациентам с 8 до 5,2%.

4. Обеспечение индивидуально подобранной иммунной плазмой пациентов в многопрофильном стационаре дает возможность воздействовать на антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов. При более раннем назначении этого компонента крови значительно улучшается лечение септических больных, сокращаются сроки пребывания в стационаре, быстрее происходит нормализация лабораторных показателей. В первой группе пациентов средние сроки пребывания на стационарном лечении на 15% меньше, чем у пациентов второй группы. Средние сроки лихорадочного периода у септических больных короче на 22% в 1-ой группе, чем во 2-ой. Нормализация прокальцитонина и уменьшение лейкоцитозв происходит на 10,1-10,8% быстрее у пациентов, получавших трансфузии иммунной плазмы в сравнении с пациентами, получавших трансфузии свежезамороженной плазмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации лечения септических пациентов необходимо более раннее использование ИП направленного действия по схеме: ежедневные трансфузии ИП по 1-2 дозы (не более 600 мл). Длительность применения ИП определяется индивидуально лечащим врачом.

2. Для воздействия на антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов и улучшения процесса лечения септических пациентов рекомендовано переливать индивидуально подобранную ИП направленного действия на микрофлору, высеянную от конкретного пациента.

3. При наличии у пациента показаний к переливанию СЗП применение пассивной иммунной терапии возможно с целью воздействия на возбудителей нозокомиальных инфекций для предупреждения инфекционных осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А – ретинол

АД – артериальное давление

АД ср. – среднее артериальное давление

АМП – антимикробные пептиды

АПК – антигенпредставляющая клетка

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Б – бикарбонат

БАВ – биологически-активные вещества

БТШ –белки теплового шока

БЛРС – бетта-лактамазы расширенного спектра действия

в/в – внутривенно

В1 – тиамин

В6 – пиридоксаль -5-фосфат

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

г/л – грамм/литр

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания

ДК – дендритная клетка

Е – токоферол

ед – единиц

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИП – иммунная плазма

ккал/кг/24ч – килокалорий/кг/24 часа

КГ – концентрат гранулоцитов

КГГ – коллоидно-гидростатического градиента

КИП – комплексный иммуноглобулиновый препарат

К/К – контроль качества

КОД – коллоидно-онкотическое давление

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛПС – липополисахарид

л/р – лейкоредукция

ЛСБ – липополисахарид-связывающего белка

МПБ – метаболические предшественники бикарбоната

мг – миллиграмм

мин – минута

мкг/кг/мин – микрограмм/килограмм/минуту

мл/кг/час – миллилитры/килограмм/час

мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба

ммоль/л – миллимоль/литр

мосм/литр – миллиосмоль/литр

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

нг/мл – нанограмм/миллилитр

нм – нанометры

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПКТ – прокальцитонин

п/р – патогенредукция

ПСП – пресепсин

РА – реакция аглютинации

РПГА – реакция прямой гемагглютинации

С – аскорбиновая кислота

СЗП – свежезамороженная плазма

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

ТК – тромбоцитный концентрат

ТТ – трансфузионная терапия

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦВД – центральное венозное давление

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦКЛД – центр клинической лабораторной диагностики

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ACCP/SCCM – Американский колледж пульмонологов и Общество специалистов критической медицины

C1q – компонент комплемента 1 q

D-фактор – фактор, ингибирующий лейкемию

Fcy – аффинные рецепторы

FcyR – II активирующий рецептор

FimH – фибриллярные белки

HNP – α-дефензинов

HD – вид α-дефензинов

Ig – иммуноглобулин

IFN – интерферон

IL – интерлейкин

MBL – лектин, связывающий маннозу

MRSA – метициллинорезистентный стафилоккок

MCP – моноцитарный хемотаксический протеин

MyD88 – белок, участвующий в передаче сигнала от толл - подобных рецепторов

NaCl – натрий хлор

NF – ядерный фактор

NK-клетки – естественные клетки – киллеры

NOD – олигомеризующийся домен

PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

PaO_2/FiO_2 – отношение парциального напряжения кислорода артериальной крови к фракции кислорода на вдохе – респираторный индекс

$P(CO_2)$ – парциальное давление углекислого газа

PIRO – Predisposition – Infection – Response – Organ dysfunction – предрасположенность – очаг инфекции – системная реакция организма – органная дисфункция

PRRs – паттерн – распознающий рецептор

qSOFA – экпресс - шкала оценки органной дисфункции

SIRS – синдром системного воспалительного ответа

SOFA – шкала оценки органной дисфункции

TGFβ – трансформирующий фактор роста бета

TIRAP – адаптерный белок

TLR – Toll подобных рецепторов

TNF – туморнекротизирующий фактор

TRAM – адаптерный белок

TRIF – адаптерный белок

ЛИТЕРАТУРА:

[1]. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 2) / Абатуров А.Е. // Теоретическая медицина. – 2011. – № 8 (35). – С.187–142.

[2]. Ахматова, Н. К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоинфекционный / Н. К. Ахматова, М.В. Киселевский – М: Практическая медицина, 2008. – С.24 – 25.

[3]. Асланов, Б.И. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические (методические) рекомендации / Б. И. Асланов. – Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2018. – 53 с.

[4]. Баховодинов, Б.Б. Кровезаменители. Компоненты крови. Посттрансфузионные реакции и осложнения / Б.Б. Баховодинов, Б.А. Барышев – Санкт-Петербург: ООО «Оптима», 2018. – 288 с.

[5]. Белобородов, В.Б. Сепсис. – современная проблема клинической медицины / В.Б. Белобородов // РМЖ. – 1997. –№ 3 (5). – С. 1591 – 1596.

[6]. Белобородов, В.Б. Сепсис. Методическое руководство / В.Б. Белобородов. – М.: МАПО, 2000. – С.13.

[7]. Белобородова, Н.В. Дискуссия о бактериемии и сепсисе / Н.В. Белобородова // Антибиотики и химиотерапия. –2002. – № 8. – С. 20 – 28.

[8]. Бирюкова, Т.В. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина – 8 и С – реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе / Т.В. Бирюкова [и. др.] // Педиатр. – 2007. –№ 4 (86). – С. 43 – 50.

[9]. Боровиков, В.П. STATISTICA.Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М: Информ. - издат. дом «Филинъ», 1998. – 592с.

[10]. Будихина, А.С. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека / А.С. Будихина [и др.] // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С.31 – 40.

[11]. Вавилова, Т.П. Антимикробные пептиды – многофункциональная защита тканей полости рта / Т.П. Вавилова [и др.] // Российская стоматология. – 2015. – № 3. – С. 1 – 12.

[12]. Ващенко, В.И. Противомикробное и противовирусное действие дефенсинов человека: патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии / В.И. Ващенко [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2016. – № 2 (14). – С.3.

[13]. Ващенко В.И. Стратегия поиска фармакологических средств против sars cov-2 на основе изучения структурно-генетических особенностей коронавирусов SARS-CoV MERS-CoV SARS-CoV-2 / Ващенко В.И. [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2020. – № 4 (18). – С.269-296.

[14]. Вельков, В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса / В.В. Вельков. – М: АО «ДИАКОН», 2017. – 117с.

[15]. Вильянинов, В.Н. Индивидуальный подбор свежезамороженной плазмы для септических больных / В.Н. Вильянинов [и др.] // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Санкт-Петербургский септический форум» – 2018. – С. 74 – 75.

[16]. Вильянинов, В.Н. Иммунная плазма как один из методов лечения больных с внутригоспитальными инфекциями / В.Н. Вильянинов [и др.] // Журнал инфектологии – 2019. – № 1 (11). – 36 с.

[17]. Вильянинов, В.Н. Обеспечение инфекционной безопасности при заготовке компонентов донорской крови / В.Н. Вильянинов [и др.] // Вестник гематологии – 2018. – № 4 (14). – 21 – 22 с.

[18]. Волкова, С.Д. Интенсивный плазмолейкоцитаферез у доноров крови и иммунной плазмы: дис… докт. мед. наук / С.Д. Волкова. – Ленинград: НИИ гематологии и переливания крови, 1989. – С.85.

[19]. Волков, А.М. Прогнозирование и профилактика гнойно-септических осложнений после коронарного шунтирования: дис… канд. мед. наук / А.М. Волков. – СПб.: ВМА, 2002. – С.7.

[20]. Галкина, Е.В. Взаимодействие между С – реактивным белком, сывороточным амилоидом Р и интерлейкином-8 и их роль в регуляции функций нейтрофилов: автореф. дис…канд. биол. наук / Е.В. Галкина. – СПб, 1998. – 18 с.

[21]. Галстян, Г.М. Клиническое использование криопреципитата / Г.М. Галстян [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – № 65 (1). – С. 87 – 114.

[22]. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Б.Р. Гельфанд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 408 с.

[23]. Голуб, И.Е. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия / И.Е. Голуб, Л.В. Сорокина, Е.С. Нетесин. – Иркутск: ИГМУ, 2015. – С.49.

[24]. Городецкий, В.М. Применение растворов альбумина в клинической практике/ В.М. Городецкий, Г.М. Галстян. – М.: Российская академия медицинских наук. Гематологический научный центр РАМН, 2004. – 19 с.

[25]. Гублер, Е.В. Краткие методические указания по составлению диагностических таблиц на основе метода последовательного статистического анализа / Е.В. Гублер. – Ленинград: Военно-мед. ордена Ленина Краснознаменная акад. им. С.М. Кирова, 1969. – С. 5.

[26]. Дмитриева, Н.Д. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. Практическое руководство / Н.Д. Дмитриева, И.Н. Петухова, Е.Г. Громова – М: ИД «АБВ – пресс», 2018. – 416 с.

[27]. 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. Калеко. – М.: ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 2002. – 358 с.

[28]. Жибурт, Е.Б. Использование современных технологий службы крови в субъектах Российской Федерации / Е.Б. Жибурт [и др.] // Экономика здравоохранения. – 2009. – № 3. – С.33-40.

[29]. Звягин, А.А. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса / А.А. Звягин [и др.] // Раны и раневые инфекции. – 2016. – № 2 (3). – С. 19 – 23.

[30]. Зуброва, К.В. Выявление дефензинов в вирусинактивированной плазме как новый критерий качества и безопасности технологий редукции патогенов в компонентах крови / К. В. Зуброва [и др.] // Вестник Россиийской военно – медицинской академии. – 2018. – № 1 (61). – С.46.

[31]. Зуброва, К.В. Полииммунная плазма с высокими уровнями дефензинов – новое средство повышения инфекционной безопасности гемотрансфузий / К.В. Зуброва [и др.] // Вестник Россиийской военно – медицинской академии. – 2018. – № 1 (61). – С.47.

[32]. Зузова, А.П. Кларитромицин: место в современной пульмонологии / А.П. Зузова, Ю.А. Белькова // Фарматека. – 2007. – № 17. – С.16–22.

[33]. Кайтаджан, Е.И. Разработка организационно-методических основ массового серологического обследования доноров на наличие антибактериальных антител Е.И. Кайтаджан. – Ленинград: НИИ гематологии и переливания крови, 1988. – 142 с.

[34]. Калеко, С.П. Отчет НИЛ-Центра крови и тканей за 1992 год по совершенствованию организации иммунного донорства вооруженных сил Российской Федерации / С. П. Калеко. – СПб.: ВМА, 1992. – 48 с.

[35]. Калеко, С.П. Трансфузионно-инфузионная терапия раненых. Особенности лечения раненых по опыту войны в Республике Афганистан / С.П. Калеко, А.А. Беляев. – СПб.: ВМА, 1992. – С.35 – 38.

[36]. Канашкова, Т.Н. Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний / Т.Н. Канашкова [и др.]. – Минск: БГМУ, 2009. – 84 с.

[37]. Карсанов, А. М. Сепсис / А.М. Карсанов [и др.]. – Владикавказ: ИПЦ ИП Цопанова А.Ю., 2017. – 79. – 108 с.

[38]. Ковальчук, Л.В. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии / Л.В. Ковальчук [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 4. – С. 96-104.

[39]. Козлов, В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. – СПб.: Диалект, 2008. – С. 24 – 146.

[40]. Кукес, В.Г. Пресептин – новый биологический маркер в диагностике и контроле эффективности лечения сепсиса / В.Г. Кукес [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – № 4(13). – С. 573 – 575.

[41]. Кулабухов, В.В. Раствор альбумина в современной концепции инфузионной терапии – история продолжается / В.В. Кулабухов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – № 4(16). – С. 56 – 64.

[42]. Мальцев, Д.В. Иммуноглобулинотерапия сепсиса / Д.В. Мальцев // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 1(64). – С. 31 – 41.

[43]. Мамчур, В.И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) / В.И. Мамчур [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2(15). – С. 315 – 321.

[44]. Меджитов, Р. Врожденный иммунитет / Р. Меджитов [и др.] // Казанский мед. журнал. – 2005. – №3 (135). – С. 161–167.

[45]. Моррисон, В.В. Значение определения прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний / В.В. Моррисон [и др.] // Саратовский научно – медицинский журнал. – 2010. – Т.6 (№2). – С. 262.

[46]. Назаров, П.Г. Комплемент и реактанты острой фазы воспаления в процессах неспецифической резистентности и иммунорегуляции / П.Г. Назаров // Мед. Иммунология. – 1999. – №1 (4). – С. 79 – 84.

[47]. Назаров, П.Г. Реактанты острой фазы воспаления / П.Г. Назаров. – СПб.: Наука, 2001. – 423 с.

[48]. Назаров, П.Г. Ингибирующее действие С-реактивного белка(СРБ) на гемолитическую активность стрептолизина О. Сравнение конформационных вариантов СРБ / П.Г. Назаров [и др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1995. – №5 (119). – С.506 – 509.

[49]. Назаров, П.Г. Полевщиков, А.В. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р в системе иммунорегуляции / А.В. Полевщиков [и др.] // Иммунология– 1998. – № 4 (19). – С. 4 – 11.

[50]. Никонов, В.В. Сепсис от древности до современности. Взгляд сквозь века / Никонов В.В. [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2017. – №3 (82). – С. 73–81.

[51]. Патент № RU 2665170 C2 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.

[52]. Патент № SU 1456155 A1 СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК, Государственный комитет по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР 4A61K31/00 (1989.02). Способ лечения гнойно-септических заболеваний стафилококковой этиологии / В.Н. Мельникова / [и др.]; опубл. 07.02.1989 г., бюлл. № 5.

[53]. Полевщиков, А.В. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р в системе иммунорегуляции: автореф. дис. …докт. биол. наук / А.В. Полевщиков. – СПб, 1997. – 40 с.

[54]. Попова, Н.Н. Получение антисинегнойной плазмы и ее применение при лечении тяжелообожженных: дис… канд. мед. наук / Н.Н. Попова – СПб.: ВМА, 1992. – С. 123.

[55]. 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.

[56]. Постановление Правительства Российской Федерации № 797 от 22.06.2019 г. «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» [Электронный ресурс] /. Правительство Российской Федерации // официальный сайт. – Москва. – Режим доступа: http://government.ru.

[57]. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М: МедиаСфера, 2002. – С. 10.

[58]. 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.

[59]. 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.

[60]. Савельева, В.С. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико – диагностическая концепция и лечение. Патолого – анатомическая диагностика. Практическое руководство / В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанд. – М.: «Литтерра», 2006. – С. 16.

[61]. Савичева, Ю. Ю. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре / Ю. Ю. Савичева [и др.]. –М.: Моники, 2015. – С. 10.

[62]. Серебряная, Н.Б. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций / Н.Б. Серебряная [и др.] // Журн. инфектолог. – 2017. – № 4 (9). – С. 5–8.

[63]. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Ч. 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций / Н.Б. Серебряная [и др.] // Медиц. иммунолог. – 2019. – № 1 (21). – С. 14.

[64]. Сидоркевич, С.В. Совершенствование производственной деятельности службы крови Вооруженных Сил Российской Федерации в мирное время: дис… д-ра. мед. наук / С.В. Сидоркевич. – СПб.: ВМА, 2002. – 439 с.

[65]. Скрипай, Л.А. Клиническое применение иммунной плазмы при септических состояниях / Л.А. Скрипай [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – № 3 (71). – С. 127 – 131.

[66]. Скрипай, Л.А. Комплексное обоснование применения иммунной плазмы для септических больных / Л.А. Скрипай [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – № 4 (72). – С. 91 – 94.

[67]. Скороходкина, О.В. Общая и клиническая иммунология / О. В. Скороходкина [и др.]. – Казань: КГМУ, 2018. – С. 20 – 25.

[68]. Тец, В.В. Клеточные сообщества / В.В. Тец. – СПб.: СпецЛит, 1998. – 15 с.

[69]. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М: Медицина, 2002. – 536 с.

[70]. Шляпников, С.А. Диагностика сепсиса. Роль биомаркеров / С.А. Шляпников — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. — С.32.

[71]. Щубелко, Р.В. Иммунодиагностика и лечение хронических часто рецидивирующих воспалительных заболеваний ротоглотки с локальной репликацией герпес-вирусов: автореф. дис. … канд. мед. наук / Р.В. Щубелко. – М.: 2020. – С.21 – 25.

[72]. Чечеткин, А.В. Получение и клиническое применение иммунной плазмы в военно-медицинских учреждениях: методические рекомендации / А.В. Чечеткин [и др.]. – М: Владимир. Изд-во «Транзит-Икс», 2008. – 32 с.

[73]. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М: ГЕОТАР – Медиа, 2010. – 752 с.

[74]. Ardaillou, R. Metabolic clearance rate of radioiodinated human calcitonin in man / R. Ardaillou [et al.] // J. Clin. Invest. – 1970. – № 12 (49). – P. 2345 – 2352.

[75]. Angus, D.S. Epidemiology of severe sepsis in United States analysis of incidence, outcome and assotiated costs of care / D.S. Angus [et al.] // Critic. Car. Medic. – 2001. – № 7 (29). – P. 1303 – 1310.

[76]. Beutler, B. Genetic analysis of innate immunity: TIR adapter proteins in innate and adaptive immune responses / B. Beutler [et al.] // Microbes infect. – 2004. – № 15 (6). – P. 1374 – 1381.

[77]. Bistrian, B. R. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response / B.R. Bistrian // Crit. Care Med. – 1999. – № 3 (27). – P. 452 – 453.

[78]. Blach-Olszewska, Z. Innate immunity cells receptors and signaling pathways / Z. Blach-Olszewska // Arch. immunol. Ther. Exp. – 2005. – № 3 (53). – P. 245–253.

[79]. Bone, R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R.C. Bone [et al.] // Chest. – 1992. – № 6 (101). – P. 1644–1655.

[80]. Bowdish, D.M. A re-evaluation of the role of host defence peptides in mammalian immunity / D.M. Bowdish // Curr. Protein. Pept. Sci – 2005. – № 1 (6). – P. 35–51.

[81]. Braff, M. N. Keratinocyte production of cathelicidin provides direct activity against bacterial skin pathogens / M. N. Braff [et al.] // Infect. Immun. – 2005. – № 10 (76). – P. 6771 – 6781.

[82]. Brinkmann, V. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin / V. Brinkmann [et al.] // Cell. Biol. – 2012. – № 5 (198). – P. 773 –778.

[83]. Cairo, M.S. Randomizedtrial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulintherapy for neonatal neutropenia and sepsis / M. S. Cairo [et al.] // J. Pediatr. – 1992. – №2. –P. 5. (концентрация гранулоцитов)

[84]. Carroll, M. S. Innate autoimmunity / M. S. Carroll [et al.] // Adv. Immunol. – 2005. – № 86. – P. 137– 157.

[85]. Cen, M. MicroRNA-155: regulation of immune cells in sepsis / M. Cen [et al.] // Mediators Inflamm. – 2021. – № 1. – P. 1 –10.

[86]. Dale, B.A. Antimicrobial Peptides in the Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease / B.A. Dale [et al.] // Current Issues in Molecular Biology. – 2005. – № 2 (7). – P. 119 – 133.

[87]. 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.

[88]. Eckmann, L. Defence molecules in intestinal innate immunity against bacterial infections / L. Eckmann // Currr. Opin. Gastroenterol. – 2005. – № 2 (21). – P. 147–151.

[89]. Enlers, S. Novel vaccination strategies. Shaping adaptive immunity against pathogens: the contribution of innate immune responses / S. Enlers, S. Bulfone-Paus // Weinheim: WILEY-VCH VergalGmbH δ Co KgaA, 2004. – P. 17-50.

[90]. Fabisiak A. LL-37: Cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity / Fabisiak A., Murawska N., Fichna J. // J Pharmacol Rep.– 2016. – № 4 (68). – P. 802-808.

[91]. Fender, W.M. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocominal sepsis in pretern neonates / W.M. Fender [et al.] // Paediatr. Child. Health. – 2008. – № 3 (44). – P. 114 – 118.

[92]. Findlay, E. G. Cationic Host Defence Peptides: Potential as Antiviral Therapeutics / E. G. Findlay [et al.] // BioDrugs. – 2013. – № 5 (27). – P. 479 – 493.

[93]. Garcia Vazquez, E. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone / E. Garcia Vazquez [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2005. – № 24 (3). – P. 190–195.

[94]. Gendrel, D. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis / D. Gendrel // Clin. Infect. Dis. –1997. – № 24. – P. 1240 – 1242.

[95]. Giamarellos-Bourboulis, E.J. Immunomodulatory therapies for sepsis: unexpected effects with macrolides / E.J. Giamarellos-Bourboulis // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2008. – № 32. – P. 39–43.

[96]. Giamarellos-Bourboulis, E.J. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators macrolides / E.J. Giamarellos-Bourboulis // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2008. – № 31(1). – P. 12–20.

[97]. Ghorbani, G. Procalcitonin role in defferential diagnosis of infection stages and non infection inflammation / G. Ghorbani // Pakistan J. Biol.Sci. – 2009. – № 4 (12). – P. 2393 – 2396.

[98]. Gramm, H. J. Procalcitonin – ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Lon – gitudinalstudien bei Patienten mill Sepsis and Peritonitis / H. J. Gramm [et. al.] // Chir. Gastroenterol. – 1995. – № 11. – P. 51 – 55.

[99]. 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.

[100]. 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.] // Atheroscleros. – 2014. – № 2 (234). – P. 352–359.

[101]. Harbarth, S. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis / S. Harbarth [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. — 2001. — № 164 (3). —P. 396-402.

[102]. Horsmans, Y. Isatorbine, an agonist of TLR7, reduced plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection / Y. Horsmans [et al.] // Hepatology. – 2005. – № 3 (42). – P. 724 – 731.

[103]. Iskander, K. N. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses and evolving understanding / K. N. Iskander [et al.] // Physiol. Rev. – 2013. – № 3 (93). – P. 247–1288.

[104]. Jose, R. F. PCT in chidren with sepsis and septic shock / R. F. Jose [et al.] // J. Pediatr. – 2007. – № 83. – P. 323 – 328.

[105]. Karzai, W. Procalcitonin – a new indicator of systemic response to severe infection / W. Karzai [et al.] // Infection. – 1997. – № 6 (25). – P.329 – 334.

[106]. 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.

[107]. 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.

[108]. Lehrer, R.I. α-Defensins in human innate immunity / R.I. Lehrer // Immunological reviews. – 2012. – № 1 (245). – P. 84 – 112.

[109]. Li, J. Addressing the risk of bacterial contamination in platelets: hospital economic perspective / J. Li // Transfusion. – 2017. – № 10. – P. 2321 – 2328.

[110]. Marshall, J. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). Clinical Trials for the Treatment of Sepsis. Update in Intensive Care and Emergency Medicine / J. Marshall. – Berlin: Springer, 1995. – P.122-138.

[111]. Meisner, M. Procalcitonin – a new innovative infection parameter / M Meisner. – Berlin: Brachms Diagnostica, 1996. – P.3 –41.

[112]. Meisner, M. Procalcitonin (PCT). A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects / M. Meisner. – Stuttgart – New York: Thieme, 2000. – P.176 – 183.

[113]. Merrell, D. Frontal and stealth attact strategies in microbial pathogenesis / D. Merrell [et al.] // Nature – 2004. – № 8 (430). – P. 250 – 256.

[114]. Morath, S. Synthetic lipoteicoic acid from Staphylococcus aureus is a potent stimulus of cytokine release / S. Morath [et al.] // J. Exp. Med. – 2002. – № 12(195). – P. 1635 – 1640.

[115]. Nobre, V. Use of PCT to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial / V. Nobre [et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – № 5 (177). – P.498 – 505.

[116]. Nylen, E. S. Pneumonitis – associated hypcrprocalcitoninemia / E. S. Nylen [et. al.] // Amer. J. Med. Sci. – 1996. – № 1 (312). – P.12 – 18.

[117]. Oberhoffer, M. Procalcitonin is immunological markers in infecyion inflammation / M. Oberhoffer [et al.] // Brit. Anaesth. – 1996. – № 76. – P.352.

[118]. Oczenski, W. Procalcitonin: a new parameter for diagnosis of bacterial infection in the perioperative period / W. Oczenski [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 1998. – № 2 (15). – P. 202 – 209.

[119]. Oono, T. Effects of human neutrofil peptide-1 on the expression of interstinal collagenase and type collagen in human dermal fibroblasts / T. Oono [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 2002. – № 4 (294). – P. 185 – 189.

[120]. Poindexter, B. J. Localization of antimicrobial peptides in normal and burner skin / B. J. Poindexter [et al.] // Burns. – 2006. – № 4 (32). – P. 402 – 407.

[121]. Reith, H.B. IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) positively influences thecourse of post-surgical intra-abdominal infections / H.B. Reith // Eur. J. Med. Res. – 2004. – №10 – P. 84 – 85. (о снижении прокальцитонина при применении иммуноглобулинов)

[122]. Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes [et al.] // Intens. Car. Medic. – 2017. – № 3 (45). – P. 486 – 552.

[123]. Russwurm, S. Procalcitonin as monocytic markers for early diagnosis in septic abortion / S. Russwurm [et al.] // Neonatol. – 2000. – №1 (204). – P.34–38.

[124]. Santuz, P. PCT for the diagnosis of early – onset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach / P. Santuz [et al.] // Clin. Biochem. – 2008. – № 5 (41). – P. 1150 – 1155.

[125]. 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.

[126]. Singer, M. The Third InternationalConsensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // JAMA. – 2016. –№ 315 (8). – P. 801-810.

[127]. 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.

[128]. Underhill, D. M. Integration of Toll-like receptors and phagocytic signaling for tailored immunity / D. M. Underhill [et al.] // Microbes Infect – 2004. – № 6(15). – P. 1368– 1373.

[129]. Underhill, D. M. Toll-like receptors and microbes take aim at each othe / D. M. Underhill // Curr. Opin. Immunol – 2004. – № 16 (4). – P. 483 – 487.

[130]. Vasques-Nóvoa, F. MicroRNA-155 amplifies nitric oxide/GMP signaling and impairs vascular angiotensin II reactivity in septic shock / F. Vasques-Nóvoa [et al.] // Crit Car Med. – 2018. – № 9 (46). – P. 945–954.

[131]. Vazzalwar, R. Procalcitonin as a screening test for late onset – sepsis in preterm very low birth weight infsnts / R. Vazzalwar [et al.] // J. Peritonatol. – 2005. – № 6 (25). – P. 397 – 402.

[132]. 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.

[133]. Wen, L. The effect of innate immunity on autoimmune diabetes and the expression of Toll-like receptors on pancreatic islets/ L. Wen [et al.] // J. Immunology. – 2004. – № 5 (172). – P. 3173– 3180.

[134]. Whang, K. T. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis / K. T. Whang [et. al.] // Shock. – 2000. – №1 (14). – P.73 – 78.

[135]. Wicher, J. Procalcitonin as an acute phase marcer / J. Wicher [et al.] // Ann. Clin. Biochem. –2001. – № 38. – P.483 – 493.

[136]. Williams, J.M. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection / J.M. [et al.] // Chest. – 2017. – № 3 (151). – P.586–596.

[137]. Yaegashi, Y. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis / Y. Yaegashi [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2005. – № 11(5). – P. 234–238.

[138]. Zamora, C. Functional consequences of platelet binding to Tlymphocytes in inflammation / C. Zamora [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2013. – № 3 (94). – P. 521–529.