

П.В. САРАП¹, Ю.С. ВИННИК², А.А. ОСТАНИН³

СИСТЕМООБРАЗУЮЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

МУЗ «ГКБ №6 им. Н.С. Карповича», г. Красноярск¹,

ГУО ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Минздравсоцразвития РФ»²,

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск³,

Российская Федерация

Цель. Исследовать информативность показателей динамики состояния пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости, получавших комплексное лечение с применением лекарственных препаратов, обладающих иммуностропным действием (ИТЛС).

Материал и методы. Обследованы 276 пациентов, получавших в составе комплексного лечения ИТЛС, и контрольная группа из 166 человек. С помощью факторного анализа рассчитаны главные компоненты и определены системообразующие показатели динамики состояния пациентов.

Результаты. Назначение ИТЛС влияет на число факторов, определяющих структуру показателей динамики состояния пациентов. Показатели иммунной системы опережают по информативности показатели шкал тяжести состояния и интоксикации. Показатели шкал тяжести состояния у пациентов, получавших ИТЛС, более информативны. Показатели интоксикации более информативны у пациентов контрольной группы. Показатели вегетативной регуляции и напряжённости адаптационных реакций информативно отражают динамику состояния пациентов, получавших ИТЛС, и малоинформативны у пациентов контрольной группы.

Заключение. Использование факторного анализа позволяет выбрать наиболее информативные (системообразующие) показатели для мониторинга состояния пациентов в зависимости от методов комплексного лечения.

Ключевые слова: ургентная хирургия, иммунитет, иммунокоррекция, факторный анализ

Objectives. To investigate informative content of dynamic condition indicators in the patients with urgent abdominal surgical pathology receiving complex treatment with application of immunoactive medicines (IAM).

Methods. 276 patients receiving IAM as a part of complex treatment and control group of 166 persons are examined. Using the factorial analysis the main components are calculated and the system-forming dynamic condition indicators of patients are defined.

Results. Application of IAM has changed number of the factors defining the structure of dynamic condition indicators of patients' state. Indicators of the immune system are more significant than indicators of intoxication and severity scales. Indicators of severity scales in the patients receiving IAM are more significant. Indicators of intoxication are more significant in patients of control group. Indicators of the vegetative regulation and intensity of adaptable reactions significantly present dynamics of a condition in the patients receiving IAM and present low significance in the patients of control group.

Conclusions. Use of the factorial analysis allows choosing the most informative, system-forming indicators for monitoring of patients' condition depending on the complex treatment methods.

Keywords: urgent surgery, immunity, immunocorrection, factorial analysis

Введение

Проблемы лечения пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости остаются актуальными в виду высокого числа осложнений и летальности. Одним из ключевых факторов, определяющих течение послеоперационного периода и прогноз исхода заболевания, является состояние механизмов иммунной защиты. Поэтому иммунную систему можно рассматривать не только как объект для мониторинга состояния организма; достаточно перспективным является применение лекарственных препаратов, обладающих иммуностропным действием (ИТЛС), в комплексном лечении пациентов с ургентной хирургической патологией. Накопленные знания о принципах организации иммунного ответа в настоящее время позволяют исследовать достаточно большое количество функциональных характеристик иммунной системы. Применение ИТЛС вносит изменения в характер организации иммунных реакций. К сожалению, особенности изменения структуры системообразующих показателей, отражающих динамику состояния на фоне применения ИТЛС, у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости детально не исследованы.

Цель: исследовать информативность показателей динамики состояния пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости, получавших комплексное лечение с применением ИТЛС.

Материал и методы

Обследованы 442 пациента с экстренной патологией органов брюшной полости, требовавшей экстренного оперативного лечения. Все пациенты были оперированы в течение первых суток с момента

госпитализации. Оперативное лечение включало лапаротомию, ревизию органов брюшной полости, устранение последствий травмы или ранения, ликвидацию (по возможности) очага инфекции. При невозможности одномоментного устранения гнойного или некротического процесса в брюшной полости проводились программированные релапаротомии. Все пациенты получали инфузионную, детоксикационную и антибактериальную терапию в объеме, адекватном тяжести состояния.

276 пациентов получали в составе комплексного лечения ИТЛС (первая группа), контрольная (вторая) группа состояла из 166 человек. Группы пациентов были сопоставимы между собой по возрастному, половому, нозологическому составу (таблица 1). Выбор варианта комплексного лечения и распределение пациентов по группам осуществлялись методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел [1]; метод адаптивной рандомизации применялся после 250 пациента, что позволило сформировать сопоставимые по клиническим характеристикам группы пациентов [1, 2]. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.).

Иммуностропная терапия проводилась со 2 суток пребывания пациентов в стационаре с учётом результатов исследования иммунного статуса. Показаниями для проведения иммуностропной терапии являлись клинические состояния: гнойно-септические заболевания, состояния, требовавшие проведения плановой релапаротомии, осложнения после проведённых оперативных вмешательств; лабораторные данные: синдром системной воспалительной реакции и его отдельные признаки: уровень L выше $10,0 \times 10^9/\text{л}$. и сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 10% и более незрелых форм;

Таблица 1

Основные характеристики групп пациентов

Показатель	1-я группа (ИТЛС)	2-я группа (контроль)	Достоверность различий
Число пациентов	276	166	–
Возраст, лет, $M \pm m$	41,23±0,96	41,21±1,21	p=0,9336
Половой состав (мужчин / женщин)	151 / 125	101 / 65	p=0,1040
Перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	101 (36,59%)	61 (36,75%)	p=0,9730
Проникающие ранения с повреждениями органов брюшной полости	42 (15,22%)	31 (18,67%)	p=0,3447
Панкреонекрозы инфицированные	28 (10,14%)	17 (10,24%)	p=0,9732
Острая спаечная кишечная непроходимость	43 (15,58%)	27 (16,27%)	p=0,8475
Острый аппендицит, деструктивные формы	22 (7,97%)	9 (5,42%)	p=0,3099
Другие острые воспалительные процессы брюшной полости	61 (22,10%)	43 (25,90%)	p=0,3622
Перитонит и абдоминальный сепсис	182 (65,94%)	110 (66,27%)	p=0,9435

Примечание: процентные показатели рассчитаны относительно численности групп.

лимфопения менее 1500 /мкл, снижение числа CD3+ лимфоцитов ниже 660 /мкл, дефекты фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы [3, 4].

Использовали иммуномодуляторы: имунофан, тимоген, ронколейкин; полиоксидоний, глутоксим, милдронат, реамберин, реаферон ЕС липинт [3, 4]; антиоксиданты и антигипоксанты с иммуностропным компонентом действия: даларгин, пиррацетам, пентоксифиллин; а также препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (имуновенин, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения жидкий). Препараты назначались как отдельно, так и в различных сочетаниях с учётом преобладающих нарушений иммунного статуса. Продолжительность курса иммуностропной терапии составляла 5–7 дней. После исследования динамики показателей иммунного статуса при необходимости проводился повторный курс иммуностропной терапии.

Пациенты обследованы в течение первых двух суток с момента операции и на 5–7, 10–12 сутки послеоперационного периода. Определяли уровень экспрессии на лимфоцитах рецепторов: CD3, CD4, CD8,

CD16, CD20, CD25, CD38, CD95. Экспрессию CD16-рецепторов исследовали также на мембранах нейтрофилов (CD16_н). Оценивали абсолютные количества клеток (abs), отношения числа клеток: CD25+/CD38+, CD38+/CD95+. Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали с помощью латекс-теста. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определялась методом иммунопреципитации в агаровом геле.

Учитывали показатели периферической крови: количество лейкоцитов (L), абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ); показатели лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ): по В.К. Островскому (ЛИИос) и по С.Ф. Химич в модификации А.Л. Костюченко с соавт. (ЛИИх) [5]. Исследовали показатели, характеризующие вегетативную регуляцию: индекс стресса (ИС) и число признаков напряжённости адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави и соавт. (ЧПН) [6]; показатель минутного объёма кровотока (МОК) [7]. Интегральная оценка тяжести состояния пациентов проводилась в динамике с помощью шкал APACHE II, SAPS II, SOFA, MODS.

Для оценки динамики показателей ис-

пользовали отношения показателей до и после курса иммуностропной терапии:

$$de X = X_2/X_1;$$

где X_1 и X_2 – значения показателя до и после курса иммуностропной терапии соответственно. В исследовании использованы 447 показателей динамики состояния пациентов первой группы и 295 – контрольной группы.

Методы факторного анализа позволяют отслеживать и ранжировать силу воздействий ИТЛС на показатели состояния пациентов, отражающие различные звенья патогенеза. Для этого рассчитывали значения скрытых («латентных») факторов, влияния которых объясняют особенности организации массива изучаемых данных. Каждый фактор представляет собой совокупность патогенетических влияний и ятрогенных воздействий. Численное выражение действия фактора отражают так называемые главные компоненты (ГК). Процедура выделения ГК заключается в поиске в многомерном пространстве осей факторов, описывающих значения дисперсии изучаемых переменных. Каждый последующий фактор описывает значения остаточной дисперсии; его значимость для описания организации массива данных снижается по сравнению с предыдущим фактором.

Влияния фактора оценивали качественно – по описываемой им доле дисперсии изучаемых величин; и количественно – по величине факторных нагрузок, коэффициентов корреляции Пирсона (R) между значениями фактора и показателями состояния пациентов. Показатели со значениями $R \geq 0,7$ (сильная корреляционная связь) считали системообразующими, наиболее точно отражающими динамику состояния пациентов изучаемых групп [8]. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Расчёты выполняли с

помощью пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0».

В качестве массива данных были использованы 47 показателей динамики состояния пациентов, включавшие показатели иммунного статуса, интоксикации, вегетативной регуляции, шкал балльной оценки тяжести состояния. Соответственно, на начальном этапе факторного анализа выделены 47 ГК. Для повышения интерпретируемости факторов использовали метод вращения VARIMAX, отличающийся характеристиками координатных осей и позволяющий получать более контрастные факторные нагрузки [9]. Факторный анализ с использованием вращения VARIMAX выполнен на основании результатов начального анализа. Рассматривали факторы с учетом критерия значимости, предложенного Н.Ф. Кайзера [10], с собственными значениями (λ), большими 1,0 (таблицы 2, 3).

Результаты и обсуждение

У пациентов, в комплексном лечении которых применяли ИТЛС, выделено 13 ГК, значения λ которых превышали 1,0, а их суммарный вклад в общую дисперсию составил 84,16% (таблица 2). Это свидетельствует о том, что факторы, численно выраженные значениями ГК, детерминируют основную часть показателей динамики состояния обследованных пациентов. Доля дисперсии показателей динамики состояния снижается от 20,67% для наиболее значимой ГК-1 до 3,39% для ГК-13. Рассмотрим влияние наиболее значимых факторов, определяющих динамику показателей состояния обследованных пациентов.

Факторные нагрузки ГК-1, наиболее высоки для показателя de АКЛ, характеризующего увеличение числа лимфоцитов (рис. 1), de ИС – показателя изменения вегетативной регуляции, показателей харак-

Таблица 2

Результаты факторного анализа показателей динамики состояния пациентов, получавших ИТЛС

Компонента	Начальный анализ			Вращение VARIMAX		
	Собственное число (λ)	Доля дисперсии (%)	Суммарная доля в общей дисперсии (%)	Собственное число (λ)	Доля дисперсии (%)	Суммарная доля в общей дисперсии (%)
1	11,72	24,93	24,93	9,71	20,67	20,67
2	5,14	10,93	35,87	4,76	10,12	30,79
3	4,11	8,75	44,61	3,24	6,90	37,69
4	3,40	7,24	51,85	3,11	6,61	44,29
5	2,56	5,45	57,30	3,03	6,45	50,74
6	2,15	4,57	61,87	2,74	5,84	56,58
7	1,96	4,18	66,04	2,61	5,55	62,13
8	1,81	3,85	69,90	1,89	4,02	66,14
9	1,77	3,76	73,65	1,86	3,97	70,11
10	1,39	2,96	76,61	1,79	3,81	73,92
11	1,25	2,66	79,27	1,62	3,45	77,37
12	1,17	2,49	81,76	1,60	3,40	80,77
13	1,13	2,39	84,16	1,59	3,39	84,16
14	0,95	2,02	86,18			
15	0,91	1,93	88,11			
...						
47	$4,31 \times 10^{-5}$	$9,17 \times 10^{-4}$	100,00			

теризующих число иммунокомпетентных клеток: de abs CD3+, de abs CD4+, de abs CD8+, в том числе de abs CD16+ (числа NK-клеток), de abs CD20+. Первый фактор существенно влияет на число клеток, несущих рецепторы к ИЛ-2 (de abs CD25+), число активированных лимфоцитов (de abs CD38+), и преапоптотических клеток, экспрессирующих Fas-антиген (de abs CD95+).

Влияния второго по значимости фактора, на 10,12% определяющего изменения состояния пациентов, отражают корреляционные связи показателей со значениями ГК-2 (рис. 1). Наиболее высокие значения факторных нагрузок зарегистрированы для de МОК – показателя, характеризующего изменения тонуса вегетативной нервной системы, а также изменения показателей тяжести состояния: de Apache II, de SOFA, de SAPS II, de MODS.

Влияние третьего по значимости фак-

тора на организацию показателей пациентов составляет 6,90%. Наиболее тесно связаны с его действием изменение числа признаков напряженности адаптационных реакций (de ЧПН) и соотношение числа клеток, восприимчивых к действию ИЛ-2 к числу активированных клеток – de (CD25+/CD38+) (рис. 1).

Показатели интоксикации и фагоцитарной активности, характеризующие также неспецифические механизмы иммунного ответа: de L, de ЛИИх, de ЧФН тесно связаны с действием четвертого фактора, определяющего на 6,61% динамику состояния пациентов, получавших ИТЛС (рис. 1).

Пятый фактор определяет на 6,45% динамику состояния пациентов и связан с уровнем экспрессии на лимфоцитах CD3, CD4, CD8 антигенов (рис. 1). Суммарно рассмотренные факторы на 50,74% определяют дисперсию показателей состояния обследованных пациентов, получавших

Таблица 3

**Результаты факторного анализа показателей динамики состояния пациентов,
не получавших ИТЛС**

Компонента	Начальный анализ			Вращение VARIMAX		
	Собственное число (λ)	Доля дисперсии (%)	Суммарная доля в общей дисперсии (%)	Собственное число (λ)	Доля дисперсии (%)	Суммарная доля в общей дисперсии (%)
1	12,33	26,23	26,23	9,64	20,51	20,51
2	6,13	13,04	39,26	5,16	10,97	31,48
3	5,20	11,05	50,32	4,58	9,74	41,22
4	3,10	6,59	56,91	4,01	8,54	49,76
5	2,83	6,01	62,92	3,93	8,37	58,12
6	2,45	5,21	68,13	3,02	6,43	64,55
7	2,14	4,55	72,68	2,30	4,90	69,45
8	1,98	4,21	76,88	2,15	4,58	74,03
9	1,77	3,77	80,65	2,12	4,50	78,54
10	1,55	3,30	83,95	1,85	3,93	82,47
11	1,08	2,30	86,25	1,78	3,78	86,25
12	0,94	2,00	88,25			
13	0,31	1,72	89,96			
14	0,77	1,64	91,60			
15	0,68	1,45	93,05			
47	$2,92 \times 10^{-16}$	...	$6,21 \times 10^{-16}$			100,00

ИТЛС (таблица 2).

В результате анализа данных динамики состояния пациентов контрольной группы, не получавших ИТЛС, выделено 11 ГК со значениями $\lambda > 1,0$. Суммарная доля дисперсии показателей состояния пациентов, описываемая их действием, составила 86,25% (таблица 3).

Действие первого, наиболее значимого фактора определяет 20,51% дисперсии показателей тяжести состояния. Как и у пациентов, получавших ИТЛС, факторные нагрузки ГК-1 наиболее высоки для показателей de АКЛ и экспрессии CD антигенов на лимфоцитах (рис. 2). Однако у пациентов второй группы первый фактор слабо связан с изменением вегетативной регуляции (de ИС) и изменением числа НК-клеток (de abs CD16+).

Второй по значимости фактор описывает 10,97% дисперсии изучаемых данных (табл. 3). Он коррелирует с показателями

de L, de ЛИИос, de ЛИИх, de ЧФН. Эти показатели характеризуют интоксикацию и активность фагоцитарного звена иммунной системы.

Действие третьего фактора на 9,74% определяет организацию показателей обследованных пациентов (табл. 3). Наибольшие значения R для ГК-3 зарегистрированы с показателями активации лимфоцитов: de CD38+ и de (CD38+/CD95+), а также de ФИ.

Четвёртый фактор на 8,54% определяет организацию изучаемых данных, а значения ГК-4 коррелируют с показателями динамики тяжести состояния: de Apache II, de SOFA, de SAPS II, de MODS (рис. 2). Наиболее информативно отражают действие четвёртого фактора показатели de Apache II ($R=0,86$) и de SAPS II ($R=0,86$). Суммарно четыре первых фактора у пациентов, не получавших ИТЛС, определяют долю дисперсии показателей состояния

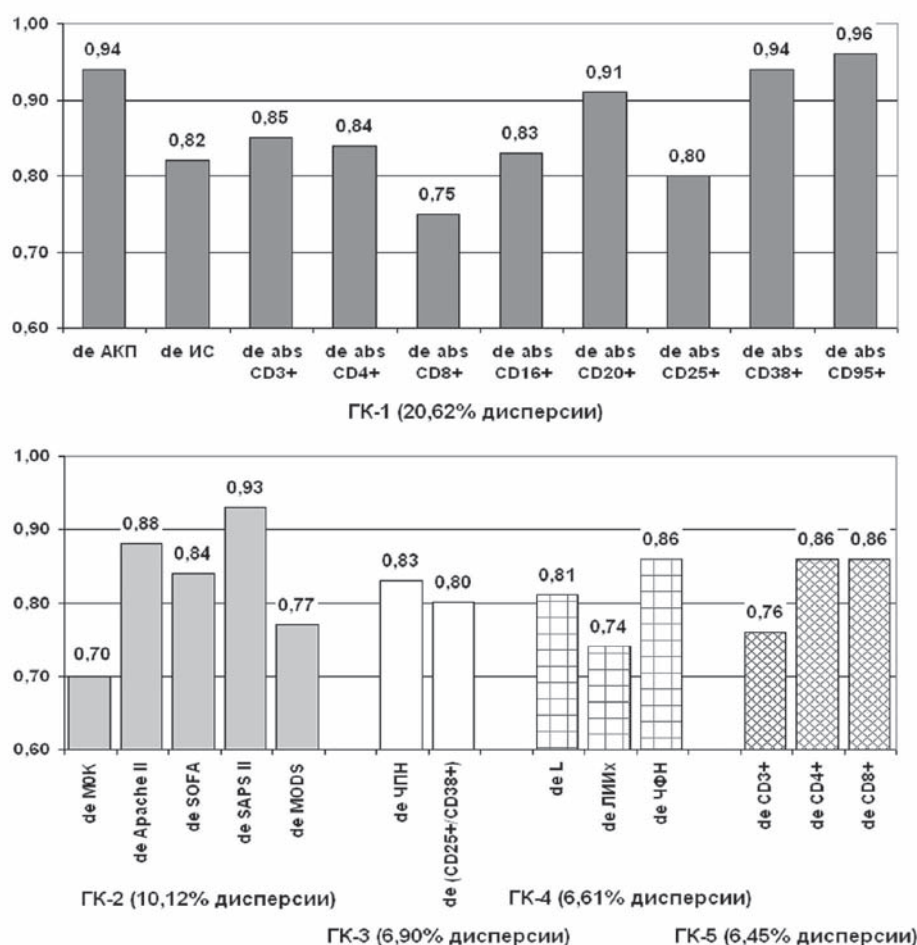


Рис. 1. Значимые факторные нагрузки ($R \geq 0,7$; $p < 0,001$) показателей динамики состояния пациентов, получавших ИТЛС

(49,76%), сопоставимую с действием пяти наиболее значимых факторов у пациентов, получавших ИТЛС (50,74%).

Изменения со стороны показателей иммунной системы опережают по выраженности изменения со стороны других показателей. Наиболее существенно динамика состояния обследованных пациентов описывается изменением количества иммунокомпетентных клеток, несущих различные CD-антигены, вне зависимости от применения ИТЛС в комплексной терапии. Это подтверждает высокую информативность показателей иммунного статуса для мониторинга состояния обследованных пациентов.

Результаты свидетельствуют, что назначение ИТЛС влияет на число факторов,

определяющих структуру показателей динамики состояния пациентов. В то же время, имеются существенные различия между особенностями влияния традиционной комплексной терапии и комплексного лечения с применением ИТЛС на показатели тяжести состояния. К значимым показателям динамики состояния, связанным с применением ИТЛС, относятся показатели состояния по шкалам Apache II, SOFA, SAPS II, MODS. У пациентов второй группы показатели динамики тяжести состояния коррелируют с менее значимой ГК-4.

Показатели вегетативной регуляции (de ИС) и напряжённости адаптационных реакций (de ЧПН) более информативно отражают динамику состояния пациентов первой группы. Напротив, эти показатели

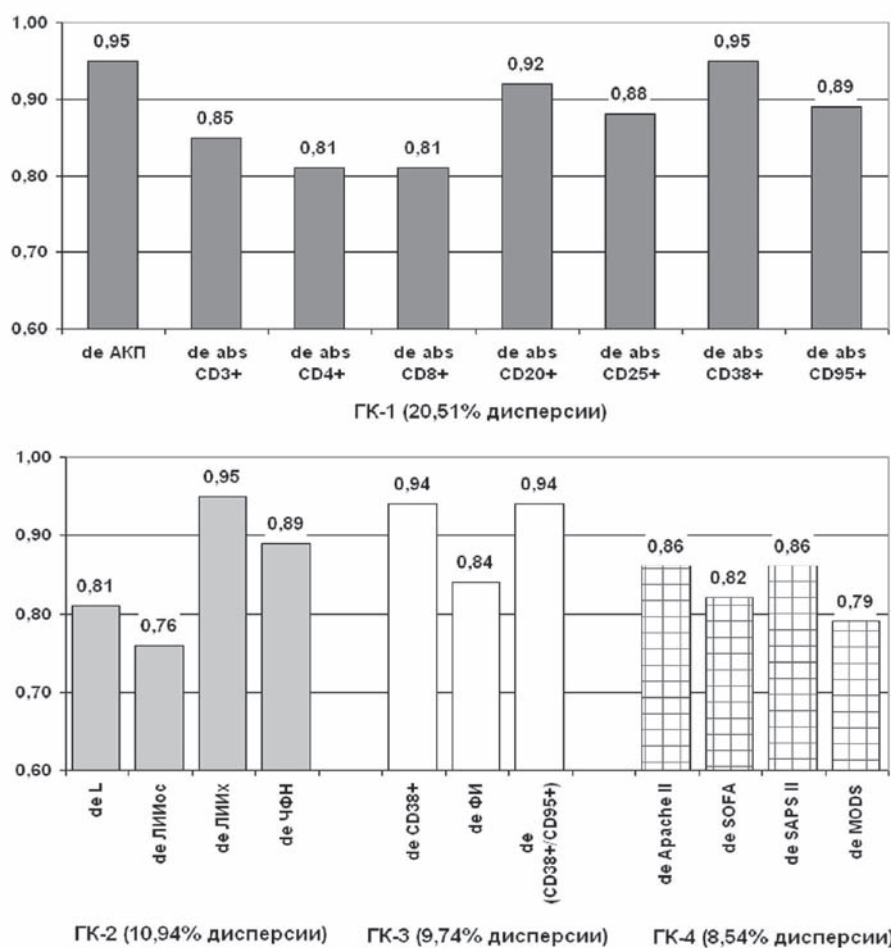


Рис. 2. Значимые факторные нагрузки ($R \geq 0,7$; $p < 0,001$) показателей динамики состояния пациентов, не получавших ИТЛС

неинформативны у пациентов, не получавших ИТЛС.

Показатели интоксикации у пациентов, получавших ИТЛС, связаны с действием менее значимых факторов, определяющих структуру данных динамики состояния пациентов. У этой группы пациентов уровни экспрессии CD3, CD4, CD8 антигенов связаны с действием наиболее значимых факторов, определяющих практически половину дисперсии изучаемых показателей.

Заключение

Таким образом, структура показателей динамики состояния пациентов с ургентной хирургической патологией зависит от включения в комплексную терапию ИТЛС.

Показатели иммунной системы тесно связаны с действием факторов, определяющих динамику состояния пациентов, и опережают по информативности показатели шкал тяжести состояния и интоксикации. Результаты факторного анализа позволяют выбирать наиболее информативные (системообразующие) показатели для мониторинга состояния пациентов в зависимости от методов комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / под ред. Ю.Б. Белоусова. – М.: ООО «Изд-во о-ва клин. исследователей», 2000. – 579 с.
2. Мохов, О. И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований / О. И. Мохов // Качественная клин.

практика. – 2001. – № 2. – С. 19-25.

3. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Клин. медицина. – 1996. – №8. – С. 7-12.

4. Хаитов, Р. М. Механизм действия и клиническое применение иммуномодуляторов / Р.М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Аллергия, астма и клин. иммунология. – 2003. – №8. – С. 43–49.

5. Костюченко, А.Л. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса / А. Л. Костюченко, А. Н. Бельских, А. Н. Тулупов. – СПб.: Фолиант, 2000. – 448 с.

6. Гаркави, Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. – Ростов н/Д: Феникс, 1990. – 223 с.

7. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 624 с.

8. Ивантер, Э. В. Основы биометрии: Введение в

статистический анализ биологических явлений и процессов: учебное пособие / Э. В. Ивантер, А. В. Коросов. – Петрозаводск: изд-во Петрозавод. гос. ун-та., 1992. – 168 с.

9. Kaiser, H. F. The Varimax criterion for analytic rotation in factor analysis / H. F. Kaiser // Psychometrika. – 1958. – N 23. – P. 187-200.

10. Kaiser, H. F. The application of electronic computers to factor analysis / H. F. Kaiser // Educational and Psychological Measurement. – 1960. – N 20. – P. 141-151.

Адрес для корреспонденции

660069, Российская Федерация,
г. Красноярск, ул. Московская д. 5 а, кв. 6,
тел. моб.: +7 960 758-40-98,
e-mail: mssgbox@mail.ru,
Сарап П.В.

Поступила 11.08.2010 г.