

© Коллектив авторов, 2012
УДК 617-083.98:615.37

П. В. Сарап¹, Ю. С. Винник², А. А. Останин³

ВЛИЯНИЕ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРУ СИСТЕМООБРАЗУЮЩИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ МБУЗ «ГКБ № 6 им. Н. С. Карповича» (главврач — А. Б. Коган), г. Красноярск;

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (ректор — проф. И. П. Артюхов); ³ Научно-исследовательский институт клинической иммунологии СО РАМН (дир. — академик РАМН В. А. Козлов), г. Новосибирск

Ключевые слова: *ургентная хирургия, иммунокоррекция, факторный анализ.*

Введение. Состояние иммунной системы у пациентов с ургентной хирургической патологией влияет на характер течения послеоперационного периода, исход заболевания и сроки выздоровления [5]. Вторичные иммунодефициты у этой категории пациентов включают дефекты клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунной системы и протекают с нарушениями внутриклеточного обмена [5, 6]. Поэтому в составе комплексного лечения целесообразно применять различные типы иммуномодуляторов лекарственных средств (ИТЛС): иммунокорректоры, иммуномодуляторы, препараты иммуноглобулинов и антиоксиданты [4].

Рациональное решение поиска критериев оценки тяжести состояния и эффективности

иммуномодулирующей терапии предлагает современный системный анализ. Согласно его положениям, формирование взаимосвязей внутри систем происходит при участии внешних факторов [8]. Показатели, наиболее сильно коррелирующие с действием значимых факторов, можно считать системообразующими [1], наиболее точно определяющими состояние пациента и оптимальными для мониторинга.

Цель исследования — выделить системообразующие показатели тяжести состояния и интоксикации у пациентов с ургентной хирургической патологией в зависимости от применения ИТЛС.

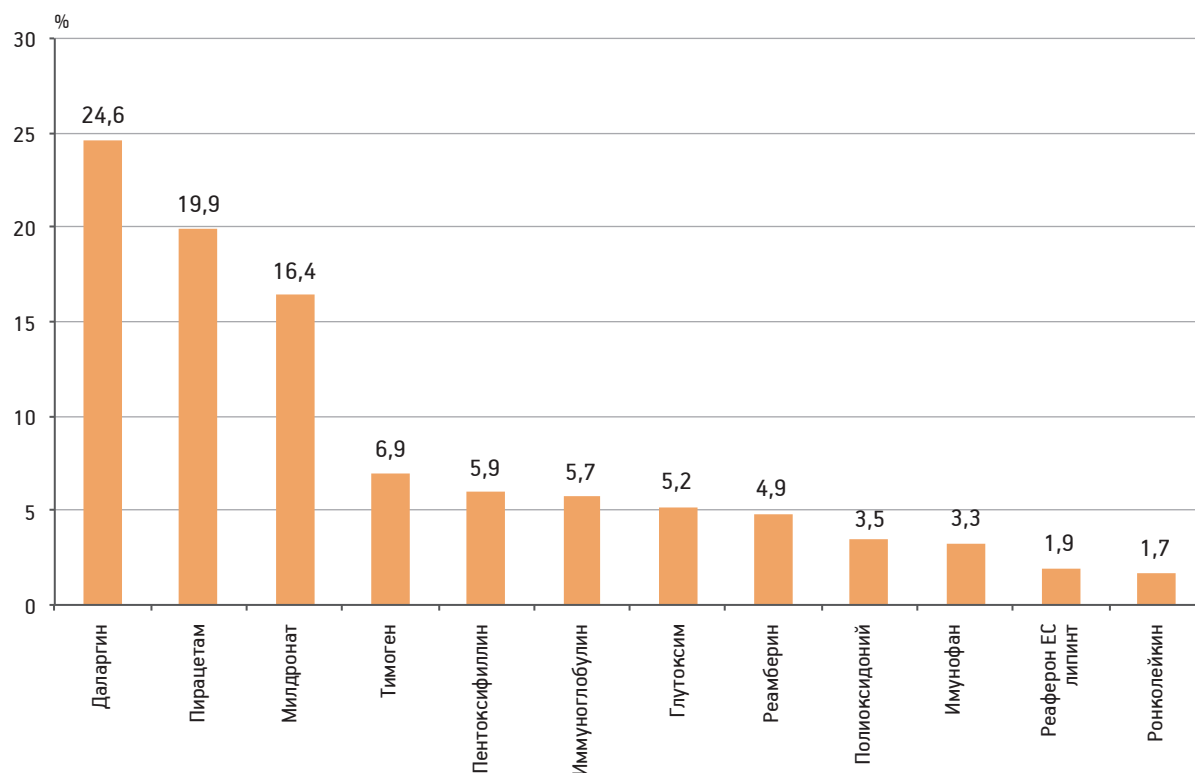
Материал и методы. Обследованы 442 пациента с ургентной патологией органов брюшной полости. Все пациенты были оперированы в течение 1-х суток с момента госпитализации. Оперативное лечение включало

Таблица 1

Основные характеристики групп пациентов

Показатель	1-я группа (ИТЛС)	2-я группа (контроль)	Достоверность различий, р
Число пациентов	276	166	—
Возраст, лет (M±m)	41,23±0,96	41,21±1,21	0,93
Половой состав (мужчин/женщин)	151/125	101/65	0,10
Перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	101 (36,59%)	61 (36,75%)	0,97
Проникающие ранения с повреждениями органов брюшной полости	42 (15,22%)	31 (18,67%)	0,35
Панкреонекрозы инфицированные	28 (10,14%)	17 (10,24%)	0,97
Острая спаечная кишечная непроходимость	43 (15,58%)	27 (16,27%)	0,85
Острый аппендицит, деструктивные формы	22 (7,97%)	9 (5,42%)	0,31
Другие острые воспалительные процессы брюшной полости	61 (22,10%)	43 (25,90%)	0,36
Перитонит и абдоминальный сепсис	182 (65,94%)	110 (66,27%)	0,94

Примечание. Процентные показатели рассчитаны относительно численности групп.



Препараты, использованные для иммунотропной терапии и частота их применения у больных (%).

лапаротомии, 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 проводили программированные релапаротомии. Все пациенты получали инфузионную, детоксикационную и антибактериальную терапию в объеме, адекватном тяжести состояния. 276 пациентов получали в составе комплексного лечения ИТЛС (1-я группа), контрольная (2-я) группа состояла из 166 человек (табл. 1). Выбор варианта комплексного лечения и распределение пациентов по группам осуществляли методом простой рандомизации; метод адаптивной рандомизации применяли после 250-го больного [3]. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

Иммунотропную терапию проводили со 2-х суток пребывания пациентов в стационаре с учетом результатов исследования иммунного статуса. Использовали иммуномодуляторы: имунофан, тимоген, интерлейкин-2 (ронколейкин), полиоксидоний, интерферон α -2 (реаферон ЕС липинт) [4]; антиоксиданты: глутоксим, мельдоний (милдронат), реамберин, даларгин, пирацетам, пентоксифиллин, а также препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения. Препараты назначали как отдельно, так и в различных сочетаниях с учетом преобладающих нарушений иммунного статуса. Продолжительность курса иммунотропной терапии составляла 5–7 дней. При необходимости после обследования в динамике повторно назначали ИТЛС. Всего у 276 пациентов провели 431 курс иммунотропной терапии. 163 курса иммунотропной терапии (37,8%) включали применение одного препарата, 170 (39,4%) — 2, 71 (16,5%) — 3 ИТЛС, 27 (6,3%) — 4 (рисунок).

Пациенты обследованы в течение 1–2-, 5–7-, 10–12-х суток послеоперационного периода. Учитывали количество лейкоцитов (Л), абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ); показатели лейкоцитарных индексов интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу (ЛИИКк), В. К. Островскому (ЛИИОс) и С. Ф. Химич в модификации А. Л. Костюченко и соавт. (ЛИИХ) [2]. Интегральную оценку тяжести состояния пациентов осуществляли в динамике с помощью шкал APACHE II, SAPS II, SOFA, MODS.

Рассчитывали среднее арифметическое значение величин (M) и их стандартную ошибку (m). Различия показателей в группах проверяли с помощью U -критерия Вилкоксона—Манна—Уитни. В качестве массива данных для факторного анализа использовали 41 показатель состояния пациентов, в том числе: показатели иммунного статуса, интоксикации, вегетативной регуляции, шкал балльной оценки тяжести состояния. Использовали метод вращения VARIMAX, позволяющий получать более контрастные факторные нагрузки [7]. Рассматривали факторы с собственными значениями $\lambda > 1,0$ [7]. Влияния факторов оценивали качественно (по описываемой им доле дисперсии изучаемых величин) и количественно — по величине факторных нагрузок, коэффициентов корреляции Пирсона (R) между значениями главных компонент факторов (ГК) и показателями состояния пациентов. Системообразующими считали показатели при $R \geq 0,7$ [1]. Использовали пакет статистических программ «Statistica for Windows 6.0».

Результаты и обсуждение. Результаты сравнительного анализа показывают, что на фоне комплексного лечения значения показате-

Таблица 2

Показатели состояния пациентов в зависимости от применения ИТЛС (М±m)

Показатель	1-я группа (ИТЛС)			2-я группа (контроль)		
	Сроки обследования			Сроки обследования		
	1–2-е сутки, n=276	5–7-е сутки, n=276	10–12-е сутки, n=111	1–2-е сутки, n=166	5–7-е сутки, n=145	10–12-е сутки, n=48
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10±0,29	9,15±0,27; $p_1<0,01$	9,05±0,47; $p_1<0,01$	10,72±0,44	9,55±0,46; $p_4<0,001$	8,32±0,70; $p_4<0,05$
ЛИИкк	4,12±0,27	3,30±0,35; $p_1<0,001$	3,24±0,58; $p_1<0,001$	4,58±0,52	3,82±0,48; $p_4<0,05$	3,56±0,73
ЛИИос	3,95±0,13	3,60±0,24; $p_1<0,001$	3,55±0,39; $p_1<0,001$	4,58±0,37	3,66±0,30; $p_4<0,001$	3,24±0,40; $p_4<0,05$
ЛИИх	4,23±0,26	3,71±0,31; $p_1<0,001$	4,74±1,19; $p_1<0,001$	5,74±0,82	4,25±0,60; $p_4<0,001$	2,99±0,68; $p_4<0,01$
АКЛ, в 1 мкл	1453,60±45,30	1597,33±45,54; $p_1<0,05$	1659,66±61,99; $p_1<0,01$	1384,12±52,92	1492,41±71,28; $p_2=0,07$	1352,50±127,91; $p_3<0,05$
Apache II	12,48±0,37	8,93±0,36; $p_1<0,001$	8,54±0,63; $p_1<0,001$	12,09±0,39	9,17±0,48; $p_4<0,001$	11,00±1,22; $p_3<0,05$
SOFA	3,43±0,09	1,86±0,11; $p_1<0,001$	1,76±0,19; $p_1<0,001$	3,53±0,10	1,91±0,13; $p_4<0,001$	2,58±0,37; $p_3<0,05$; $p_4<0,01$; $p_5=0,07$
SAPS II	33,49±0,73	28,40±0,67; $p_1<0,001$	28,46±1,12; $p_1<0,001$	31,97±0,71	25,90±0,82; $p_2<0,05$; $p_4<0,001$	29,50±1,87; $p_5=0,06$
MODS	3,36±0,08	1,85±0,10; $p_1<0,001$	1,73±0,17; $p_1<0,001$	3,46±0,09	1,77±0,12; $p_4<0,001$	2,38±0,37; $p_3=0,08$; $p_4<0,01$

Примечание. p_1 – p_5 — уровень достоверности различий показателей на момент 1-, 2-, 3-го обследований пациентов, получавших ИТЛС, и 1-, 2-го обследований пациентов, получавших стандартную комплексную терапию соответственно.

лей интоксикации снижаются у пациентов обеих групп (табл. 2).

Наиболее чувствительными к включению ИТЛС в комплексное лечение оказались шкалы Apache II и SOFA (см. табл. 2), для значений шкалы MODS выявлена тенденция к достоверности различий. У пациентов, получавших ИТЛС, значение АКЛ возросло к моменту 2-го и 3-го осмотра (см. табл. 2). В группе пациентов со стандартной терапией при 2-м обследовании отмечена только тенденция ($p<0,1$) к различию показателей АКЛ у обследованных групп пациентов, а при 3-м обследовании показатель АКЛ был ниже, чем в 1-й группе (см. табл. 2).

Результаты корреляционного анализа показали сходство основных системообразующих показателей, определяющих состояние пациентов (табл. 3).

Исходно к моменту 1-го обследования (1–2-е сутки), наиболее тесно связаны с действием первого, наиболее значимого фактора, показатели АКЛ. Уровень лейкоцитов, связанный с неспецифическими механизмами иммунной системы, ассоциирован с действием второго, менее значимого фактора ($\lambda=5,61$, доля дисперсии — 13,35%). С действием третьего по значимости фактора (см.

табл. 3) связаны показатели тяжести состояния ($\lambda=3,29$, доля дисперсии — 7,83%).

К моменту 2-го обследования (2–7-е сутки) у пациентов обеих групп с действием первого фактора был связан показатель АКЛ (см. табл. 3). У пациентов, не получавших ИТЛС, с действием второго фактора связаны показатели интоксикации: Л, ЛИИос, ЛИИх. С действием третьего фактора ассоциированы значения показателей тяжести состояния. Включение в комплексное лечение ИТЛС привело к изменению факторной организации данных состояния пациентов: показатели тяжести состояния коррелируют со вторым по значимости фактором ($\lambda=5,54$, доля дисперсии — 13,18%), а уровень Л — с третьим фактором ($\lambda=3,21$, доля дисперсии — 7,64%).

К моменту 3-го обследования у пациентов, не получавших ИТЛС, с действием первого фактора ассоциирован показатель Л (см. табл. 3). Показатели тяжести состояния связаны с действием второго фактора. Показатели интоксикации: ЛИИос и ЛИИх коррелируют с ГК третьего по значимости фактора. У пациентов, получавших ИТЛС, к моменту 3-го обследования с ГК первого фактора связаны: Л, показатели интегральных шкал тяжести состояния. С действием второго

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа показателей (R) в зависимости от методов комплексного лечения

Показатель	Сроки исследования				
	1–2-е сутки	5–7-е сутки		10–12-е сутки	
	Обе группы, n=442	1-я группа (ИТЛС), n=276	2-я группа (контроль), n=145	1-я группа (ИТЛС), n=111	2-я группа (контроль), n=48
Л	0,72 (2)	0,88 (3)	0,85 (2)	–0,78 (1)	0,80 (1)
ЛИИкк	–	–	–	–0,82 (1)	–
ЛИИос	–	–	0,78 (2)	–0,88 (1)	–0,76 (3)
ЛИИх	–	–	0,91 (2)	–0,89 (1)	–0,92 (3)
АКЛ	0,95 (1)	0,91 (1)	0,96 (1)	0,97 (2)	0,98 (1)
Apache II	0,79 (3)	0,84 (2)	0,71 (3)	–0,88 (1)	–0,93 (2)
SOFA	0,85 (3)	0,87 (2)	0,95 (3)	–0,82 (1)	–0,92 (2)
SAPS II	0,76 (3)	0,87 (2)	–	–0,86 (1)	–0,92 (2)
MODS	0,83 (3)	0,88 (2)	0,95 (3)	–0,77 (1)	–0,94 (2)
Фактор первый:					
λ, доля дисперсии	13,18 (31,38%)	14,43 (34,37%)	13,84 (32,94%)	17,52 (41,72%)	13,33 (31,73%)
Фактор второй:					
λ, доля дисперсии	5,61 (13,35%)	5,54 (13,18%)	7,31 (17,41%)	7,64 (18,19%)	7,38 (17,58%)
Фактор третий:					
λ, доля дисперсии	3,29 (7,83%)	3,21 (7,64%)	4,90 (11,66%)	2,49 (5,92%)	6,97 (16,60%)

Примечание. В таблице приведены значимые значения факторных нагрузок — коэффициентов корреляции Пирсона (R), системообразующих показателей ($R \geq 0,7$) состояния пациентов. R со значениями первого фактора (1), со значениями второго фактора (2), со значениями третьего фактора (3); λ — собственные значения факторов.

фактора ассоциированы показатели АКЛ. Значимых корреляционных связей исследованных показателей с ГК третьего фактора не выявлено.

Свидетельством сходного реагирования показателей на действие факторов являются одинаковые знаки факторных нагрузок (R). У пациентов 1-й группы к моменту 3-го обследования значения R первого фактора однонаправлены для ЛИИ и шкал APACHE II, SAPS II, SOFA, MODS. По нашим данным, ЛИИх превосходит по информативности оценки действия факторов как родственные показатели (Л, ЛИИкк, ЛИИос), так и шкалы тяжести (см. табл. 3).

Динамика факторной структуры изучаемых данных и факторных нагрузок (R) показателей состояния обследованных пациентов свидетельствует об изменениях функциональных нагрузок на различные звенья гомеостаза. У пациентов, не получавших ИТЛС, в динамике факторная организация изученных данных отличается преимущественной функциональной нагрузкой на показатели, характеризующие количество лимфоцитов общей популяции. Эта особенность сохраняется с момента 1-го обследования на протяжении 10–12-х суток с момента госпитализации.

В целом, к моменту 3-го обследования доля дисперсии, определяемой значимыми факторами ($\lambda > 1,0$), существенно возрастает, достигая 98%. Это демонстрирует возрастание функциональной напряженности механизмов регуляции гомеостаза, представленных изучаемыми показателями. Применение ИТЛС в динамике изменяет организацию изучаемых данных, отражающих состояние пациентов. К моменту 2-го обследования показатели тяжести состояния приобретают большую значимость. К моменту 3-го обследования наибольшую информативность для оценки состояния пациентов приобретают показатели интоксикации, снижение которых наблюдается уже к 5–7-м суткам с момента госпитализации.

Выводы. 1. Включение иммуотропных препаратов в комплексное лечение сопровождается снижением значений показателей интоксикации и тяжести состояния пациентов.

2. Исследованные показатели информативно отражают реакцию организма пациентов на воздействия патогенетических факторов.

3. Рассмотрение действия иммуотропных препаратов с позиций фундаментальных знаний

об организации сложных биологических систем позволяет оценивать функциональную нагрузку на составляющие реакций гомеостаза, выделять ключевые показатели для мониторинга состояния, оценки эффективности терапевтических воздействий и оптимизации иммуотропной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кологривова Е. Н., Кухарев Я. В., Шишкин Д. А. и др. Анализ корреляционных связей показателей иммунограммы и адаптационного индекса у больных раком различной локализации и здоровых доноров // Сибирск. онкол. журн.—2005.— № 2.—С. 30–33.
2. Костюченко А. Л., Бельских А. Н., Тулупов А. Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса.— СПб.: Фолиант, 2000.—С. 25–50.
3. Мохов О. И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клин. практика.—2001.— № 2.—С. 19–25.
4. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клин. мед.—1996.— № 8.—С. 7–12.
5. Buttenschoen K., Fathimani K., Buttenschoen D. C. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection // Curr. Opin. Infect. Dis.—2010.— № 3.—P. 259–267.
6. Esposito S. Immune system and surgical site infection // J. Chemother.—2001.— № 1.—P. 12–16.
7. Kaiser H. F. The Varimax criterion for analytic rotation in factor analysis // Psychometrika.—1958.—N.23.—P. 187–200.
8. Zhang X., Fu M., Xiao J., Hu G. Self-organization of chaos synchronization and pattern formation in coupled chaotic oscillators // Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys.—2006.— № 7.—P. 1520–1522.

Поступила в редакцию 13.06.2011 г.

P. V. Sarap, Yu. S. Vinnik, A. A. Ostanin

EFFECTS OF IMMUNOTROPIC THERAPY ON THE STRUCTURE OF SYSTEM-FORMING INDICES IN PATIENTS WITH URGENT SURGICAL PATHOLOGY

An investigation of system-forming indices of severity of the state and intoxication in 276 patients with urgent surgical pathology depending on using immunotropic medicines has revealed differences in the significance of factors of system-forming indices and functional load on the inflammation mechanisms depending on the inclusion of immunotropic medicines in the complex treatment.