

На правах рукописи

Скрипай Лариса Александровна

**КОМПЛЕКСНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ИММУННОЙ ПЛАЗМЫ ПРИ СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научный руководитель:

Вильянинов Владимир Николаевич кандидат медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

- Баховадинов Бурхонидин Баховадинович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессора Б.В. Афанасьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

- Буланов Андрей Юльевич - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского департамента здравоохранения города Москвы»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.074.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научноисследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медикобиологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) по адресу: 191024, г. СанктПетербург, улица 2-я Советская, д. 16

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института и на сайте ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (www.bloodscience.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Татьяна Валентиновна Глазанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. выработка и освобождение эндотоксина сначала в матрикс биопленок, только потом – в межклеточное пространство; 3. выживаемость в присутствии антибиотиков; 4. интенсивный обмен генетической информацией (Тец В. В., 2002).

В военное время проблема обеспечения войск гемотрансфузионными средствами рассматривается как социально значимая, государственная задача (Ерьюхин, И.А., 2002). 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% (Калеко С.П., 1992). Инфекционные осложнения ран, заболеваний, включая состояния генерализации инфекции и сепсиса, составляли до 40% нуждающихся в гемотрансфузионной терапии во время войны в Демократической республике Афганистан (Калеко С.П., 1992). В современных хирургических стационарах инфекционные осложнения после оперативных вмешательств являются причиной сепсиса и сопровождаются летальностью от 30 до 60%, а при септическом шоке – 80% (Белобородов В.Б., 1997; Белобородов В.Б., 2000).

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 (Angus D. S., 2001). 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 (Taur Y., 2012).

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 (Чечеткин А.В., 2008). Иммунные препараты целенаправленного действия способны уменьшить токсическое воздействие определенного возбудителя на организм пациента, подавляя рост данного штамма (Rhodes A., 2017; Singer M., 2017).

Улучшить результаты лечения сепсиса возможно путем применения индивидуального подбора плазмы с антибактериальным действием против вида возбудителя, высеянного от пациента (Вильянинов В.Н., 2018).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время проблема лечения сепсиса остается актуальной. Направления исследований включают изучение лекарственных средств, обладающих иммунокорректирующим действием. Изучаются антибактериальные лекарственные средства (кларитромицин) с иммуномодулирующим действием (Дмитриева Н. В., 2018); дефензины (Будихина А С., 2008), иммуноглобулины (Мальцев Д.В., 2015). Проходят преклинические и клинические испытания препараты: направленные на защиту и восстановление эпителиальных барьеров (интерлейкин-22, интерлейкин-11); защищающие сосудистый эпителий (рекомбинантный человеческий тромбомодулин); влияющие на сепсис-индуцированную иммуносупрессию (интерлейкин-7, интерлейкин-15); потенциально эффективные в качестве иммунотерапии сепсиса (мезенхимальные стволовые клетки, вакцина против бактериального липополисахарида) (Angus D., 2015). Терапия сепсиса должна включать в себя индивидуализированную иммуномодулирующую терапию (Гельфанд Б. Р., 2017).

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 пациентам 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 pneumoniae*, *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 иммунной плазмы направленного действия в протоколы комплексного лечения пациентов с сепсисом приводит к уменьшению потребностей трансфузий других компонентов крови.

Разработан метод получения и клинического применения иммунной плазмы направленного действия на основе выявления антибактериального действия донорской плазмы. Созданы алгоритмы получения иммунной плазмы 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 иммунной плазмы для конкретного пациента. В работе показано преимущество применения иммунной плазмы по сравнению со СЗП для лечения пациентов с септическими состояниями. Отмечалось улучшение выживаемости больных при раннем назначении иммунной плазмы. Показана значимость изменения С-реактивного белка (СРБ) после трансфузий иммунной плазмы 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 иммунной плазмы и длительностью лечения пациентов. Оценена прогностическая значимость количества различных видов микроорганизмов, высеянных из раневого отделяемого больных при бактериологических исследованиях при лечении пациентов. Внедрение в практику алгоритма получения иммунной плазмы направленного действия на микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae*, *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 иммунной плазмой 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 иммунной плазмой 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 иммунной плазмы по индивидуальному подбору позволяет значительно уменьшить потребность в трансфузиях СЗП септическим пациентам.

4. Предложенный алгоритм индивидуального подбора иммунной плазмы 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 иммунной плазмы 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 иммунную плазму, индивидуально подобранную для конкретного возбудителя, выделенного от данного больного. Объемы выданной иммунной плазмы 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).

Публикации: По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ и 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора в исследование

Автором разработан механизм взаимодействия врачей лечебного профиля, клиничко-лабораторной диагностики и службы крови по выявлению возбудителя заболевания, скринингу донорской плазмы, оперативному проведению индивидуального подбора иммунной плазмы 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 иммунной плазмы при лечении пациентов с септическими осложнениями; создан банк плазмы направленного действия к микроорганизмам: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* в экспедиционном отделе Центра (крови и тканей); проанализировано влияние трансфузий иммунной плазмы 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В данном исследовании использовались методы и материалы, представленные в таблице 1.

Таблица 1 – 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
3.	Бактериологический метод исследования	Оценка чувствительности микроорганизмов к образцам донорской плазмы
4.	Метод контрольной группы	Истории болезней
5.	Лабораторные методы	Кровь, раневое отделяемое, мокрота
6.	Статистические методы	Динамика температуры тела и лабораторных анализов септических пациентов

Метод ретроспективного и проспективного анализа включал исследования учетных и отчетных документов Центра (крови и тканей) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова за период с 2017 по 2020 год.

Производственный метод позволял заготовить донорскую плазму, отвечающую требованиям системы безопасности согласно Постановлению Правительства Российской Федерации № 797 от 22.06.2019.

При помощи бактериологического метода исследования оценивали чувствительность микроорганизмов к образцам донорской плазмы по литической активности. При бактериологических посевах септических больных определяли наличие микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*. Каждая культура высевалась на поверхность питательной среды в стандартные чашки Петри. 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, классическим методом: от «-» – нет литической активности до «++++» – прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста.

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.

Титр антибактериальной активности донорской плазмы определяли методом серийных разведений от 1:2 до 1:512. 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 pneumoniae* – 1:128 и выше; *Proteus vulgaris* – 1:128 и выше.

В соответствии с целями и задачами исследования, был создан протокол исследования, в котором, по архивным историям болезней, определены две группы пациентов: больные 1-й-группы получали переливание иммунной плазмы (ИП) по индивидуальному подбору – 40 человек, больные 2-ой группы (контрольной) получали трансфузии СЗП – 40 человек. В лечении использовались стандартные схемы антибактериальной терапии. Были сопоставлены результаты лечения пациентов первой и второй (контрольной) группы.

При лабораторном методе анализировали изменения количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, моноцитов, лимфоцитов, уровня гемоглобина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ),

прокальцитонина (ПКТ), показателей гемостаза, спонтанной миграции лейкоцитов, общего белка, альбумина, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и результатов бактериологических исследований пациентов (раневого отделяемого, мокроты и крови).

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 перцентилей. 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 $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. 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 2.

Таблица 2 – 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)

Продолжение таблицы 2

Положительные результаты бактериологических посевов, n(%)	40 (100)	40 (100)
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 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 3.

Таблица 3 – 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)
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)

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 4.

Таблица 4 – 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.

Лечение пациентов было комплексным. Отмечалась стойкая резистентность микроорганизмов, высеянных при бактериологических анализах, к подобранным антибактериальным препаратам. Результаты лечения септических пациентов явились основанием для расширения поиска средств на основе применения методов иммунотерапии, направленных на восстановление.

Объем переливания ИП возрастает с 33,9 л (1%) в 2017 году до 98,5 л (5%) в 2020 году; объем переливания СЗП для лечения пациентов падает с 2294,5 л (8%) в 2017-2019 гг. до 1981,53 л (5,2%) в 2020 году.

У всех пациентов температура до и после первого переливания значимо ($p=0,26$) не отличалась как в группах, так и между группами. Вместе с тем, в течение первых суток в 1-ой группе температура снижалась на $0,4^{\circ}\text{C}$, в течение вторых суток – на $0,22^{\circ}\text{C}$. Во 2-ой группе отмечалось повышение температуры тела на $0,32^{\circ}\text{C}$ после первого переливания и снижение температуры тела пациента на $0,04^{\circ}\text{C}$ 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. 1) и общему количеству перелитой плазмы ($p=0,004$) (рис. 2).

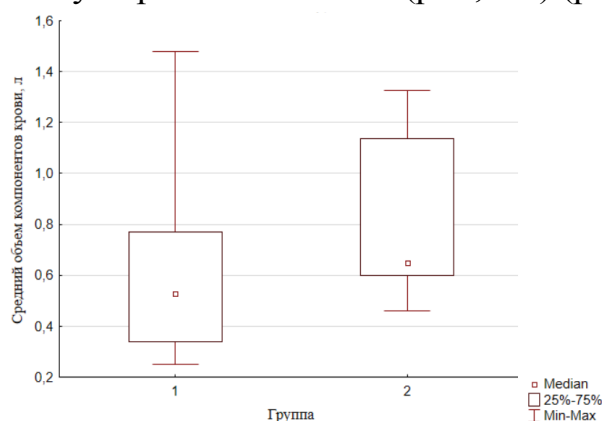


Рисунок 1 – Средние объемы переливаемых компонентов.

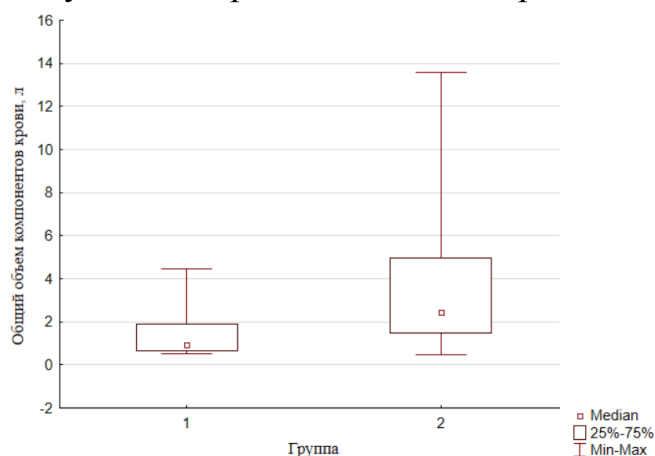


Рисунок 2 – Общий объем переливаемых компонентов.

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. 3).

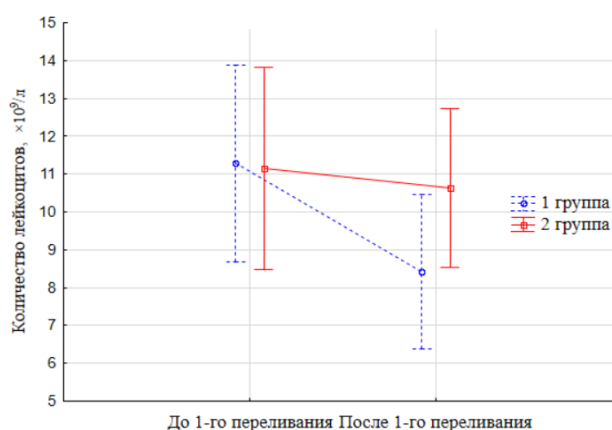


Рисунок 3 – Показатели количества лейкоцитов после 1-го переливания компонентов крови.

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 4).

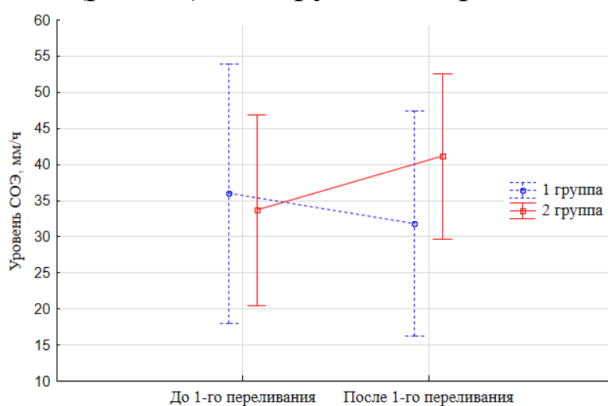


Рисунок 4 – Уровень СОЭ после переливания компонентов крови.

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

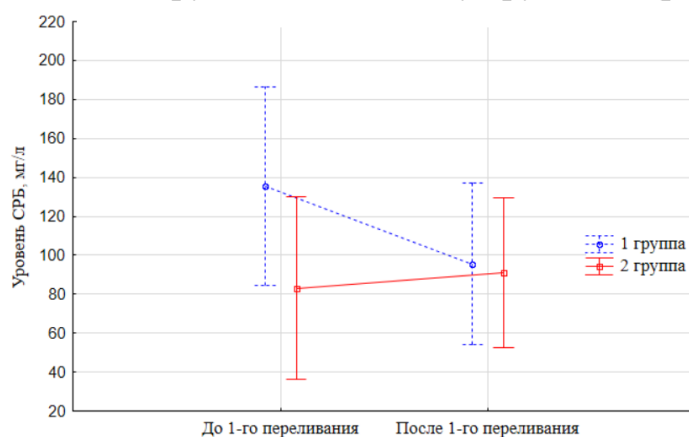


Рисунок 5 – Динамика уровня СРБ после переливания гемокомпонентов.

Уровень ПКТ после переливания дозы ИП снижался в течение суток (в среднем на 13,49 нг/мл), при переливании СЗП такой динамики не было.

Значимых различий ($p=0,76$) между группами не выявлено. Показатели общего белка до и после переливания компонентов крови значимо ($p=0,01$) различались. Межгрупповые отличия при этом отсутствовали ($p=0,72$). Проводился анализ корреляций количества тромбоцитов периферической крови с другими показателями исследования. Данные по результатам представлены в таблице 5.

Таблица 5 – 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 ($p=0,041$)	—

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. 6).

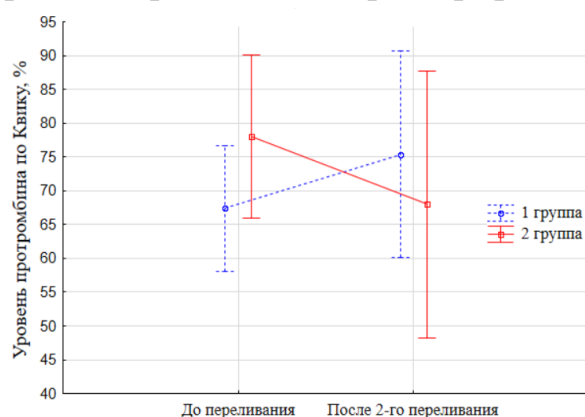


Рис. 6. Уровень протромбина по Квику после переливания компонентов крови у больных обеих групп.

Динамика количества микроорганизмов, высеянных из раны, после переливания компонентов крови в обеих группах была значимой ($p=0,023$ и $p=0,03$ соответственно) (рис.7).

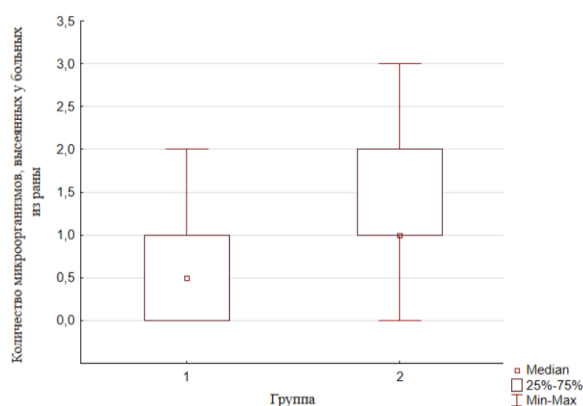


Рисунок 7 – Количество микроорганизмов, высеянных у больных из раны после переливания компонентов крови.

В обеих группах при лечении заболеваний использовались массивные дозы антибиотиков, проводился их подбор на чувствительность к определенным микроорганизмам; применялись хирургические методы лечения (аутодерматоластика). 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.

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 центра клинической лабораторной диагностики и Центра (крови и тканей) при поступлении септического пациента.

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.

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 pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* – на основе бактериологического метода позволяет оказывать непосредственное влияние на конкретный штамм возбудителя заболевания. Перелито 98,5 литров иммунной плазмы по индивидуальному подбору для септических пациентов.
3. Применение иммунной плазмы по индивидуальному подбору 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 лейкоцитоза 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бельгесов, Н.В. Проблема цитомегаловирусной инфекции в военной медицине / Н.В. Бельгесов, В.Н. Вильянинов, Л.А. Скрипай [и др.] // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Инновации в медицинской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии-2017» (Санкт-Петербург, 2017 года), сборник тезисов, СПб. – 2017. – С. 116 – 117.
2. Ващенко, В.И. Первый опыт применения фракционирования донорской крови бесцентрифужным методом при использовании системы PLASMAXPRESS / В.И. Ващенко, В.Н. Вильянинов, Л.А. Скрипай // Трансфузиология. – 2018. – №12 (18). – С. 5 – 7.
3. Вильянинов, В.Н. Особенности применения лазерного анализатора крови в Центре (крови и тканей) в качестве метода контроля содержания остаточных клеток в донорских компонентах крови / В.Н. Вильянинов, В.И. Ващенко, Л.А. Скрипай [и др.] // Трансфузиология. – 2019. – № 2. – С. 14 – 15.
4. Вильянинов, В. Н. Инфекционная безопасность гемотрансфузионной терапии / В. Н. Вильянинов, С.П. Калеко, Л.А. Скрипай [и др.] // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Инновации в медицинской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии-2017» (Санкт-Петербург, 2017 года), сборник тезисов, СПб. – 2017. – С. 117 – 118.
5. Вильянинов, В.Н. Обеспечение инфекционной безопасности при заготовке компонентов донорской крови / В.Н. Вильянинов, С.П. Калеко, Л.А. Скрипай [и др.] // Вестник гематологии. – 2018. – № 4 (14). – С. 21 – 22.
6. Вильянинов, В.Н. Индивидуальный подбор свежезамороженной плазмы для септических больных / В.Н. Вильянинов, Л.А. Скрипай [и др.] // Материалы

межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «V Санкт-Петербургский септический форум -2018» (Санкт-Петербург, 2018 года), сборник тезисов, СПб. – 2018. – С. 74 – 75.

7. Вильянинов, В.Н. Использование иммунной плазмы при иммунодефицитных состояниях для септических больных / В.Н. Вильянинов, Л.А. Скрипай [и др.] // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «V Санкт-Петербургский септический форум -2019» (Санкт-Петербург, 2019 года), сборник тезисов, СПб. – 2019. – С. 132 – 133.

8. Вильянинов, В.Н. Иммунная плазма как один из методов лечения больных с внутригоспитальными инфекциями / В.Н. Вильянинов, И.В. Щеглова, Л.А. Скрипай [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – № 1 (11). – С. 36.

9. Зуброва, К.В. Выявление дефензинов в вирусинактивированной плазме как новый критерий качества и безопасности технологий редукции патогенов в компонентах крови / К.В. Зуброва, И.В. Малкова, Л.А. Скрипай [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2018. – №1 (61). – С. 46.

10. Зуброва, К.В. Полииммунная плазма с высокими уровнями дефензинов – новое средство повышения инфекционной безопасности гемотрансфузий / К.В. Зуброва, С.М. Романенко, Л.А. Скрипай [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2018. – №1 (61). – С. 47.

11. Патент № 2665170 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2018.02). Способ лечения пациентов с осложнениями внутригоспитальными инфекциями / Н.В. Бельгесов, Л.А. Скрипай / [и др.]; опубл. 28.08.2018 г., бюлл. № 25.

12. Скрипай, Л.А. Иммунная плазма: методы тестирования и клиническое применение для септических больных / Л.А. Скрипай [и др.] // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «V Санкт-Петербургский септический форум -2020» (Санкт-Петербург, 2020 года), сборник тезисов, СПб. – 2020. – С. 216.

13. 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.

14. 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.

15. Скрипай, Л.А. Применение иммунной плазмы при лечении пациентов с бактериальными инфекциями и иммуносупрессией / Скрипай Л.А., В.Н. Вильянинов, Н.В. Бельгесов // Вестник гематологии. – 2022. – № 1. – С. 56.

16. Щеглова, И.В. Моноиммунная плазма – один из методов лечения больных с инфекционными осложнениями / И.В. Щеглова, В.Н. Вильянинов, Л.А. Скрипай [и др.] // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Инновации в медицинской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии-2017» (Санкт-Петербург, 2017 года), сборник тезисов, СПб. – 2017. – С. 230 – 232.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИП – иммунная плазма

ПКТ – прокальцитонин

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СЗП – свежемороженая плазма

СРБ – С-реактивный белок

ТТ – трансфузионная терапия

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы