

*М.К. Кевра*

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОЙ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА**

Представлены результаты изучения применения ингибиторов продукции альфа-фактора некроза опухолей в комплексной терапии больных сепсисом. В исследование были включены 76 больных в возрасте от 18 до 77 лет. 38 пациентов получали традиционное лечение (антибиотики, инфузионную терапию, вазопрессорные препараты, симптоматические средства). Второй группе больных (38 чел) дополнительно к традиционному лечению назначали внутривенно пентоксифиллин из расчета 5 мг/кг/сут и метилпреднизолон (преднизолон) -4(5) мг/кг/сут. Установлено, что добавление антицитокиновых препаратов ускорило выздоровление и уменьшило летальность больных на 24%.

Ключевые слова: сепсис, лечение, альфа-фактор некроза опухолей, пентоксифиллин, метилпреднизолон, преднизолон.

### **M.K. Kevra EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF EFFECTIVENESS OF SEPSIS CONBINATED ANTICYTOKINE THERAPY**

Results of the study of tumor necrosis factor ? production inhibitors in complex therapy of sepsis are described in the article. 76 patients at the age range of 18 to 77 were involved in the study. 38 patients were given standard treatment (antibiotics, infusions, vasoconstrictors and symptomatic therapy). The standard schedule of treatment of another group of 38 patients was enhanced by pentoxifylline 5 mg/kg/day methylprednisolone (prednisolone) 4(5) mg/kg/day, both introduced by infusion. It was established that combination with anticytokine agents speeded up recovery and decreased mortality for 24%.

Key words: sepsis, pathogenesis, treatment, tumor necrosis factor, antibiotics, pentoxifylline, methylprednisolone, prednisolone.

Проблема сепсиса была и остается чрезвычайно актуальной во все времена, как в медицинском, так и в социальном аспектах. Это обусловлено, прежде всего, значительным распространением указанной патологии, высокой стоимостью терапии и большой летальностью больных сепсисом и, следовательно, значительным экономическим ущербом [14].

В 60-е годы в связи с созданием высокоактивных антибиотиков некоторые исследователи поспешили заявить, что «пора закрывать книгу инфекционных болезней» и вопрос о лечении больных сепсисом вскоре перестанет быть актуальным, однако жизнь опровергла эти воззрения. Сегодня, как и в прежние времена, летальность больных сепсисом остается очень высокой и варьирует от 25 до 90% [9]. Более того, повсеместно отмечается рост числа больных

сепсисом и связано это, не столько с улучшением его диагностики, сколько с участвовавшими нарушениями иммунологической реактивности организма пациентов, и с мутациями самих возбудителей заболевания.

Недостаточная эффективность современной терапии сепсиса обусловлена запоздалой диагностикой, недостаточным знанием ведущих звеньев патогенеза заболевания и несвоевременным селективным воздействием на эти звенья комплекса лечебных мер. В последние годы, существовавшие ранее представления о механизмах развития сепсиса, претерпели существенные изменения [8]. Если раньше считали, что сами микроорганизмы и их токсины оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки макроорганизма, то в настоящее время известно, что повреждения индуцируются медиаторами воспаления, которые образуются в организме в ответ на воздействие патогена. Среди медиаторов воспаления ведущая роль принадлежит цитокинам – низкомолекулярным тканевым гормонам, обладающим способностью модулировать регуляторные и эффекторные функции клеток. Различают провоспалительные и противовоспалительные цитокины. К провоспалительным цитокинам относят альфа-фактор некроза опухолей (ФНО); интерлейкины (ИЛ) – ИЛ- 1?, ИЛ-2, ИЛ- 6, ИЛ- 8; интерфероны (ИФН) – ИНФ-?, а к противовоспалительным – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13. В обычных условиях цитокины образуются в очень небольших количествах, они не попадают в системный кровоток, а проявляют свою регуляторную функцию на месте продукции, действуя на клетки паракринно и апокринно. При первичном попадании в организм относительно небольших количеств микроорганизмов их токсины вызывают активацию клеток моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) и индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов, которые стимулируют неспецифические иммунные механизмы защиты и обеспечивают развитие адекватной воспалительной реакции. Характерно, что повышение продукции провоспалительных цитокинов активирует биосинтез агентов с противоположной активностью, которые способствуют ограничению очага воспаления и его ликвидации. При массивной бактериальной агрессии, когда возникает несоответствие возможностей неспецифической иммунной защиты организма величине микробной нагрузки, происходит избыточная антигенная активация клеток ММС и возникает дисбаланс продукции цитокинов с провоспалительной и противовоспалительной активностью. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, обладающих мощным повреждающим потенциалом, приводит к развитию генерализованной ответной реакции организма, получившей название синдром системного воспалительного ответа (ССВО). В настоящее время убедительно показано, что воспаление и ответная реакция макроорганизма на него развиваются стереотипно, по одним и тем же закономерностям, как при внедрении инфекции, так и при других повреждающих воздействиях – травмы, ожоги, ишемия, панкреатит, введение ФНО [8, 9]. ССВО по своей сути выполняет защитную роль, мобилизуя активность всех органов и систем организма на борьбу с воспалением. При несостоятельности механизмов иммунной защиты ССВО становится опасным для организма пациента и при отсутствии адекватной терапии он может трансформироваться в сепсис, тяжелый сепсис,

септический шок, синдром полиорганной дисфункции (недостаточности), который заканчивается смертью пациента.

В соответствии с определением, принятом на Чикагской консенсусной конференции Американской коллегии торакальных врачей и Общества критической медицины в 1991 г, сепсис рассматривается как частный случай ССВО [9]. Сепсис – это качественно новый этап формирования воспалительной реакции, когда сам организм без лечения может остановить патологический процесс, придать ему обратное развитие. Он является следствием существенных нарушений в иммунной системе, проходящих в своем развитии от состояния избыточной активации («фаза гипервоспаления») к состоянию иммунодефицита («фаза иммунопаралича»).

Изменение представлений о сепсисе как ССВО на инфекцию, который вызывается медиаторами воспаления, продуцируемыми самим организмом, послужило основанием для изменения подходов к его лечению. В настоящее время комплексное лечение больных сепсисом наряду с проведением этиотропной, инфузионной, вазопрессорной и симптоматической терапии предусматривает также и селективное воздействие на медиаторную фазу воспалительного процесса. Известно, что в патогенезе сепсиса принимает участие более 40 медиаторов воспаления, и поэтому для эффективного лечения больных сепсисом необходимы знания иерархических взаимоотношений между ними.

Одним из важнейших цитокинов, участие которого в патогенезе сепсиса убедительно доказано, является ФНО. Выявлено резкое повышение его уровня в крови больных сепсисом; показано, что введение ФНО вызывает у добровольцев патофизиологическое состояние, аналогичное сепсису; установлено, что нейтрализация ФНО при экспериментальном сепсисе существенно уменьшает смертность лабораторных животных [4].

ФНО раньше других цитокинов продуцируется макрофагами в ответ на воздействие эндотоксина и участвует в запуске так называемого «цитокинового каскада», приводящего к развитию ССВО. Он взаимодействует с эндотелиоцитами, вызывая индукцию синтеза оксида азота – мощнейшего вазодилататора, основного вторичного медиатора гипотензии, рефрактерной к вазопрессорным аминам. Кроме того, результатом действия ФНО на форменные элементы крови является «респираторный взрыв» и секреция активных форм кислорода, фактора активации тромбоцитов, протеаз и др. Каждый из этих агентов вносит свой вклад в патогенез сепсиса, который проявляется классическими симптомами: гипертермией, повышенной проницаемостью капилляров, клиническими признаками гипоперфузии органов (олигурия, нарушение сознания), гиперлейкоцитозом (реже лейкопенией вследствие адгезии нейтрофилов к эндотелию сосудов), сниженным периферическим сосудистым сопротивлением, нарушениями сердечной деятельности, лактатацидозом, ДВС-синдромом.

Поскольку ФНО выполняет роль триггера ССВО, то нейтрализация его активности на ранних этапах развития патологического процессе может блокировать развитие, или существенно ослабить клинические проявления сепсиса. На сегодня испытаны различные методы нивелирования

биологических эффектов ФНО: использование эфферентной терапии (удаления монокина из кровотока) [1], введение больным сепсисом моноклональных антител [6] и растворимых рецепторов к цитокину [7]. Однако указанные методы лечения сепсиса пока не нашли широкого применения в клинической практике из-за высокой стоимости и неоднозначности полученных результатов. В зарубежной литературе имеется довольно много публикаций об эффективности использования для лечения сепсиса широко известных лекарственных препаратов, которые наряду с прокламируемыми фармакологическими свойствами обладают способностью нивелировать биологическую активность ФНО. Такой способностью обладают пентоксифиллин и глюкокортикостероиды (ГКС) [6].

В конце 80- годов в опытах на животных и в клинических исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что пентоксифиллин угнетает продукцию ФНО, индуцированную введением липополисахарида [17]. Позже было установлено позитивное влияние пентоксифиллина на развитие и исход сепсиса у больных [20]. Показано, что ведение пентоксифиллина уменьшает продукцию ФНО, снижает образование молекул адгезии, ингибирует активацию лейкоцитов и ограничивает повреждение эндотелиоцитов [26]. Уже в первые сутки после начала применения пентоксифиллина повышенный уровень ФНО в плазме больных снижался более чем на 40%. [3].

Пентоксифиллин давно и широко известен врачам как средство улучшающее микроциркуляцию. На самом же деле он обладает значительно более широким спектром фармакологической активности. Многие фармакологические эффекты пентоксифиллина оказались востребованными при лечении сепсиса. Известно, что при сепсисе наблюдаются существенные изменения гемореологии, проявляющиеся повышением агрегационной способности эритроцитов с одновременным снижением их пластичности, резкой активацией адгезии и агрегации тромбоцитов, возрастанием содержания в плазме грубодисперсных белков, увеличением вязкости крови и замедлением кровотока [5]. Пентоксифиллин повышает эластичность клеточной мембраны эритроцитов, ингибирует их агрегацию и облегчает проникновение во внесосудистое русло, что способствует улучшению оксигенации тканей. Он понижает вязкость крови, блокирует агрегацию тромбоцитов, предупреждает развитие ДВС-синдрома [17].

Известно, что лейкоциты являются одним из важнейших звеньев иммунного гомеостаза. Они одними из первых распознают сигнал о его нарушениях и отвечают на воздействие патогенных факторов мобилизацией своих бактерицидных, цитотоксических и регуляторных функций, которые осуществляются путем активации хемотаксиса, адгезивности, поглощения, секреторной дегрануляции и интенсификации обменных процессов, получивших название метаболического (респираторного) взрыва, сопровождающегося образованием активных форм кислорода, которые обладают высокой повреждающей активностью. Пентоксифиллин уменьшает адгезию и агрегацию лейкоцитов, блокирует их активацию, угнетает продукцию активных форм кислорода, а также высвобождение

гидролитических лизосомальных ферментов и эластазы, обладающих деструктивным эффектом [15].

Повреждения сосудистого эндотелия при сепсисе является краеугольным камнем развития полиорганной недостаточности. Попадание эндотоксина в кровотоки приводит к активации макрофагов и нейтрофилов, процесса свертывания крови и системы комплемента, что сопровождается синтезом и выделением широкого спектра биологически активных веществ: цитокинов, фактора агрегации тромбоцитов, колониестимулирующих факторов, метаболитов цикла арахидоновых кислот, тромбксана А<sub>2</sub>, лейкотриенов, простагландинов и др. Все эти факторы вызывают нарушение регуляции или прямое повреждение эндотелия. Клинической манифестацией всех этих процессов является ССВО. Пентоксифиллин обладает эндотелийпротекторными свойствами. Он защищает эпителиальные клетки от повреждающего действия активированных нейтрофильных лейкоцитов и усиливает противовоспалительное действие аденозина, простаглицина и простагландинов путем синергетического воздействия на уровень цАМФ [17]. В последние годы у пентоксифиллина выявлена выраженная антиоксидантная активность.

Таким образом, пентоксифиллин обладает способностью не только ингибировать продукцию ФНО – основного пускового цитокина сепсиса, но и нивелировать патологические сдвиги, развивающиеся в организме больных.

Ингибировать продукцию ФНО способны и ГКС, обладающие мощным противовоспалительным эффектом [16]. Первоначально ГКС начали применять при лечении септического шока эмпирически, как традиционные противошоковые средства [19]. В конце 80-х годов были проведены несколько крупных исследований по изучению эффективности применения ГКС в лечении сепсиса, в которых получены неоднозначные результаты. Так, в двух мультицентровых контролируемых клинических испытаниях было установлено, что мегадозы (30 мг/кг) ГКС не уменьшали летальность больных с тяжелым сепсисом [10, 12]. Возможно, это объясняется тем, что ГКС в ряде случаев применяли на финальных стадиях развития сепсиса («фаза иммунопаралича»). В более поздних работах показано, что при дифференцированном назначении ГКС в более низких дозах летальность больных сепсисом снижается [20].

ГКС подобно пентоксифиллину обладают широким спектром фармакологической активности. Они понижают токсичность эндотоксина, вызывают стабилизацию клеточных мембран, в том числе и лизосомальных, уменьшают продукцию простагландинов и NO, способствуют восстановлению нормальной проницаемости капилляров, ингибируют агрегацию полиморфноядерных лейкоцитов, блокируют активацию комплемента, потенцируют сосудистые эффекты прессорных аминов. ГКС стимулируют глюконеогенез и уменьшают дефицит энергообеспечения организма, препятствуют накоплению лактата, ингибируют апоптоз, а также тормозят развитие ДВС-синдрома за счет снижения поступления тканевого тромбопластина и угнетения адгезии тромбоцитов [14]. Все вышеуказанные эффекты ГКС, также как и пентоксифиллина, способны нивелировать развитие

патологической симптоматики сепсиса [18]. При обосновании применения ГКС следует иметь в виду, что при сепсисе из-за гиперпродукции ФНО, трансформирующего ростового фактора ? и кортикостатинов уменьшается продукция эндогенных ГКС, а также снижается экспрессия их рецепторов на клетках.

Таким образом, экспериментальными исследованиями обоснована и клинической практикой подтверждена эффективность применения антицитокиновых средств при лечении больных сепсисом. К сожалению, несмотря на огромное количество зарубежных публикаций, посвященных гашению «цитокинового пожара» при сепсисе, в отечественных разработках по терапии сепсиса воздействие лекарственных препаратов на цитокиновую компоненту патогенеза до сих пор отсутствует.

На основании литературных данных, а также результатов собственных экспериментальных исследований [2], установивших более выраженный лечебный эффект комбинации пентоксифиллина с метилпреднизолоном (защитный индекс 2,55) при интоксикации экзогенным ФНО, чем при их раздельном назначении, нами было предложено включить в комплексную терапию сепсиса сочетанное применение обоих препаратов.

#### Материалы и методы

В работе представлены результаты клинических испытаний эффективности и безопасности сочетанного применения ингибиторов продукции ФНО пентоксифиллина и метилпреднизолона (преднизолона) при лечении больных сепсисом. Под наблюдением находились 38 больных (22 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 18 до 74 лет. Диагноз сепсиса устанавливался в соответствии с критериями, разработанными на согласительной конференции Американской коллегии торакальных врачей и Общества критической медицины, при наличии лабораторно или клинически идентифицированной инфекции, а также выявлении двух и более критериев ССВО: температура тела  $38^{\circ}\text{C}$  или менее  $36^{\circ}\text{C}$ ; тахикардия (число сердечных сокращений более 90 в 1 мин); тахипное (частота дыханий более 20 в 1 мин или  $\text{PaCO}_2$  менее 32 мм. рт. ст.); лейкоциты более 12000 в 1мкл или менее 4000 в 1 мкл или количество незрелых форм более 10%.

Основными нозологическими формами сепсиса (источниками сепсиса) являлись заболевания органов грудной и брюшной полостей – 13 (34,21%), урологическая патология - 8 (21,05%), гнойные заболевания и раны мягких тканей – 7 (18,42%), травматические повреждения – 6 (15,78%), акушерско-гинекологическая патология – 3 (7,89%), ожоги – 1 (2,63%).

Бактериемия выявлена у 9 больных (23,68%). В 44,44 % случаев это была грамположительная флора (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Streptococcus*), в 33,33% случаев – грамотрицательная флора (*E. coli*, *Ps. aeruginosae*, *Prot. mirabilis*), в 11,11% - ассоциация грамположительной и грамотрицательной флоры и у одного больного с урологической патологией (11,11%) – грибковая флора (*Can. albicans*).

Тяжесть состояния больных при установлении диагноза сепсис, определяемая по шкале SAPS (Simplified Acute Physiology Score) составляла  $11,6 \pm 3,5$  баллов.

Лечение пациентов ингибиторами ФНО начинали сразу же после установления диагноза. На фоне традиционного лечения (антибиотики, инфузионная терапия, фармакокоррекция нарушенных функций) больным вводили внутривенно капельно пентоксифиллин из расчета 5 мг/кг/сутки и микроболюсно (в течение 10 мин) метилпреднизолон (преднизолон) в суточной дозе 4(5) мг/кг массы тела. Оценку результатов лечения проводили по динамике клинической картины заболевания, лабораторных показателей и выживаемости больных на протяжении 28 суток. Согласно рекомендациям Европейского общества интенсивной медицины (1994) и Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (1997) летальность пациентов, обусловленная сепсисом, регистрируется на протяжении 20 суток, а после 28 суток она связана с сопутствующими заболеваниями.

Для сравнительной оценки эффективности антицитокиновой терапии использовались архивные материалы о результатах традиционного лечения сепсиса у 38 (20 мужчин и 18 женщин) пациентов с аналогичной тяжестью состояния ( $10,9 \pm 4,3$  по шкале SAPS), которые находились в реанимационных отделениях 4-й городской клинической больницы г. Минска.

#### Результаты и обсуждение

Установлено (табл.1), что в группе больных сепсисом, получавших традиционное лечение ((антибиотики, инфузионная терапия, симптоматические средства), умерли 14 человек (36,8%). Среди больных, которым назначали модифицированную терапию (наряду с традиционным лечением дополнительно назначали пентоксифиллин и ГКС), летальность составляла 13,2 % (умерло 5 больных).

Таблица 1 Выживаемость больных сепсисом, получавших традиционную (гр.1) и модифицированную (гр.2) терапию

Больные	Количество	Выжили	Умерли	% летальности
Группа 1	38	24	14	36,8*
Группа 2	38	33	5	13,2*

\*  $p < 0,05$

У пациентов, получавших антицитокиновую терапию, наблюдалось более быстрое (в течение 24-48 часов) ослабление клинических проявлений ССВО (прекращение ознобов, снижение температуры тела, уменьшение тахикардии и одышки). В эти же сроки у 85% больных отмечали субъективное улучшение самочувствия, выражающееся в ослаблении болевого синдрома, уменьшении слабости, исчезновении сонливости и заторможенности, повышении аппетита и нормализации сна.

При исследовании периферической крови у больных сепсисом выявлены анемия (угнетение эритропоэза и снижение содержания гемоглобина), тромбоцитопения, лейкоцитоз, увеличенный за счет увеличения незрелых нейтрофилов (палочкоядерных и юных форм), лимфоцитопения и повышение СОЭ (Табл. 2). В результате проведенного лечения уже на 3 сутки происходило снижение лейкоцитоза в основном за счет уменьшения процентного содержания незрелых форм нейтрофилов. Исходное среднее процентное содержание незрелых форм сегментоядерных лейкоцитов у больных обеих групп

значительно превышало норму ( $23,7 \pm 5,5\%$  у пациентов 1 группы и  $24,1 \pm 6,1\%$  у пациентов 2-й группы). На 3-й день интенсивной терапии содержание незрелых форм лейкоцитов у больных обеих групп уменьшилось на одну треть, а через 2 недели достигло нормальных величин. Нормализация измененной лейкоцитарной формулы у пациентов обеих групп происходила по мере улучшения состояния больных, однако ее темпы были более быстрыми у больных, получавших антицитокиновую терапию. Через 2 недели от начала интенсивной терапии у больных большинство измененных показателей крови возвратились к норме, за исключением СОЭ.

Таблица 2 Лабораторные показатели крови у больных сепсисом, получавших традиционную (гр.1) и модифицированную (гр.2) терапию

Показатели		Группы больных	Сроки наблюдения, сутк			
			1-с	3-й	7-с	14-с
Эритроциты, $10^{12}/л$	Группа 1		$3,0 \pm 0,35$	$3,4 \pm 0,32$	$3,6 \pm 0,29$	$3,9 \pm 0,32$
	Группа 2		$3,1 \pm 0,34$	$3,5 \pm 0,21$	$3,7 \pm 0,21$	$3,8 \pm 0,31$
Гемоглобин, г/л	Группа 1		$100,2 \pm 6,7$	$106,9 \pm 5,5$	$110,4 \pm 7,1$	$114,3 \pm 6,3$
	Группа 2		$101,3 \pm 7,8$	$107,7 \pm 7,8$	$111,7 \pm 6,9$	$116,1 \pm 6,8$
Тромбоциты, $10^9/л$	Группа 1		$115,2 \pm 12,1$	$123,4 \pm 9,9$	$136,9 \pm 10,2$	$179 \pm 9,8^*$
	Группа 2		$109,6 \pm 14,9$	$122,9 \pm 8,7$	$139,1 \pm 12,8$	$188 \pm 10,2^*$
Лейкоциты, $10^9/л$	Группа 1		$18,4 \pm 1,4$	$15,2 \pm 1,2$	$10,5 \pm 0,9^*$	$7,9 \pm 1,2^*$
	Группа 2		$19,2 \pm 2,9$	$14,9 \pm 1,9$	$9,8 \pm 1,1^*$	$6,8 \pm 0,7^*$
Незрелые- формы Сегменто- ядерные, %	Незрелые, %	Группа 1	$23,7 \pm 5,5$	$16,6 \pm 4,1$	$14,1 \pm 3,9$	$8,1 \pm 3,8^*$
		Группа 2	$24,1 \pm 6,1$	$16,1 \pm 3,1$	$11,8 \pm 2,1^*$	$7,2 \pm 3,2^*$
	Сегменто- ядерные, %	Группа 1	$61,1 \pm 4,9$	$62,3 \pm 4,1$	$63,1 \pm 3,1$	$63,7 \pm 2,9$
		Группа 2	$61,3 \pm 5,1$	$62,9 \pm 3,8$	$63,8 \pm 2,8$	$63,9 \pm 3,8$
Лимфоциты, %	Группа 1		$8,2 \pm 2,6$	$13,6 \pm 2,1$	$17,5 \pm 1,9^*$	$21,9 \pm 2,1^*$
	Группа 2		$8,8 \pm 2,9$	$14,3 \pm 2,7$	$18,1 \pm 2,2^*$	$23,2 \pm 1,1^*$
СОЭ, Мм/ч	Группа 1		$43,2 \pm 9,1$	$44,1 \pm 4,7$	$37,5 \pm 5,9$	$31,1 \pm 4,5$
	Группа 2		$42,7 \pm 6,2$	$41,5 \pm 7,1$	$35,9 \pm 5,1$	$30,9 \pm 4,9$

\*достоверное различие по сравнению с исходным уровнем

Менее информативной для оценки эффективности проводимой терапии у больных сепсисом была динамика биохимических показателей крови (Табл.3). У всех больных сепсисом выявлялась стойкая гипопроотеинемия, которая была выражена одинаково у пациентов обеих групп. Под влиянием проводимого лечения содержание общего белка в крови быстро нарастало и уже на 7 сутки восстановилось практически до нормальных значений. Исходные средние значения других исследованных биохимических показателей крови у больных обеих групп варьировали в пределах физиологических норм.

Таблица 3 Биохимические показатели крови у больных сепсисом, получавших традиционную (гр.1) и модифицированную (гр.2) терапию



Показатели	Больные сепсисом	Сроки наблюдения, сутки			
		1	3	7	14
Общий белок, г/л	Группа 1	58,8±1,9	60,3±1,9	62,5±2,8	64,8±3,1*
	Группа 2	57,1±2,0	59,3±2,1	63,1±1,9	66,7±2,9*
Билирубин общий, мкмоль/л	Группа 1	14,5±1,4	12,9±1,1	10,7±0,9	9,8±0,3*
	Группа 2	15,4±1,9	13,1±0,9	10,4±2,1	9,3±0,5*
Глюкоза, ммоль/л	Группа 1	6,3±0,6	6,1±0,5	6,0±0,2	5,8±0,3
	Группа 2	4,8±0,5	4,9±0,4	5,1±0,3	5,2±0,4
Мочевина, ммоль/л	Группа 1	5,9±0,7	5,5±0,4	5,2±0,6	4,9±0,4
	Группа 2	6,1±0,6	5,7±0,6	4,0±0,4	4,6±0,6
Креатинин, мкмоль/л	Группа 1	80,6±13,4	78,6±13,5	76,8±9,8	74,2±9,4
	Группа 2	76,4±5,6	74,5±7,3	72,6±4,9	69,9±5,2
АЛТ, ммоль/(ч.п)	Группа 1	0,52±0,11	0,39±0,11	0,33±0,09	0,34±0,11
	Группа 2	0,54±0,12	0,41±0,09	0,32±0,11	0,29±0,14
АСТ, ммоль/(ч.п)	Группа 1	0,38±0,09	0,29±0,05	0,27±0,07	0,25±0,05
	Группа 2	0,37±0,11	0,32±0,06	0,30±0,04	0,23±0,03
Калий, ммоль/л	Группа 1	4,3±0,9	4,1±0,5	4,2±0,6	3,9±0,6
	Группа 2	4,7±0,6	4,0±0,4	3,9±0,4	3,9±0,2
Натрий, ммоль/л	Группа 1	139,3±5,1	138,9±3,7	140,5±2,9	142,1±3,8
	Группа 2	137,9±4,8	143,5±2,9	139,8±3,1	141,9±2,1
Хлориды, ммоль/л	Группа 1	98,5±2,9	102±3,1	99,3±0,8	103,2±2,2
	Группа 2	102,1±1,2	99,3±0,9	102±1,1	101,9±0,9

\*достоверное различие по сравнению с исходным уровнем

При оценке эффективности проводимого лечения весьма удобными и информативными оказались расчетные интегральные показатели. Одним из них является лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), рассчитываемый по методике С.Ф. Химич и А.Л. Костюченко (2000), позволяющий не только контролировать, но и корректировать эффективность лечения. На фоне проводимой интенсивной терапии у больных обеих групп наблюдалось прогрессирующее уменьшение ЛИИ, однако темпы динамики его снижения у пациентов, получавших традиционную терапию с добавлением антицитокиновых препаратов, были более выраженными, особенно в ранние сроки (1-3 сутки) наблюдения (Рис.1).

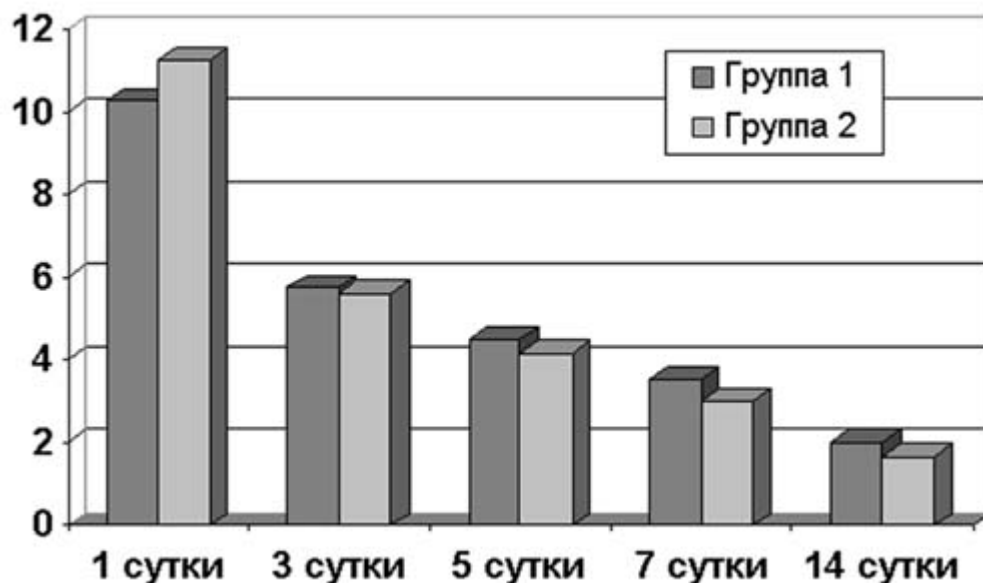


Рис.1. Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации у больных сепсисом, получавших традиционную (гр.1) и модифицированную (гр.2) терапию

При изучении эффективности лекарственных препаратов важное значение имеет объективная оценка их влияния на общее состояние больных. Общепринятые в медицинской практике критерии оценки степени тяжести, обозначаемые как «легкой», «средней» и «тяжелой», для таких целей неприемлемы, поскольку каждый врач вкладывает в эти понятия свои, нередко недостаточно взвешенные представления о характере патологического процесса у больного. Для сравнения данных, полученных разными исследователями, необходимы более объективные и взвешенные критерии. Одной из резолюций Чикагской согласительной конференции по сепсису (1991) рекомендовано обязательное использование в клинических испытаниях интегральных систем оценки (в баллах) тяжести состояния больных [9]. По нашему мнению наиболее удобной для работы является система SAPS, включающая 14 клиничко-лабораторных показателей, доступных для всех отделений интенсивной терапии, и оценку неврологического статуса по известной шкале Glasgow [13]. Она позволяет объективно сравнивать тяжесть состояния конкретных больных, корректировать эффективность и длительность проводимой терапии, а также прогнозировать летальность.

С помощью системы SAPS была проведена балльная оценка степени тяжести состояния каждого больного сепсисом. Как видно на табл. 4 исходные средние баллы для пациентов 1-й группы составляли  $10,9 \pm 4,3$ , а 2-й группы –  $11,6 \pm 3,5$  (Табл. 4)

Таблица 4 Динамика показателей SAPS (баллы) у больных сепсисом, получавших традиционную (гр.1) и модифицированную (гр.2) терапию

Больные сепсисом	Сроки наблюдения				
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки
Группа 1	$10,9 \pm 4,3$	$9,2 \pm 2,9$	$8,4 \pm 2,8$	$7,1 \pm 2,1$	$5,1 \pm 2,2$
Группа 2	$11,6 \pm 3,5$	$8,1 \pm 1,8$	$6,2 \pm 2,1$	$5,6 \pm 1,8$	$2,9 \pm 1,2^*$

У больных сепсисом, которым дополнительно назначали антицитокиновую терапию, темпы снижения показателей SAPS были более быстрыми, чем у пациентов, получавших традиционное лечение.

Сравнительный анализ показал, что динамика снижения баллов SAPS четко коррелировала с позитивными изменениями клинической картины заболевания, а также лабораторных показателей крови у больных сепсисом. Выявлена четкая взаимосвязь между летальностью больных и количеством баллов SAPS, т.е. чем выше был исходный оценочный балл, тем хуже прогноз. У пациентов, которые быстро поправлялись, наблюдалась более интенсивное снижение интегральных показателей SAPS и наоборот.

Таким образом, проведенные исследования показали, что добавление ингибиторов продукции ФНО пентоксифиллина и метилпреднизолона (преднизолона) к традиционно проводимой терапии значительно улучшало результаты лечения больных сепсисом. Уже на вторые-третьи сутки от начала интенсивной терапии у больных улучшилось самочувствие, повышался аппетит, нормализовался сон, исчезли ознобы и гипертермия, тахикардия и одышка, снизились лейкоцитоз и показатели эндогенной интоксикации, и уменьшились формализованные показатели (баллы SAPS), характеризующие степень тяжести состояния пациентов. Установлено, что темпы положительной динамики всех регистрируемых показателей были более быстрыми у больных сепсисом, которые получали модифицированную комплексную терапию. Наиболее существенным результатом применения комбинации антицитокиновых средств в комплексной терапии больных сепсисом явилось снижение летальности на 23,6%.

Выводы:

1. Дополнительное введение комбинации ингибиторов продукции альфа-фактора некроза опухолей пентоксифиллина и метилпреднизолона (преднизолона) в комплексную терапию больных сепсисом снижало летальность пациентов на 23,6 % и уменьшало продолжительность лечения.
2. Рекомендовать использование комбинации пентоксифиллина с метилпреднизолоном (преднизолоном) в комплексной терапии больных сепсисом.
3. С целью унификации диагностики сепсиса следует использовать рекомендации Чикагской консенсусной конференции Американской коллегии торакальных врачей и Общества критической медицины (1991г).
4. Для оценки эффективности применения лекарственных препаратов, проведения коррекции и определения продолжительности терапии больных сепсисом целесообразно использование системы балльной оценки состояния тяжести пациентов.

## Л и т е р а т у р а:

1. Белломо З., Ронко К. Очищение крови при сепсисе: целесообразная гипотеза или напрасная трата времени? // Анестезиология и реаниматология. -- 2002.-- № 2. – С.76-79.
2. Дубовик Б.В., Кевра М.К. Экспериментальная терапия острых отравлений рекомбинантным альфа-фактором некроза опухолей // Тез. докл. Международн. научн. конф. « Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника» Мн. – 2001. С. 42.
3. Кулибаба Д.М. Токсико-септический шок при перитоните (клинико-экспериментальное исследование) // Автореф. дис... д-ра мед. наук. – СПб: МАПО.- 1998. – 43 С.
4. Повзун С.А. Роль фактора некроза опухолей в патогенезе инфекционно-воспалительного эндотоксикоза // Вестн. хирургии. – 1991.- Т.147, № 7-8. – С.127-132.
5. Тулупов А.Н. Патогенез и коррекция гемореологических нарушений у больных сепсисом // Автореф. дисс..д-ра мед. наук. СПб: ВмедА.-1991.-46 с.
6. Abraham E., Glauster M.P., Butler T., Garbino J., Gelmont D. et al. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patient with severe sepsis and sepsis shock. A randomized controlled multicenter trial // JAMA.—1997.— Vol.277, N. 19.—P. 1531-1538.
7. Abraham E., Wunderink R., Siverman H. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in the treatment patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, placebo-controlled trail // JAMA.—1995.—Vol.273,N.13.—P.934-941.
8. Bone R.G. The pathogenesis of sepsis // Ann. Intern. Med.—1991.— Vol.115,N.6.— P. 457-459.
9. Bone R.G., Balk R.A., Cerra F.B. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition of sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapy in sepsis // Critical Care Med.— 1992.—Vol.20,N6.—P.864-874.
10. Bone R., Fischer C., Clemmer T., et al. Methylprednisolone in severe sepsis study group: a controlled clinical trail of high dose methylprednisolone in the treatment or severe septic shock // N.Engl. J.Med.—1987.—Vol.317.—P.653-658.
11. Center for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1979-1989 // Morbid. Mortal. Wkly Rep. -- 1990.— Vol. 39. – P. 31-34.
12. Cronin L., Cook D.J., Carient J. et al. Corticoid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature // Crit. Care Med. – 1995.- Vol.23.N8. – P. 1430-1439
13. Dellinger E.P. Use of scoring systems to asses patients with surgical sepsis// Surg.Clin.N.Am.—1988.— Vol.68, N.1.—P. 123-1445.
14. Dietzman R., Castsenda A.R., Lillechei c. Corticosteroids as effective vasodilatator in the treatment of low output syndrome // Chest. –1973.—Vol.57, N.5.—P.440-453.

15. Elbim C., Lefebvre M., Hacim J., Gouderot-Pocidalò M.A. Effects of pentoxifylline on human polymorphonuclear neutrophil responses to TNF in whole blood // Eur. Cytokine Network.-1995.- N.6.-P.113-120.
- 16.Han J., Thompson P., Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway // J. Exp. Med.-1990.- N. 172.-P.391-394.
- 17.Mandell G.L. Cytokines, Phagocytes, and Pentoxifylline // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1995.- Vol. 25. P. S20-S22.
- 18.McConn R., Del Guercio L. Respiratory function of blood in the acutely ill patients and effect of steroids // Ann. Surg.—1971.—Vol.174,N.3.—P.436-450.
19. Reingoff M.,Melman K. Should corticosteroids be used in shock?// Ped. Clin. North. Amer.—1973.—Vol.57, N.5—P.1211-1223
20. Staubach K.H., Gehrke K., Traumann E. et al. Effects of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized double-blind? Placebo-controlled study // Arch. Surg. – 1998. –Vol.133, N.4. – P. 94-100.
- 21.The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. The effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis// N.Engl.J.Med.-1987.—Vol.317.—P.659-665.