

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАТА НАТРИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

THE EFFECTIVENESS OF SODIUM DEOXYRIBONUCLEATE IN THE COMPLEX TREATMENT OF VICTIMS WITH SEVERE ASSOCIATED INJURY: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY

Тулупов А.Н. Tulupov A.N.
Дулаев А.К. Dulaev A.K.
Громов М.И. Gromov M.I.
Пивоварова Л.П. Pivovarova L.P.
Лапшин В.Н. Lapshin V.N.
Синенченко Г.И. Sinenchenko G.I.
Никитин А.В. Nikitin A.V.
Федоров А.В. Fedorov A.V.
Маркелова Е.В. Markelova E.V.
Осипова И.В. Osipova I.V.
Разумова Н.К. Razumova N.K.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
г. Санкт-Петербург, Россия

Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine,
Saint Petersburg, Russia

Цель исследования – изучение воздействия дезоксирибонуклеата натрия на количество развивающихся осложнений и продолжительность лечения, состояние иммунитета и кроветворения у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Материал и методы. Дизайн – одноцентровое проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование. Рандомизировано 60 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, поступивших в травмоцентр I уровня с мая 2016 по май 2018 года. Критерии включения: возраст 18-70 лет, шок II-III степени с положительным для жизни и сомнительным для оперативного лечения прогнозом. Когорта исследования – 54 (27 – основная группа, 27 – группа сравнения). Группы не различались по полу, возрасту, тяжести травмы и шока, содержанию лечения. С 1-х по 10-е сутки каждому пациенту ежесуточно внутримышечно вводили по 5 мл (75 мг) дезоксирибонуклеата натрия или по 5 мл плацебо. Рандомизация: методом случайных чисел определяли применение одной или другой серии препарата или плацебо.

Результаты. Дезоксирибонуклеат натрия активировал миграцию лейкоцитов из костного мозга, синтез белка и клеточную бактерицидность. У пациентов основной группы с развившимися осложнениями по сравнению с аналогичной подгруппой сравнения была меньшая продолжительность анемии (Hb < 100 г/л: $7,1 \pm 2,1$ и $16,0 \pm 3,1$ суток, $p = 0,026$; Hb < 90 г/л: $3,2 \pm 1,3$ и $7,9 \pm 2,1$ суток, $p = 0,044$) и гипопроteinемии (ОБ < 60 г/л: $8,2 \pm 2,2$ и $19,5 \pm 4,1$ суток, $p = 0,034$; ОБ < 50 г/л: $1,1 \pm 0,5$ и $5,4 \pm 1,6$ суток, $p = 0,009$). Количество осложнений в группах: в основной – $1,6 \pm 0,3$, в группе сравнения – $3,0 \pm 0,4$, $p = 0,014$. Продолжительность лечения в группах: в основной – $32,8 \pm 4,1$ суток, в

Objective – to estimate the effect of deoxyribonucleic acid on the incidence of complications and the duration of treatment, as well as the state of immunity and hematopoiesis in victims with severe associated injury.

Materials and methods. Design is a single-center, prospective, double-blind, placebo-controlled study. 60 patients with severe associated injury who were admitted to the first level trauma center from May, 2016 to May, 2018 were randomized. Inclusion criteria were the age of 18-70, shock of degrees 2-3 with prognosis positive for life and doubtful for surgical treatment. The study cohort included 54 patients (27 in the main group, 27 – in the comparison one). The groups did not differ by gender, age, severity of injury and shock, and treatment techniques. From 1 to 10 days, each patient was injected intramuscularly daily with 5 ml (75 mg) of sodium deoxyribonucleate or 5 ml of placebo. Randomization was carried out with random numbers for determination of the use of one or another series of the drug or placebo.

Results. Sodium deoxyribonucleate activated the leukocyte migration from bone marrow, protein synthesis and cell bactericidal activity. Patients of the main group with developed complications had a shorter duration of anemia compared to the same comparison subgroup (Hb < 100 g/l: 7.1 ± 2.1 , and 16.0 ± 3.1 days, $p = 0.026$; Hb < 90 g/l: 3.2 ± 1.3 , and 7.9 ± 2.1 days, $p = 0.044$), and hypoproteinemia (total protein < 60 g/l: 8.2 ± 2.2 , and 19.5 ± 4.1 days, $p = 0.034$; total protein < 50 g/l: 1.1 ± 0.5 , and 5.4 ± 1.6 days, $p = 0.009$). The number of complications in the groups: the main – 1.6 ± 0.3 , comparison – 3.0 ± 0.4 , $p = 0.014$. The duration of treatment in groups: the main group – 32.8 ± 4.1 days,

Для цитирования: Тулупов А.Н., Дулаев А.К., Громов М.И., Пивоварова Л.П., Лапшин В.Н., Синенченко Г.И., Никитин А.В., Федоров А.В., Маркелова Е.В., Осипова И.В., Разумова Н.К. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАТА НАТРИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2019. № 4, С. 6-14. Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/189>

группе сравнения – 39,6 ± 6,6 суток (на 6,8 больше). В основной группе умер 1 пациент, в группе сравнения – 2. Осложнений при использовании препарата не было.

Заключение. Использование дезоксирибонуклеата натрия в лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой способствовало уменьшению количества осложнений и длительности госпитализации.

Ключевые слова: сочетанная травма; политравма; анемия; гипопро-теинемия; дезоксирибонуклеат натрия; иммуномодуляторы.

Характерной особенностью течения тяжелой сочетанной травмы (СТ) является недостаточность иммунной и кроветворной систем, нарушения клеточного метаболизма, формирование которых происходит в периоде острой реакции на травму [1]. Клиническим проявлением этих нарушений является развитие осложнений инфекционного и неинфекционного генеза. Частота инфекционных осложнений при политравме может достигать 90 % для пневмонии и 26-52 % для сепсиса [2]. Лабораторные данные свидетельствуют о развитии острой посттравматической анемии, гипопро-теинемии и вторичной иммунной недостаточности [3].

Общепринятое лечение остро развивающейся постгеморрагической анемии и гипопро-теинемии предполагает проведение заместительной терапии донорскими компонентами крови. Однако данный вид лечения приводит к развитию микроэмболизации сосудов легких и иммуносупрессии, в значительной мере ограничен ресурсами донорства, опасен риском инфицирования различными вирусами [2].

С целью коррекции вторичного иммунодефицита при сочетанной травме пытались использовать различные иммуномодуляторы [4]. У пациентов с сепсисом и лимфоцитопенией была показана эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 [5], а также сочетания интерлейкина-2 и дезоксирибонуклеата натрия [6].

С 60-х годов прошлого века известна способность различных нуклеиновых кислот активировать заживление тканей [7]. В недавно проведенном экспериментальном исследовании было установлено, что применение нативных фрагментов дезоксирибонуклеата натрия в виде местных аппликаций уменьшает отек и повреждение кожи в области пролежней за счет пода-

вления локального окислительного стресса, вызванного ишемией-реперфузией тканей [8].

Цель настоящего исследования состояла в изучении воздействия дезоксирибонуклеата натрия на частоту развития осложнений, продолжительность лечения, а также состояние иммунитета и кроветворения у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Препарат Деринат® (ЗАО «Техномедсервис», Россия, регистрационный № Р N002916/01) представляет собой низкомолекулярные нативные фрагменты ДНК в виде дезоксирибонуклеата натрия, полученные из молок осетровых рыб. Он реализует свое репаративное и иммуномодулирующее действие, поставляя в организм биодоступные полинуклеотиды. Повышенное накопление и потребление препарата происходит в наиболее активно делящихся клетках организма – в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, коже и слизистых оболочках [7].

Критериями включения в исследование были возраст пострадавших с тяжелой сочетанной травмой от 18 до 70 лет и наличие травматического шока II или III степени тяжести с вероятной летальностью менее 50 % и величиной прогностического критерия ±Т в диапазоне от +7,5 до +48 часов [9]. Критерии невключения – сопутствующие венерические заболевания, вирусные гепатиты, ВИЧ, хроническая почечная недостаточность, хронические заболевания, требующие приема противовоспалительных, гормональных и цитостатических препаратов, хронический алкоголизм, наркомания, беременность. Исключение из группы исследования – запоздалое выявление критериев невключения, перевод пациентов в другие стационары.

the comparison group – 39.6 ± 6.6 days (6.8 more). One patient died in the main group, and two patients in the comparison group. There were no complications when using the drug.

Conclusion. The use of sodium deoxyribonucleate in the treatment of patients with severe associated injury reduced the number of complications and the duration of hospitalization.

Key words: associated injury; polytrauma; anemia; hypoproteinemia; deoxyribonucleic acid; immunomodulators.

Дизайн исследования соответствовал условиям проспективного двойного слепого плацебо контролируемого. Ни пациенты, ни медицинский персонал не знали, в упаковках какой серии выпуска находятся флаконы с действующим веществом, а в каком – с плацебо. Каждому пострадавшему вводили содержимое флаконов с надписью Деринат (75 мг) по одному флакону (5,0 мл) из одной серии выпуска внутримышечно ежесуточно однократно в течение 10 суток, начиная со следующего дня после травмы. Рандомизация пациентов по двум группам осуществлялась согласно генерации 60 случайных чисел; четному числу соответствовала четная серия выпуска препарата, нечетному – нечетная серия. Плацебо имело идентичный вид и иную четность серии выпуска.

В исследование включены 60 пострадавших (47 мужчин и 13 женщин в возрасте от 20 до 68 лет) с тяжелой закрытой сочетанной механической травмой, поступившие в СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с мая 2016 по май 2018 года непосредственно с места происшествия. 83 % пострадавших были представлены лицами трудоспособного возраста. Тяжесть полученных повреждений оценивали по шкале ISS [10], тяжесть и вероятный исход травматического шока (±Т) рассчитывали по формуле [9], тяжесть органной дисфункции – по шкале SOFA [11], категории сепсиса определяли в соответствии с рекомендациями Чикагской (1991) согласительной конференции [12].

Всем пациентам производили клинические, лабораторные, лучевые, инструментальные и другие исследования, а также лечение в соответствии с действующим порядком оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанными, множественными и изолированными

травмами, сопровождающимися шоком. Дополнительно у каждого пациента перед первым введением препарата и далее через 7 и 14 суток определяли содержание в крови мононуклеаров, экспрессирующих рецептор фактора стволовых клеток (CD117), и нейтрофильных гранулоцитов (НГ), содержащих антимикробные пептиды дефензины человека 1-2 типа (def⁺НГ).

Основные направления противошокового лечения включали восстановление транспорта кислорода (инфузионная, трансфузионная, кардио- и вазоактивная терапия, респираторная терапия), коррекцию последствий гипоксии и реперфузии (антиоксидантная и антигипоксикантная терапия, применение ингибиторов протеолиза), коррекцию гемостаза, антибактериальную, нутритивную, дезинтоксикационную терапию [2].

У всех пострадавших при поступлении в противошоковую опера-

ционную прогноз для оперативного лечения по критерию $\pm T$ (табл. 1) был сомнительным, в связи с чем в неотложном порядке под общим обезболиванием с интубацией трахеи производили только операции реанимационной направленности (вмешательства первой очереди согласно тактике Damage control) и малоинвазивные лечебно-диагностические операции. После проведения противошокового лечения и стабилизации витальных функций выполняли ранние восстановительные вмешательства в полном объеме таким образом, чтобы уложиться в первое хирургическое «окно возможностей», то есть до формирования инфекционных осложнений, пик развития которых приходится на 3-7-е сутки после травмы. За весь период лечения в травмоцентре пациентам основной группы произведено в среднем по 4 различных оперативных вмешательства, пациентам группы сравнения – по 5.

Развившиеся осложнения учитывали с выделением не угрожающих жизни и жизнеугрожающих, а также инфекционных и неинфекционных. Мониторинг состояния эритроидного ростка кроветворения (эритрона) производился по данным клинического анализа крови (Sysmex XT-000i), мониторинг белоксинтетической функции клеток – по уровню общего белка в сыворотке крови (Cobas c501). Подсчитывали количество дней, в течение которых регистрировали наличие лабораторных признаков анемии с выделением уровней гемоглобина менее 100 и менее 90 г/л и гипопроотеинемии с уровнями общего белка менее 60 и менее 50 г/л.

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. На каждого пострадавшего составлено и получено информированное согласие на исследование.

Группу здоровых людей (n = 15), сопоставимых по возрасту и полу,

Таблица 1
Общая характеристика пострадавших с сочетанной травмой
Table 1
General characteristics of patients with associated injury

Показатели Values	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group
Количество пациентов Amount of patients	27	27
Мужчины (%) Men (%)	21 (78 %)	20 (74 %)
Возраст, лет Age, years	39 (29; 51)	40 (26; 53)
Автотравма (%) Road accident (%)	21 (78 %)	19 (70 %)
Кататравма (%) Catastrauma (%)	5 (19 %)	6 (22 %)
Травма на производстве (%) Industrial injury (%)	1 (4 %)	2 (7 %)
Шок II степени (%) Shock of degree 2 (%)	17 (63 %)	16 (59 %)
Шок III степени (%) Shock of degree 3 (%)	10 (37 %)	11 (41 %)
ISS, баллы ISS, points	26.0 ± 1.2	24.7 ± 1.2
$\pm T$, часы $\pm T$, hours	+12.9 ± 0.9	+12.0 ± 0.7
Объем гемотрансфузий всего, л Total number of hemotransfusion, l	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.2
Длительность пребывания в реанимации, сутки ICU stay, days	5.9 ± 0.9	6.2 ± 1.0
Кол-во дней с SOFA > 0 Number of days with SOFA > 0	4.3 ± 0.7	4.5 ± 0.7

использовали для сравнения по показателям эритропоза и уровню общего белка крови.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. Описательная статистика групп представлена показателями средней величины и ее средней ошибки, а также расчетом процентных долей. Оценка различий количественных показателей производилась с помощью непараметрических критериев: при межгрупповом сравнении – по критерию Манна–Уитни, при внутригрупповом – по тесту Уилкоксона. Анализ номинальных данных проводили с помощью точного критерия Фишера. Корреляцию анализировали параметрическим методом Пирсона. Статистическая значимость различий принималась для $p < 0,05$.

Итоговая когорта для анализа составила 54 пострадавших, из которых 27 пациентов образовали основную группу (с исследуемым препаратом) и 27 – группу сравнения (с использованием плацебо). 6 пострадавших в ходе лечения были исключены из исследования

(перевод в другой стационар, выявление беременности).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным таблиц 1-3 пострадавшие обеих групп по полу, возрасту, тяжести повреждений (ISS) и шока ($\pm T$), характеру полученных повреждений, а также по содержанию проведенного оперативного и консервативного лечения практически не различались.

Оценка тяжести состояния пациентов во время лечения в реанимационном отделении показала отсутствие различий в группах по средней продолжительности периода расстройств органических функций (SOFA > 0) и длительности пребывания в отделении. Также не было различий по среднему объему выполненных гемотрансфузий.

На следующие сутки после травмы (что соответствует завершению острого периода реакции на травму) у пострадавших обеих групп были зарегистрированы острая постгеморрагическая анемия легкой степени [13] (нормохромная, нормоцитарная, регенераторная) и гипопротейнемия (табл. 4).

Дальнейшее течение политравмы анализировали с учетом развившихся анемии и гипопротейнемии, а также различного вида осложнений в течение всего времени пребывания в стационаре.

Вначале была изучена зависимость лабораторных показателей и всех развившихся осложнений у всей совокупности пострадавших. В итоге была установлена тесная положительная корреляционная связь между суммарным количеством осложнений для каждого пациента и длительностью анемии и гипопротейнемии ($n = 54$, $r = 0,598$, $p = 0,009$).

Далее был проведен сравнительный анализ основной группы и группы сравнения по длительности лечения, количеству развившихся осложнений и исходу (табл. 5). Из приведенных данных следует, что в основной группе осложнения развились в 1,8 раза реже, а длительность стационарного лечения оказалась в среднем на 6,8 суток меньше, чем в группе сравнения. Нежелательных эффектов от введения препарата не наблюдали. Причиной летального исхода пациента основной группы стал абдоминаль-

Таблица 2

Частота повреждения различных частей тела

Table 2

Incidence of injuries to various regions of the body

Часть тела Region	Частота повреждений / Incidence of injuries					
	Общая General		Доминирующих Dominating injuries		Конкурирующих Concurrent injuries	
	Группа / Group		Группа / Group		Группа / Group	
	Основная Main	Сравнения Comparison	Основная Main	Сравнения Comparison	Основная Main	Сравнения Comparison
Голова Head	52 % (14)	67 % (18)	14.8 % (4)	7.4 % (2)	37 % (10)	14.8 % (4)
Грудь Chest	52 % (14)	52 % (14)	40.7 % (11)	44.4 % (12)	14.8 % (4)	22.2 % (6)
Живот Abdomen	11 % (3)	26 % (7)	7.4 % (2)	11.1 % (3)	0	11.1 % (3)
Таз Pelvis	33 % (9)	30 % (8)	18.5 % (5)	18.5 % (5)	7.4 % (2)	0
Позвоночник Spine	44 % (12)	37 % (10)	3.7 % (1)	0	14.8 % (4)	7.4 % (2)
Конечности Extremities	44 % (12)	44 % (12)	14.8 % (4)	14.8 % (4)	7.4 % (2)	7.4 % (2)
2 части тела 2 regions	15 % (4)	19 % (5)	0	0	14.8 % (4)	18.5 % (5)
3 и более части тела 3 and more regions	85 % (23)	81 % (22)	0	0	0	3.7 % (1)

Таблица 3
Частота повреждений органов и структур при политравме в группах
Table 3
Incidence of injuries to organs and structures in polytrauma in groups

Характер повреждений Injury pattern	Группа / Group	
	Основная Main	Сравнения Comparison
Закрытая черепно-мозговая травма / Closed traumatic brain injury	52 %	67 %
Переломы костей лица / Facial bone fractures	19 %	41 %
Ушибы и разрывы легких / Lung contusion and laceration	81 %	67 %
Множественные переломы ребер / Multiple rib fractures	41 %	59 %
Разрывы печени / Liver laceration	2 %	4 %
Разрывы селезенки / Spleen laceration	11 %	7 %
Разрывы и ушибы тонкой кишки и ее брыжейки / Laceration and contusion of small intestine and its mesentery	7 %	4 %
Разрывы и ушибы толстой кишки и ее брыжейки / Laceration and contusion of colon and its mesentery	4 %	2 %
Разрывы и ушибы почек / Kidney contusion and laceration	1 %	4 %
Разрывы мочевого пузыря и уретры / Urine bladder and urethra laceration	2 %	7 %
Переломы костей таза / Pelvis fractures	33 %	30 %
Переломы позвоночника / Spine fractures	44 %	37 %
Переломы плеча / Humerus fractures	19 %	4 %
Переломы костей предплечья / Forearm fractures	7 %	22 %
Переломы бедра / Hip fractures	30 %	22 %
Переломы костей голени / Leg fractures	37 %	11 %

Таблица 4
Лабораторные характеристики эритропоза и концентрация белка в крови у пострадавших с сочетанной травмой (через 1 сутки после травмы)
Table 4
Laboratory characteristics of erythropoiesis and protein level in blood of patients with associated injury (1 day after injury)

Показатели Values	Группы / Groups					
	Здоровые Healthy	Основная Main group	Сравнения Comparison group	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
	1	2	3			
Эритроциты, 1012/л Red blood cells, 1012/l	4.6 ± 0.2	3.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1	0.000	0.000	0.163
Содержание гемоглобина, г/л Hemoglobin, g/l	139 ± 7	107 ± 3	104 ± 4	0.002	0.001	0.551
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean level of hemoglobin in erythrocyte, pg	29.6 ± 1.0	30.7 ± 0.2	30.8 ± 0.4	0.332	0.312	0.824
Ретикулоциты, % Reticulocytes, %	0.94 ± 0.22	1.24 ± 0.10	1.10 ± 0.10	0.223	0.512	0.327
Гематокрит, % Hematocrit, %	41.8 ± 2.1	31.6 ± 0.8	31.1 ± 1.1	0.001	0.001	0.715
Концентрация общего белка, г/л Total protein, g/l	70.8 ± 3.2	56.3 ± 1.0	53.9 ± 1.5	0.000	0.000	0.189

Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни.

Note: p – reliability of differences according to Mann-Whitney's test.

ный сепсис. В группе сравнения умерли 2 пострадавших от прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Достоверных различий между группами, согласно данным таблицы 5, выявлено не было. Однако были выявлены суще-

ственные различия по количеству развившихся осложнений внутри каждой из групп. У половины более легких пострадавших (51,9 % основной группы и 48,1 % группы сравнения) осложнения не развивались вовсе. А среди оставшихся более тяжелых в основной группе

было зафиксировано 21 осложнение, а в группе сравнения – 39. Одно или 2 осложнения выявлены у 10 пациентов основной группы и у 6 – группы сравнения, 3-6 осложнений – у 2 пациентов основной группы и у 7 – группы сравнения.

Для последующего анализа обе группы были разделены на подгруппы с отсутствием и наличием выявленных осложнений.

Результаты сравнения подгрупп пострадавших с осложненным течением

политравмы представлены в таблице 6. В этих подгруппах клиническая и лабораторная эффективность применения исследуемого препарата прослеживается более явно.

Из данных таблицы 6 следует, что в основной подгруппе количество всех развившихся осложнений было достоверно меньшим (в 1,9 раза) по сравнению с контрольной подгруппой и обуславливалось

Таблица 5
Длительность лечения пострадавших, количество осложнений и исход сочетанной травмы
Table 5
Duration of treatment, number of complications and outcomes

Показатели Values	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	p
Средняя длительность госпитализации, сутки, (M ± m) Mean hospital stay, (M ± m)	32.8 ± 4.1	39.6 ± 6.6	0.891
Среднее количество осложнений у 1 пациента, (M ± m) Mean number of complications in 1 patient, (M ± m)	0.8 ± 0.2	1.4 ± 0.4	0.353
Умерли (%) / Deceased (%)	1 (4 %)	2 (7 %)	0.618*

Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, p* – по точному критерию Фишера.

Note: p – reliability of differences according to Mann-Whitney's test, p* – according to Fisher's exact test.

Таблица 6
Структура осложнений и продолжительность анемии и гипопропротеинемии в подгруппах с осложненным течением сочетанной травмы
Table 6
Structure of complications and duration of anemia and hypoproteinemia in subgroups with complicated course of associated injury

Осложнения Complications	Подгруппы пациентов Subgroups of patients		p
	Основная группа Main group (n = 13)	Сравнения Comparison group (n = 13)	
Все осложнения, в среднем у 1 пациента All complications, in 1 patient on average	1.6 ± 0.3	3.0 ± 0.4	0.014
- инфекционные угрожающие жизни (тяжелый сепсис, септический шок) - life-threatening infectious complications (severe sepsis, septic shock)	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.579
- неинфекционные угрожающие жизни (острые кровотечения, артериальные тромбозы, тромбоз эмболия легочной артерии, ателектазы легкого с дыхательной недостаточностью, жировая эмболия) - life-threatening non-infectious complications (acute bleeding, arterial thrombosis, pulmonary embolism, lung atelectasis with respiratory failure, fat embolism)	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.511
- инфекционные не угрожающие жизни (сепсис, очаговая пневмония, бронхит, плеврит, нагноение раны, цистит, пиелонефрит) - non-life threatening infectious complications (sepsis, focal pneumonia, bronchitis, pleuritis, wound purulence, cystitis, pyelonephritis)	0 ± 0	0.9 ± 0.3	0.044
- неинфекционные не угрожающие жизни (острая язва ЖКТ, венозный тромбоз) - non-life threatening non-infectious complications (acute gastrointestinal ulcer, venous thrombosis)	0.7 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.186
Гемоглобин крови < 100 г/л, дни Blood hemoglobin < 100 g/l, days	7.1 ± 2.1	16.0 ± 3.1	0.026
Гемоглобин крови < 90 г/л, дни Blood hemoglobin < 90 g/l, days	3.2 ± 1.3	7.9 ± 2.1	0.044
Общий белок сыворотки < 60 г/л, дни Total serum protein < 60 g/l, days	8.2 ± 2.2	19.5 ± 4.1	0.034
Общий белок сыворотки < 50 г/л, дни Total serum protein < 50 g/l, days	1.1 ± 0.5	5.4 ± 1.6	0.009

Примечание: p – достоверность различий по U критерию Манна-Уитни.

Note: p – reliability of differences according to Mann-Whitney's test.

преимущественно снижением числа инфекционных не угрожающих жизни осложнений.

Анализ лабораторных показателей эритропоэза и содержания общего белка в крови, проведенный в этих подгруппах в течение стационарного лечения, позволил выявить благоприятный корригирующий эффект в подгруппе с применением дезоксирибонуклеата натрия.

Продолжительность острой анемии и гипопроотеинемии по всем анализируемым диапазонам уровня гемоглобина и общего белка была достоверно больше у пациентов подгруппы с осложнениями группы сравнения (от 2,3 до 4,9 раз) по сравнению с пациентами аналогичной подгруппы основной группы.

При критических состояниях, безусловно, важное значение имеет состояние иммунной системы, а именно степень мобилизации нейтрофилов и моноцитов, обеспечивающих немедленную противoinфекционную защиту, а также регуляцию процессов воспаления и репарации. В этом аспекте у пострадавших с тяжелой СТ был проведен анализ содержания в крови мононуклеаров, экспрессирующих рецептор фактора стволовых клеток (CD117⁺), в качестве показате-

ля активации костномозгового кроветворения и мобилизации предшественников лейкоцитов и тканевых клеток в периферические ткани. Для оценки влияния дезоксирибонуклеата натрия на бактерицидные свойства лейкоцитов определяли количество def⁺НГ. Известно, что альфа-дефенсины обладают выраженной цитотоксической активностью в отношении различного рода возбудителей, а также способствуют регуляции уровня продукции кортизола и репарации поврежденных тканей [14].

Согласно данным таблицы 7, у пациентов основной группы через 7 суток после начала введения препарата наблюдалось увеличение содержания в крови моноцитов и CD117⁺ мононуклеаров, достоверно отличавшееся от содержания их в крови пациентов контрольной группы. Это следует рассматривать как активирующее влияние препарата на миграцию стволовых клеток из костного мозга в кровотока и далее в ткани, обеспечивающее тем самым репаративные процессы в очагах повреждения.

Наряду с этим установлено активирующее влияние дезоксирибонуклеата натрия на созревание в костном мозге функционально пол-

ноценных гранулоцитов (def⁺НГ), содержащих антимикробные и регуляторные пептиды, и их миграцию в кровь. Об этом свидетельствовало постепенное увеличение доли def⁺НГ среди всей популяции гранулоцитов крови в основной группе, достигающее 26 % роста по сравнению с исходным уровнем к 14-му дню наблюдения. У пациентов группы сравнения наблюдали постепенное снижение их удельного веса среди гранулоцитов к аналогичному сроку на 50 % (табл. 7).

Недостаток экзогенных биоусвояемых нуклеотидов, помимо дефицита белков, жиров, углеводов, аминокислот и микроэлементов, может отражаться на тяжести течения заболеваний. Так, например, экзогенное введение нативных фрагментов ДНК существенно улучшает деятельность костного мозга при лучевой болезни, а в онкологии – после проведения курсов химиотерапии [9]. В постшоковом периоде тяжелой СТ также наблюдается недостаточная активность функционирования костного мозга и периферической иммунной системы [1].

У пострадавших с СТ, начиная с первых часов после травмы, формируется повышенная потребность

Таблица 7
Содержание моноцитов, мононуклеаров CD117⁺, def⁺НГ у пострадавших с сочетанной травмой
Table 7
Levels of monocytes, mononuclear cells CD117⁺ and def⁺NG in patients with associated injury

Показатели Values	Группы пациентов Groups of patients	До введения	Через 7 суток	Через 14 суток	P _{1,2}	P _{1,3}
		Before injection 1	After 7 days 2	After 14 days 3		
Моноциты, ×10 ⁹ /л Monocytes, ×10 ⁹ /l	Основная Main group	0.56 ± 0.05	0.89 ± 0.07	0.65 ± 0.07	0.004	0.681
	Сравнения Comparison group	0.54 ± 0.06	0.69 ± 0.07	0.46 ± 0.05	0.160	0.526
		p = 0.799	p = 0.049	p = 0.033		
Мононуклеары CD117 ⁺ , ×10 ⁹ /л Mononuclear cells, CD117 ⁺ , ×10 ⁹ /l	Основная Main group	0.46 ± 0.05	0.81 ± 0.07	0.46 ± 0.05	0.014	0.237
	Сравнения Comparison group	0.44 ± 0.08	0.44 ± 0.07	0.39 ± 0.07	0.362	0.398
		p = 0.833	p = 0.000	p = 0.421		
Def ⁺ НГ, % Def ⁺ NG, %	Основная Main group	36 ± 4	38 ± 4	46 ± 3	0.548	0.037
	Сравнения Comparison group	41 ± 4	37 ± 3	33 ± 4	0.600	0.165
		p = 0.382	p = 0.842	p = 0.044		

Примечание: p – достоверность различий по критерию Майна-Уитни, P – по Уилкоксоу.

Note: p – reliability of differences according to Mann-Whitney's test, P – according to Wilcoxon's test.

в синтезе белка и его сохранении в сосудистом русле, в восстановлении и поддержании возможно более высокого уровня гемоглобина в крови для исключения эффектов гипоксии, а также в поддержании необходимого количества функционально полноценных иммунных клеток для осуществления противомикробной защиты и восстановления поврежденных тканей. Недостаточные резервы организма для восстановления перечисленных нарушений создают предпосылки для развития различного рода осложнений, влияющих на качество и продолжительность лечения пострадавших.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дезоксирибонуклеата натрия у пострадавших с тяжелой СТ способствует восстановлению уровня общего белка и гемоглобина в крови, усилению миграции в кровь стволовых клеток и НГ, вооруженных антимикробными пептидами. Более чувствительными к действию препарата оказались пациенты с осложненным течением СТ. В результате было достигнуто 1,8-кратное снижение количества осложнений и 6,8-дневное сокращение длительности лечения пострадавших.

В итоге проведенного двойного слепого исследования можно констатировать, что коммерчески вы-

пускаемый дезоксирибонуклеат натрия (Деринат®) повышает эффективность комплексного лечения пострадавших с тяжелой СТ.

Новизна выполненной работы защищена заявкой на изобретение (приоритетная справка от 25.12.2018).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Malyshev ME, Pivovarova LP, Ariskina OB, Osipova IV. Post-traumatic anemia in patients with severe mechanical injury. *Emergency Medical Aid*. 2013; 14(4): 41-47. Russian (Малышев М.Е., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Осипова И.В. Посттравматическая анемия у пострадавших с тяжелой механической травмой //Скорая медицинская помощь. 2013. Т. 14, № 4. С. 41-47.)
2. Tulupov AN. Severe concomitant injury. Saint-Petersburg: ООО «РА «Russkiy Yuvelir», 2015. 314 p. Russian (Тулупов А.Н. Тяжелая сочетанная травма. СПб.: Изд-во ООО «РА «Русский Ювелир»; 2015. 314 с.)
3. Tulupov AN, Besaev GM, Sinenchenko GI, Taniya SSh, Bagdasar'yants VG. Features of diagnostics and treatment of extremely severe combined injury. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015; 174(6): 29-34. Russian (Тулупов А.Н., Бесаев Г.М., Синенченко Г.И., Тания С.Ш., Багдасарьянц В.Г. Особенности диагностики и лечения крайне тяжелой сочетанной травмы //Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015. Т. 174, № 6. С. 29-34.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-6-29-34>
4. Lazarev AF, Gudushauri YaG, Solod EI, Goncharov NA. The experience of using Galavit in the complex treatment of patients with damage to the musculoskeletal system. *Kremlin Medicine. Clinical Herald*. 2007; (4): 56-58. Russian (Лазарев А.Ф., Гудушаури Я.Г., Соллод Э.И., Гончаров Н.А. Опыт применения Галавита в комплексном лечении больных с повреждением опорно-двигательного аппарата //Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2007. № 4. С. 56-58.)
5. Polytrauma: traumatic disease, dysfunction of the immune system, a modern treatment strategy. Gumanenko EK, Kozlov VK, editors. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2008. 608 p. Russian (Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения /под ред. Гуманенко Е.К., Козлова В.К. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 608 с.)
6. Grinev MV, Gromov MI, Komrakov VE. Surgical sepsis. Moscow-Saint-Petersburg, 2001. 315 p. Russian (Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. М.-СПб. 2001. 315 с.)
7. Kaplina EN, Vaynberg YuP. Derinat - a natural immunomodulator for children and adults. Moscow: Nauchnaya Kniga Publ., 2007. 240 p. Russian (Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. 3-е изд., испр. и доп. М.: Научная книга, 2007. 240 с.)
8. Liu J, Rybakina EG, Korneva EA, Noda M. Effects of Derinat on ischemia-reperfusion-induced pressure ulcer mouse model. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2018; 138(2): 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.08.013>
9. Tsybin YuN. A multivariate assessment of the severity of traumatic shock in a clinic. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1980; 125(9): 62-67. Russian (Цибин Ю.Н. Многофакторная оценка тяжести травматического шока в клинике //Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1980. Т. 125, № 9. С. 62-67.)
10. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974; 14(3): 187-196.
11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Villatts S, De Mendoza A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Int. Care Med*. 1996; 22(7): 707-710.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American college of chest physician (Society of critical care medicine consensus). Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in process. *Clin. Chest Med*. 1992; 20(6): 864-874.
13. Dement'yeva II, Charnaya MA, Morozov YuA, editors. Anemia: the guide. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2013. 304 p. Russian (Анемии: руководство /под ред. И.И. Дементьевой, М.А. Чарной, Ю.А. Морозова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 304 с.)
14. Ganz T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Immunology*. 2003; 3(9): 710-720.

Сведения об авторах:

Тулупов А.Н., д.м.н., профессор, руководитель отдела сочетанной травмы, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Information about authors:

Tulupov A.N., MD, PhD, professor, chief of associated injury unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Дулаев А.К., д.м.н., профессор, руководитель отдела травматологии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Громов М.И., д.м.н., руководитель отдела эфферентной терапии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Пивоварова Л.П., д.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Лапшин В.Н., д.м.н., профессор, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Синенченко Г.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической гастроэнтерологии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Никитин А.В., врач 6-го хирургического отделения, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Федоров А.В., заведующий отделением гравитационной хирургии крови, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Маркелова Е.В., врач клинической лабораторной диагностики КДЛ, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Осипова И.В., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Разумова Н.К., к.б.н., старший научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия.

Адрес для переписки:

Громов М.И., ул. Будапештская д. 3 литер А, г. Санкт-Петербург, Россия, 192242

Тел.: +7 (921) 322-72-47

E-mail: gromov@emergency.spb.ru

Dulaev A.K., MD, PhD, professor, chief of traumatology unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Gromov M.I., MD, PhD, chief of efferent therapy unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Pivovarova L.P., MD, PhD, chief of laboratory diagnostics unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Lapshin V.N., MD, PhD, professor, chief of anesthesiology and critical care medicine unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Sinenchenko G.I., MD, PhD, professor, chief of clinical gastroenterology unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Nikitin A.V., physician of surgery unit 6, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Fedorov A.V., chief of gravitational blood surgery unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Markelova E.V., physician of clinical laboratory diagnostics, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Osipova I.V., candidate of medical science, senior researcher of immunology laboratory, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Razumova N.K., candidate of biological science, senior researcher of anesthesiology and critical care medicine unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Address for correspondence:

Gromov M.I., Budapeshtskaya St., 3, build. A, Saint Petersburg, Russia, 192242

Tel: +7 (921) 322-72-47

E-mail: gromov@emergency.spb.ru

