

УДК 617-089.168.1-06:616.74-002.3]-079.4

ПРИНЦИПЫ РАННЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛОКАЛЬНОЙ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

*Н. А. Бархатова**Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск, Россия*

EARLY DIFFERENTIAL DIAGNOSIS PRINCIPLES OF LOCAL AND GENERALIZED FORMS OF SURGICAL SOFT TISSUE INFECTION

*N. A. Barkhatova**Chelyabinsk State Academy of Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation*

Цель. Определение частоты встречаемости и поиск способов ранней клинико-лабораторной диагностики различных вариантов генерализованной формы хирургической инфекции мягких тканей.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование результатов лечения 2350 пациентов с различными гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей.

Результаты. Динамическое исследование ФНО, ИЛ-1РА, СРБ, олигопептидов и лактоферрина крови при локальных и генерализованных формах инфекции мягких тканей выявило прямую корреляцию между уровнем СРБ, олигопептидов, лактоферрина и ФНО, что позволило использовать данные маркёры в диагностике генерализованных форм инфекции. По результатам анализа определены диагностические критерии синдрома компенсированного системного воспалительного ответа и сепсиса. Для сепсиса характерно увеличение СРБ выше 30 мг/л, олигопептидов более 0,34 ед, лактоферрина выше 1900 нг/мл, ФНО более 6 пг/мл и уровень ИЛ-1РА ниже 1500 пг/мл в сочетании с сохранением синдрома системного воспалительного ответа более 72 часов от начала адекватной терапии. Более низкие концентрации ФНО, СРБ, олигопептидов и лактоферрина крови и уровень ИЛ-1РА более 1500 пг/мл сопровождают синдром компенсированного системного воспалительного ответа.

Выводы. Использование нового подхода к ранней диагностике генерализованной инфекции позволяет оптимизировать и повысить эффективность её лечения.

Ключевые слова. Сепсис, генерализованная инфекция, цитокины.

Aim. To determine the occurrence rate and to search the methods of early clinicolaboratory diagnosis of different variants of generalized form of surgical soft tissue infection.

Materials and methods. Prospective study of the results of treatment of 2350 patients with different purulo-necrotic diseases of the soft tissues was carried out.

Results. The results of dynamic blood TNF, IL-1RA, CRP, oligopeptides and lactoferrin investigation in local and generalized forms of soft tissue infection detected direct correlation between CRP, oligopeptide, lactoferrin and TNF levels that allowed to use these markers in diagnosis of generalized forms of infection. Taking into account the results of analysis, diagnostic criteria of compensated systemic inflammatory response syndrome and sepsis were determined. Sepsis is characterized by increase in CRP>30 mg/l, oligopeptides>0,34 un, lactoferrin>1900 ng/ml, TNF>6 pg/ml and decrease in IL-1RA<1500 pg/ml with systemic inflammatory response syndrome preserved for more than 72 hours from the initiation of an

© Бархатова Н. А., 2013

e-mail: mpc74@list.ru

тел. 8 (351) 728 48 47

[Бархатова Н. А. – доктор медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии].

adequate therapy. Lower blood TNF, CRP, oligopeptide and lactoferrin concentrations and IL-1RA level exceeding 1500 pg/ml accompany the compensated systemic inflammatory response syndrome.

Conclusion. A new approach used for early diagnosis of generalized infection makes it possible to optimize and raise the efficiency of its treatment.

Key words. Sepsis, generalized infection, cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение клинических и патоморфологических проявлений сепсиса на протяжении ряда столетий привело к формированию множества теорий его развития. В XIX в. была признана микробиологическая теория сепсиса, а в середине XX в. её сменила теория И. В. Давыдовского, определившая сепсис как особенность реакции организма человека на бактериальную инвазию [2, 3, 6]. В этот период времени обязательным диагностическим критерием сепсиса считали бактериемию [1, 3]. Сформированные в середине XX в. теория, классификация, принципы диагностики и терапии сепсиса позволили улучшить прогноз и результаты лечения данной патологии. Но в последующем некоторые постулаты были опровергнуты, доказано существование бессимптомной бактериемии и независимое от наличия метастатических гнойных очагов развитие полиорганной дисфункции [2, 3, 5, 6].

Результатом научных исследований сепсиса в конце XX в. стало появление теории, основанной на системной цитокинемии, которая впервые была озвучена на Международной согласительной конференции в Чикаго в 1991 г. Решением конференции была принята новая классификация септических состояний, к которым отнесли бактериемию, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок и синдром полиорганной недостаточности [1, 2, 5, 7]. За последние десятилетия прошло много конференций, посвящённых проблемам диагностики и лечения сепсиса, появились различные теории его развития, включая концепции двухфазного ответа, «небактериального» сепсиса

и теорию иммунного дисбаланса. Каждая из них имеет свои основания и даёт не только вариант патогенеза данного заболевания, но и определяет наиболее рациональные подходы к лечению генерализованных форм инфекции.

По данным различных исследователей в последние десятилетия при гнойно-некротических инфекциях мягких тканей у взрослых и детей клинические проявления сепсиса регистрируются в 62,5–77,6% случаев, при этом доля тяжёлого сепсиса составляет от 2 до 18% [1–3, 6]. До сих пор сохраняется высоким уровень смертности при тяжёлом сепсисе и септическом шоке, достигая 40–70% [1, 2, 7]. Всё это определяет необходимость дальнейшего изучения механизмов развития сепсиса и поиск методов ранней диагностики и принципов рациональной тактики его лечения.

Цель настоящего исследования – определение частоты встречаемости и поиск способов ранней клиничко-лабораторной диагностики различных вариантов генерализованной формы хирургической инфекции мягких тканей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное исследование результатов лечения 2350 пациентов с различными гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии ГKB №1 г. Челябинска в период с 1998 по 2012 г. При использовании современной классификации септических состояний [6, 7] было выявлено, что среди всех больных в 15% случаев (352 человека) отмечали от-

дельные симптомы системной воспалительной реакции, в 42,3% (994) – признаки сепсиса, а в 12,8% (301) – клинику тяжёлого сепсиса или септического шока. В зависимости от наличия или отсутствия синдрома системной воспалительной реакции все больные были разделены на две группы. В основную группу вошли 1295 пациентов с генерализованной формой инфекции, а в группу сравнения – 1055 больных с локальной формой инфекции.

С целью дифференциальной диагностики локальной и генерализованной форм инфекции производили исследование показателей общего анализа крови, сравнение уровней и динамики маркёров острой фазы воспаления, интоксикации и системной цитокинемии. Для оценки ответной воспалительной реакции определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и лактоферрина (ЛТФ) крови. Уровень интоксикации оценивали по содержанию пептидов средней молекулярной массы (ПСМ). Для подтверждения имеющейся системной цитокинемии исследовали концентрацию двух цитокинов антагонистов: фактора некроза опухоли (ФНО- α) и рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1РА). В комплексное лечение пациентов входили: хирургическая санация очага инфекции, антибактериальная, противовоспалительная и детоксикационная терапия.

Статистическая обработка данных производилась с использованием многофакторного анализа и непараметрических методов статистики с расчётом критериев Крускала – Уоллиса и χ^2 с поправкой Йейтса. Уровень значимости был принят менее 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследований и сравнительного анализа особенностей клинического течения различных форм инфекции было выявлено, что среди пациентов с генерализованной инфекцией в 24,2% случаев (313 человек) синдром системного воспалительного

ответа был купирован в течение $2,5 \pm 0,05$ сут. от начала стационарного лечения, а у остальных 75,8% пациентов (982), несмотря на адекватную терапию, системная воспалительная реакция сохранялась в среднем $6,7 \pm 0,08$ сут. ($p < 0,05$). Адекватность и сроки проведения оперативного вмешательства, объём и характер комплексной терапии, безусловно, оказывали влияние на сроки купирования системных воспалительных изменений в организме, но в то же время при сравнении исходного (1-е сутки после госпитализации) уровня исследуемых нами лабораторных маркёров были выявлены статистически достоверные различия показателей у пациентов с кратковременным (< 72 ч) и продолжительным (> 72 ч) сохранением синдрома системного воспалительного ответа. При этом было отмечено отсутствие статистической достоверности различий уровня данных маркёров у пациентов с сопоставимой продолжительностью системных изменений более или менее 72 часов. Это стало причиной для выделения двух отдельных подгрупп пациентов с генерализованной инфекцией. В первую группу были включены больные с сохранением синдрома системного воспалительного ответа менее 72 часов после адекватной санации и начала комплексного лечения, который мы назвали синдромом компенсированной системной воспалительной реакции (СКСВР < 72 ч). Во вторую подгруппу были включены лица с сохранением системной реакции более 72 часов от начала интенсивной терапии, что соответствовало клинике различных форм сепсиса (ССВР > 72 ч). Дальнейшие исследования выявили ряд лабораторных критериев, характерных для локальной и различных вариантов течения генерализованной формы инфекции.

При сравнении динамики абсолютных показателей клеточного состава крови для локальной формы инфекции в первые 3–5 суток от начала лечения были характерны: анемия лёгкой степени – у 11% больных, умеренный лейкоцитоз ($< 12 \cdot 10^9$ /л) – у 32%,

у 4,4% пациентов в возрасте старше 70 лет регистрировали первичную лейкопению, которая сохранялась весь период лечения в стационаре при нормальном содержании лимфоцитов и моноцитов крови. Для генерализованной формы инфекции с синдромом компенсированного системного воспалительного ответа (СКСВР<72 ч) в первые 3–5 суток лечения были характерны: анемия лёгкой степени – у 37% человек, выраженный лейкоцитоз ($10-14 \cdot 10^9/\text{л}$), нормальное или повышенное содержание лимфоцитов ($1,6-3,1 \cdot 10^9/\text{л}$) и моноцитоз ($0,66-0,78 \cdot 10^9/\text{л}$). При этом у пациентов с клиникой сепсиса (ССВР>72 ч) в 95% случаев отмечали анемию средней или тяжёлой степени, в 76% – выраженный лейкоцитоз ($>12 \cdot 10^9/\text{л}$) с увеличением доли незрелых форм нейтрофилов более 10% в 83% случаев. Количество лимфоцитов в крови имело тенденцию к снижению ($1,01-1,62 \cdot 10^9/\text{л}$), и в 64% случаев лимфопения сохранялась до 17–25 суток. Абсолютное количество моноцитов при сепсисе было повышено ($0,63-0,94 \cdot 10^9/\text{л}$), а при тяжёлом сепсисе и септическом шоке, напротив, отмечали моноцитопению ($0,078-0,094 \cdot 10^9/\text{л}$), которая свидетельствовала о развитии иммунной дисфункции и недостаточности.

При сравнении уровня показателей острой фазы воспаления, интоксикации и системной цитокинемии также был выявлен ряд характерных особенностей. При локальной форме инфекции все маркёры оставались в пределах нормы за исключением С-реактивного белка, который у 17% больных был незначительно повышен (7–12 мг/л). При генерализованной форме инфекции с синдромом компенсированного системного воспалительного ответа (СКСВР<72 ч) СРБ был в пределах 12–29 мг/л, олигопептиды (ПСМ) были менее 0,34 ед., а лактоферрин (ЛТФ) не превышал 1900 нг/мл ($p<0,05$). В то же время при различных формах сепсиса (ССВР>72 ч) СРБ был выше 30 мг/л, ПСМ превышали 0,34 ед., а ЛТФ крови значительно превосходил уровень 1900 нг/мл ($p<0,05$).

При динамическом исследовании системной цитокинемии у 200 больных с различными формами и вариантами течения хирургической инфекции мягких тканей только при генерализованной форме был выявлен дисбаланс двух цитокинов – антагонистов (ФНО и ИЛ-1РА), который имел характерные отличия при различных вариантах течения инфекции (таблица).

Динамика уровня показателей системной цитокинемии, эндотоксемии и воспаления при различных вариантах течения хирургической инфекции

Показатели в группах	Сутки послеоперационного периода				
	1-е	3-е	5-е	10-14-е	15-20-е
<i>С-реактивный белок (СРБ) (0–6 мг/л)</i>					
СВР ₀₋₁ (n=302)	8,3**	5,03**	3,6**	3,2**	–
СКСВР (n=54)	18,3 ^{а0}	7,3 ^{а0}	5,6 ^{а0}	3,1 ⁰	0
Сепсис (n=349)	54,3	49,9	39,7	24,6	18,3
<i>Пептиды средней молекулярной массы (ПСМ) (0,24–0,26 ед.)</i>					
СВР ₀₋₁ (n=302)	0,21**	0,23**	0,22**	0,23**	–
СКСВР (n=54)	0,27 ⁰	0,26 ⁰	0,24 ⁰	0,23 ⁰	0,22
Сепсис (n=349)	0,392	0,374	0,37	0,302	0,284
<i>Лактоферрин (ЛТФ) (600–1400 нг/мл)</i>					
СВР ₀₋₁ (n=49)	427**	474**	522**	594**	–
СКСВР (n=21)	1416 ^{а0}	1213 ^{а0}	1156 ^{а0}	873 ^{а0}	698 ⁰
Сепсис (n=50)	2607	2108	1698	1286	1294
<i>Фактор некроза опухоли (ФНО) (0–2,5 пг/мл)</i>					
СВР ₀₋₁ (n=50)	0,72**	0,5**	0,26**	0	–
СКСВР (n=54)	2,7 ^{а0}	2,1 ^{а0}	1,4 ^{а0}	0,4 ^{а0}	0
Сепсис (n=96)	9,6	8,7	7,4	3,4	1,3
<i>Рецепторный антагонист интерлейкина-1 (ИЛ-1РА) (50–1000 пг/мл)</i>					
СВР ₀₋₁ (n=50)	386**	343**	290**	275**	259**
СКСВР (n=54)	1706 ^{а0}	1645 ^{а0}	1407 ^{а0}	976 ^{а0}	520*
Сепсис (n=96)	1280	1212	907	503	576

Примечание: СВР₀₋₁ – локальная форма инфекции (не более 1 симптома системной воспалительной реакции); СКСВР – синдром компенсированной системной воспалительной реакции; ** – $p<0,01$ – достоверность отличия при локальной и генерализованной инфекции; * – $p<0,05$ – достоверность различий при СКСВР и локальной инфекции; ⁰ – $p<0,05$ – достоверность различий при СКСВР и сепсисе.

Согласно полученным данным, при синдроме компенсированного системного ответа (СКСВР<72 ч) уровень ФНО в первые 3 суток оставался в пределах нормы или незначительно повышался (2,7 пг/мл), а ИЛ-1РА, напротив, в течение 12 суток превышал 1400 пг/мл ($p<0,05$). В отличие от этого, при различных формах сепсиса (ССВР>72 ч) наблюдали обратную картину: ФНО в течение первых 15 суток был значительно повышен (9,6 пг/мл), а ИЛ-1РА, наоборот, оставался в пределах нормы или не превышал 1400 пг/мл в первые 2–3 суток от начала лечения ($p<0,05$).

Степень изменений и динамика перечисленных показателей клеточного состава крови, уровня интоксикации (ПСМ), остроты ответной воспалительной реакции (СРБ, ЛТФ) и выраженности системной цитокинемии (ЛТФ, ФНО, ИЛ-1РА) свидетельствуют о наличии отличий в патогенезе различных форм и вариантов течения инфекции мягких тканей. При локальной инфекции степень изменения исследуемых показателей была минимальной, что указывает на отсутствие системной цитокинемии, интоксикации и объясняет отсутствие клинических проявлений системного воспалительного ответа.

При синдроме компенсированной системной воспалительной реакции отмечали признаки системной цитокинемии (повышение ФНО и ИЛ-1РА) с преобладанием активности противовоспалительной системы (ИЛ-1РА), была выявлена умеренная степень активности ответной воспалительной реакции (лейкоцитоз, лимфоцитоз, кратковременный моноцитоз, увеличение СРБ и ЛТФ) и интоксикации (ПСМ). Сопоставление этих лабораторных и клинических данных даёт возможность предположить, что при данном варианте течения генерализованной инфекции системные проявления ответной реакции организма напрямую связаны с состоянием гнойно-некротического очага и обусловлены поступлением медиаторов воспаления, токсинов и других биологически активных ве-

ществ из септического очага в кровь. Именно при таком условии после санации очага инфекции становится возможным купирование системного воспалительного ответа в первые 72 часа, необходимые для завершения метаболизма поступивших из септического очага и циркулирующих в крови токсинов, медиаторов воспаления и биологически активных веществ.

При сохранении синдрома системного ответа более 72 часов после хирургической санации очага инфекции, что наиболее полно соответствует диагнозу «сепсис», отмечали общий лейкоцитоз, лимфопению и моноцитоз, показатели остроты воспалительного ответа (СРБ, ЛТФ) и интоксикации (ПСМ) имели значительное отклонение от нормы, а среди цитокинов преобладал провоспалительный ФНО, в то время как активность противовоспалительной системы (ИЛ-1РА) была снижена. Из этого следует, что при различных формах сепсиса имела место выраженная интоксикация и системная провоспалительная цитокинемия, что обусловлено не только поступлением из первичного очага в кровь медиаторов воспаления и токсинов, но и вторичной системной цитокинемией, развивающейся при активации циркулирующих нейтрофилов и тканевых макрофагов (моноцитоз) вне очага первичной инфекции (макрофаги печени, селезёнки, лёгких и т.д.).

Именно поэтому системный воспалительный ответ у 75,8% больных с генерализованной формой инфекции сохранялся продолжительное время после адекватной санации первичного гнойно-некротического очага, несмотря на дополнительное проведение комплексной консервативной терапии. Немаловажную роль в этом процессе играет и выявленная нами недостаточная активность противовоспалительной системы (ИЛ-1РА). Такой вариант течения инфекции мягких тканей, на наш взгляд, в наибольшей мере соответствует современным представлениям о различных формах сепсиса. Дан-

ная клиническая картина требует внимания со стороны врача и обязательного отражения особенностей ответной реакции организма в клиническом диагнозе.

При статистической обработке полученных данных была выявлена прямая корреляция между уровнем ФНО и исследуемыми нами показателями, что позволило отнести СРБ ($r=0,96$; $p<0,05$), пептиды средней молекулярной массы ($r=0,84$; $p<0,05$) и лактоферрин ($r=0,93$; $p<0,05$) крови к диагностическим маркерам сепсиса. Методика сочетанного исследования приведённых показателей острой фазы воспаления и интоксикации для диагностики сепсиса защищена патентом РФ на изобретение (№2319967 от 19.07.2006 г.).

Выводы

1. Для определения рациональной тактики лечения гнойно-некротических заболеваний мягких тканей необходимо выявить не только локальную и генерализованную форму инфекции, но и клинический вариант её течения (синдром компенсированного системного воспалительного ответа, сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок), определяемый по продолжительности сохранения системных воспалительных изменений и варьированию лабораторных показателей воспаления и интоксикации.

2. При гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей у 15% больных отмечали отдельные симптомы системной воспалительной реакции, у 13,3% – синдром компенсированного системного ответа и у 41,8% – клинику различных форм сепсиса.

3. Дополнительными лабораторными маркерами сепсиса являются: анемия средней или тяжёлой степени, лимфопения и моноцитоз, а моноцитопения наиболее характерна для тяжёлого сепсиса.

4. Диагноз различных форм сепсиса подтверждают увеличение показателей С-реактивного белка более 30 мг/л, олигопептидов – выше 0,34 ед., лактоферрина крови –

более 1900 нг/мл и дисбаланс цитокинов с преобладанием фактора некроза опухоли в сочетании с сохранением синдрома системного воспалительного ответа более 72 часов после хирургической санации очага инфекции и начала адекватного лечения.

5. Сочетание синдрома системной воспалительной реакции с умеренным увеличением С-реактивного белка (12–29 мг/л), олигопептидов (менее 0,34 ед.), лактоферрина крови (менее 1900 нг/мл) и дисбалансом уровня цитокинов в пользу противовоспалительного ИЛ-1РА указывает на высокую вероятность купирования данного синдрома в первые 24–72 часа после адекватной санации первичного гнойно-некротического очага и соответствует клиническим проявлениям синдрома компенсированной системной воспалительной реакции.

Библиографический список

1. Ерюхин И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия. Ч. 1. Вестник хирургии 1998; 157 (1): 85–91.
2. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. М.: Мокеев 2001; 368.
3. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. СПб.: Фолиант 2000; 448.
4. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М. 1990; 447.
5. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. Сепсис. Клинико-патологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск: ИнтелТек 2004; 291.
6. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: Медицинское информационное агентство 2010; 352.
7. Bone R. G. Let's agree on terminology: definition of sepsis. Crit. Care. Med. 1991; 19 (7): 973–976.

Материал поступил в редакцию 09.10.2013