

© Л.Л.Плоткин, 2007
УДК 616.381-002-06:616.94-022.7-07

Л.Л.Плоткин

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.Н.Бордуновский) Челябинской государственной медицинской академии

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, маркеры сепсиса.

Введение. В настоящее время в клинической практике используются несколько маркеров сепсиса (МС): С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и интерлейкин-6 (IL-6) [1, 6, 13, 16]. Считается, что они должны позволить подтвердить диагноз сепсиса у пациентов в трудных диагностических случаях, с помощью МС количественно оценить тяжесть состояния и прогноза у больных сепсисом и должны служить надежными критериями эффективного лечения. При абдоминальном сепсисе (АС), когда диагноз уже верифицирован, интерес представляют последние два значения МС.

Цель исследования — изучить возможности использования маркеров сепсиса при оценке тяжести состояния, прогнозе и эффективности лечения у пациентов с абдоминальным сепсисом.

Материал и методы. В работе представлены результаты проспективного исследования, в котором участвовали 398 пациентов с АС, госпитализированных в клинику нашей кафедры, в период 2000–2005 гг. В исследование включены наблюдения верифицированного во время операции разлитого гнойного перитонита, соответствующие диагностическим критериям сепсиса [12]. На основе этих же критериев, все больные с АС при поступлении в клинику разделены на группы. 1-я — образована из 150 (45%) пациентов с градацией тяжести — сепсис, 2-ю — составили 110 (32%) больных с тяжелым сепсисом и в 3-ю — вошли 74 (22%) пациента с септическим шоком. Оценка тяжести больных проводилась по шкале APACHE II. Средний возраст пациентов был $(48 \pm 0,5)$ года, среди них — 74,6% мужчин. Показатель летальности составил 50,7% (всего умер 201 больной), атрибутивной летальности — 74,6%. Причинами развития АС были: прободные гастродуоденальные язвы (у 36% от общего числа пациентов), различные травмы органов брюшной полости (у 21,6%), деструктивный аппендицит (у 13,8%), острая кишечная непроходимость

(у 9,6%), деструктивный холецистит (у 7,2%), несостоятельность анастомозов после различных операций на органах брюшной полости (у 6,6%) и прободение опухоли толстой кишки (у 5,2%). Осложнения были диагностированы у 55 (16,5%) больных: у 13% из них — нагноение операционной раны, у 2% — возникли кишечные свищи, в 1,5% — диагностирована эвентрация.

Из исследования исключены больные с распространенным перитонитом, если очаг внутрибрюшной инфекции был ликвидирован в ходе первой операции, а течение заболевания не соответствовало критериям диагностики сепсиса. Таких больных было 64 (16%).

Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в плазме и перитонеальном экссудате IL-6 (реагенты фирмы «Biosource») — норма в плазме $(5 \pm 0,5)$ пкг/мл, в сыворотке уровень лактоферрина (ЛФ) (реагенты фирмы «Вектор-Бест») — норма до 1000 нг/мл [8]. В контрольной группе из 20 пациентов, оперированных по поводу простого аппендицита, содержание IL-6 в брюшной полости было (124 ± 21) пкг/мл. Методом латекс-агглютинации (реагенты фирмы «Ольвикс Диагностикум») полуколичественно определяли уровень СРБ (норма — до 6 мг/л). Для расчета концентрации ПКТ использован количественный иммунолюминиметрический метод (BRAHMS Diagnostica) (норма менее 0,5 нг/мл) [1]. Уровень эндогенной интоксикации изучали по сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) по методу, предложенному А.А.Тогайбаевым и др. (норма — 32–33%) [9].

Статистическую обработку материала проводили общепринятыми методами вариационной статистики [7]. Также были произведены расчеты относительного риска наступления летального исхода (ОР) как отношения числа умерших пациентов к числу выживших. Чувствительность МС определяли как отношение положительных тестов к сумме положительных и ложноотрицательных тестов, умноженное на 100%. Специфичность МС высчитывали как частное от деления количества отрицательных тестов на сумму отрицательных и ложноположительных тестов, умноженное на 100%. Для сравнения чувствительности и специфичности МС строилась характеристическая кривая (ROC-curve). Эффективность теста определяли площадью под кривой (чем она больше, тем эффективнее тест) [10]. Корреляционный анализ проводили по общепринятой системе с применением таблицы значения коэффициента корреляции (r) [7].

Результаты и обсуждение. Зависимость между уровнем МС и тяжестью состояния пациентов с АС в период до операции представлена в табл. 1. Исходный уровень всех МС коррелировал с оценкой тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II ($r=0,83\pm 0,07$). При определении тяжести состояния больных с АС до операции чувствительность и специфичность СРБ была 92 и 67% соответственно, ПКТ — 95 и 79%, IL-6 — 95 и 81%.

Результат изучения динамики МС в зависимости от исхода заболевания у пациентов с АС представлен в табл. 2. Согласно данным таблицы, значения изучаемых МС непосредственно перед операцией были увеличены, но в группе больных с неблагоприятным исходом они были достоверно выше, чем аналогичные показатели в группе пациентов с благоприятным течением АС. В 1-й день после операции в обеих группах сравнения отмечено достоверное увеличение уровня всех МС. Однако в группе умерших больных их величины были выше, чем в группе выживших пациентов. Начиная с 3-х суток раннего послеоперационного периода, уровень СРБ и ПКТ снижается в 1-й и 2-й группе, хотя сохраняется достоверное

отличие этих показателей в группах сравнения. К 10-м суткам наблюдения величина СРБ и ПКТ достигает нормальных значений независимо от исхода АС.

В аналогичный период наблюдения уровень IL-6 в плазме крови у больных с благоприятным исходом также имеет тенденцию к снижению, но к 10-м суткам остается достоверно выше нормы. В группе умерших пациентов значение IL-6 значительно превышало уровень аналогичного показателя в группе больных с благоприятным исходом. Оценка тяжести состояния пациентов по шкале АРАСНЕ II коррелировала с содержанием IL-6 в плазме крови ($r=0,87\pm 0,04$). При построении кривых соотношения чувствительности и специфичности изучаемых МС (см. рисунок) точкой разделения были взяты показатели 5-х суток послеоперационного периода. Площадь под кривой СРБ была 0,57; ПКТ — 0,68, IL-6 — 0,85. Таким образом, только IL-6, определяемый в плазме крови, является наиболее чувствительным тестом оценки тяжести и прогноза у пациентов с АС.

Задача следующего этапа исследования была изучить возможности применения IL-6 плазмы, перитонеального экссудата, сывороточного ЛФ и

Таблица 1

Зависимость между уровнем маркеров сепсиса и тяжестью состояния пациентов с абдоминальным сепсисом до операции (n=334) (M±σ)

Градации тяжести	Оценка по шкале АРАСНЕ II, баллы	СРБ, мг/л	ПКТ, нг/мл	IL-6, пкг/мл
Сепсис ¹	10±0,3	7,2±0,4*	2,5±0,3*	10±1,1
Сепсис ²	12±0,7*	11±0,7*	15±0,5*	25±1,3*
Тяжелый сепсис	17±0,4*	24±0,5*	30±1,4*	95±5,6*
Септический шок	24±0,2*	46±2,5*	45±2,1*	145±12,5*

Примечание. Сепсис¹ — больные с двумя симптомами системного воспалительного ответа; сепсис² — больные с тремя и более симптомами системного воспалительного ответа.

* $p<0,05$.

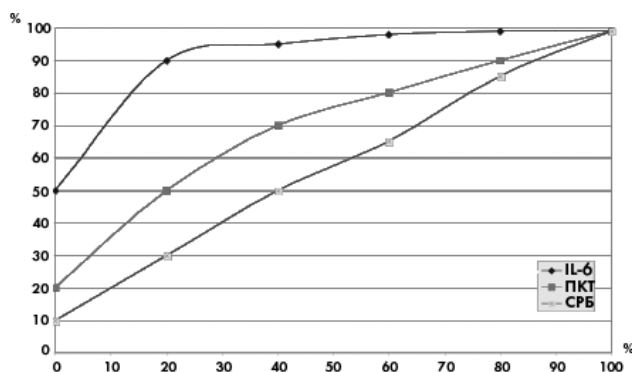
Таблица 2

Сравнительная динамика маркеров сепсиса (M±σ) в зависимости от исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом

Дни	Выжившие (n=133)				Умершие (n=201)			
	АРАСНЕ, баллы	СРБ, мг/мл	ПКТ, нг/мл	IL-6, пкг/мл	АРАСНЕ, баллы	СРБ, мг/мл	ПКТ, нг/мл	IL-6, пкг/мл
До операции	11±1,5	9,1±0,5	8,5±0,4	17±1,2	19±2,3*	18±0,4*	32±1,7*	120±9,1*
1-й	17±1,4*	24±1,3*	28±1,3*	187±26,4*	24±2,2	42±1,2**	60±2,1**	425±41,2**
3-й	15±0,6	12±0,6*	11±0,6*	82±2,5*	26±1,8*	28±1,5**	42±0,3**	687±48,4**
5-й	15±0,8	7,5±0,3*	9±0,2*	78±1,8	27±1,4*	17±1,6*	12±0,4**	689±47,3*
7-й	12±0,4*	6±0,5	1,8±0,3*	77±0,8	27±1,3*	8±0,3*	2±0,4*	830±45,3*
10-й	8±0,4*	6±0,3	0,5±0,1*	42±1,2*	28±1,3*	7,5±0,5	1,2±0,2**	910±51,2*

* Различия показателей достоверны внутри группы ($p<0,05$).

** Различия показателей достоверны между группами ($p<0,05$).



Сравнение характерологических кривых (ROC-curve) специфичности (по оси абсцисс) и чувствительности (по оси ординат) маркеров сепсиса.

ССЭ в качестве критериев эффективности лечения. Результаты этого этапа исследования представлены в табл. 3. Согласно полученным данным, уровни IL-6 в плазме и экссудате из брюшной полости у больных с благоприятным исходом были достоверно ниже, чем в группе пациентов с неблагоприятным исходом вне зависимости от числа повторных операций. В ходе исследования получена корреляция между числом осложнений и числом релапаротомий. Относительный риск возникновения осложнений в группе выживших больных соответственно числу повторных операций был 0,05 (после одной), 0,13 (после трех), 0,05 (более трех). Аналогичный показатель в группе умерших пациентов был соответственно 0,25, 0,27, 0,3. Число осложнений было больше в группе больных с достоверно более высоким уровнем IL-6 в перитонеальном экссудате. Программируемые санационные релапаротомии не привели к снижению этого показателя в обеих изучаемых группах.

Относительный риск летального исхода у пациентов после одной релапаротомии составил

0,17, после трех — 0,35 и у более трех — 0,47. Увеличение вероятности наступления летального исхода коррелировало с уровнем IL-6, определяемым в плазме и брюшной полости, а также с уровнем эндогенной интоксикации и ССЭ. При изучении динамики ЛФ получена отрицательная корреляционная связь этого показателя с уровнем ССЭ ($r = -0,54$). По мере нарастания уровня эндогенной интоксикации величина сывороточного ЛФ достоверно уменьшалась, достигая значений в группе пациентов с неблагоприятным исходом ниже нормальных величин. Этот факт получил подтверждение и в других исследованиях [11]. Лактоферрин определяет активность нейтрофилов. Известно, что в ответ на эндотоксемию и выброс провоспалительных цитокинов происходит активация цитокининдуцируемых хемоаттрактантов нейтрофилов, которые отвечают за мобилизацию нейтрофилов в очаг воспаления [4]. Под действием IL-6 печень синтезирует СРБ, который взаимодействует с IL-8, угнетая его активирующее влияние на хемоаттракцию нейтрофилов и экспрессию молекул адгезии, тем самым уменьшая воспалительный ответ [3, 13]. Уровень СРБ в плазме крови возрастает через 4–6 ч после запуска септического каскада, а пик его концентрации держится до 35–50 ч [2, 13]. При тяжелой бактериальной инфекции основным органом, синтезирующим ПКТ, является печень. Выброс этого МС происходит под воздействием IL-6 [2]. В плазме крови повышение ПКТ отмечается уже через 2 ч после манифестации сепсиса, период полураспада составляет 22–35 ч [1, 2]. Таким образом, существует определенная кооперация МС, ключевым звеном в которой является IL-6.

Изучаемые МС имеют высокий показатель чувствительности при постановке диагноза сепсис [1–3, 13]. В то же время, высокий уровень СРБ и ПКТ в плазме крови больных сепсисом

Таблица 3

Оценка эффективности лечения пациентов с абдоминальным сепсисом в зависимости от динамики маркеров сепсиса ($M \pm \sigma$)

Маркеры сепсиса	Число релапаротомий					
	1		3		Более 3	
	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие
IL-6 ¹ , пкг/мл	82±2,5	687±48*	78±1,8	689±47,3*	77±0,8	830±45,3*
IL-6 ² , пкг/мл	760±28	1100±105*	805±87	1208±112*	815±102	1216±98*
ЛФ, нг/мл	2500±240	1400±146*	1800±135	870±92*	1300±200	540±20*
ССЭ, %	38±0,2	46±0,3*	42±1,3	56±0,5*	54±0,7	58±0,3*
Количество осложнений, n (%)	3 (5,5)	14 (20)	7 (13)	15 (29)	3 (5,5)	16 (27)
Показатель летальности, n (%)	–	35 (17,4)	–	71 (37,3)	–	95 (45,3)

Примечание. IL-6¹ — уровень в плазме; IL-6² — уровень в перитонеальном экссудате.

* $p < 0,05$.

сохраняется непродолжительное время. Лишь IL-6 определяется в крови пациентов сепсисом до 14-х суток от начала заболевания [5, 6, 14, 15]. Уровень IL-6 коррелирует с развитием органной дисфункции [17] и показателем летальности [13, 19]. Повторные операции у больных с АС приводят к увеличению IL-6 в плазме крови и коррелируют с гемодинамическими нарушениями [18]. Увеличение IL-6 в перитонеальном экссудате, по данным литературы [20], не зависит от содержания аналогичного показателя в плазме больных, но коррелирует с числом случаев несостоятельности анастомозов после больших абдоминальных операций.

Выводы. 1. Полноценным маркером сепсиса, позволяющим оценить тяжесть состояния, прогноз и эффективность лечения пациентов с АС, по данным настоящего исследования, является IL-6.

2. Повышение уровня IL-6 в плазме крови и перитонеальном экссудате у больных с АС является фактором неблагоприятного прогноза в отношении возникновения осложнений и риска летального исхода.

3. Санационные релапаротомии не приводят к снижению уровня IL-6 в экссудате из брюшной полости.

4. С-реактивный белок и прокальцитонин, являясь ранними маркерами развития сепсиса, не могут быть использованы в качестве маркеров прогноза и эффективности лечения в связи с их быстрой кинетикой у больных с АС.

5. Одним из факторов прогноза является реципрокное изменение содержания сывороточного лактоферрина и уровня эндогенной интоксикации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции /Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанд.—М.: Т-Визит, 2003.—185 с.
2. Гендрель Д., Башон К. Прокальцитонин как маркер бактериальной инфекции: Пер. с англ. // Практикующий врач.—2002.—№ 2.—С. 1–4.
3. Гуманенко Е.К., Немченко Н.С., Бояринцев В.В. и др. С-реактивный белок при тяжелой сочетанной травме, не осложненной и осложненной сепсисом // Вестн. хир.—2005.—№ 5.—С. 55–59.
4. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Недашковский Э.В. Острое повреждение легких при сепсисе.—Архангельск: СГУ, 2004.—96 с.
5. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н. Руководство по клиническому питанию в интенсивной терапии.—СПб.—Екатеринбург: Фарм Инфо, 2003.—310 с.
6. Рейнхарт К., Мейснер М. Маркеры воспаления при сепсисе: клиническое и терапевтическое значение: Пер. с англ. // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии.—Архангельск, 2003.—С. 251–254.
7. Сергеев В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях.—М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.—256 с.
8. Сухарев А.Н., Николаев А.А., Васильев М.Ю. Уровень сывороточного лактоферрина в норме и патологии // Вопр. мед. химии.—1990.—№ 3.—С. 81–83.
9. Тогайбаев А.А., Куркузкин А.В., Рикун И.В. и др. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело.—1988.—№ 9.—С. 22–24.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Пер. с англ.—М.: Медиа Сфера, 1998.—С. 60–98.
11. Чурляев Ю.А., Григорьев Е.В., Щерстобитов А.В. и др. Характеристика некоторых компонентов системной воспалительной реакции у больных с распространенным перитонитом // Анест. и реаниматол.—2003.—№ 2.—С. 31–33.
12. Bone R.C., Balk R.A., Cerro F. B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/ SCCM consensus conference committee // Chest.—1992.—Vol. 101.—P. 1644–1655.
13. Bozza F., Bozza P., Castro-Faria — Neto H.C. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines; what is their value as biomarkers for disease severity? // Mem. Inst. Oswald Cruz.—Vol. 100, № 1.—P. 341–346.
14. Gogos C.A., Drosou E., Bassaris H.P., Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options // J. Infect. Dis.—2000.—Vol. 181, № 14.—P. 176–180.
15. Groeneveld A.B., Tacx A.N., Rossin R. et al. Circulating inflammatory mediators predict shock, and mortality in febrile patients with microbial infection // Clin. Immunol.—2003.—Vol. 106, № 2.—P. 106–112.
16. Marshall J.C., Vincent J.L., Fink M.P. et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable // Crit. Care Med.—2003.—Vol. 31.—P. 1560–1567.
17. Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J. et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple — system organ failure and mortality // Chest.—1993.—Vol. 103, № 6.—P. 565–575.
18. Sautner T., Gotzinger P. Does reoperation for abdominal sepsis enhance the inflammatory host response? // Arch. Surg.—1997.—Vol. 132, № 3.—P. 255–365.
19. Tanaka H., Ishikawa K., Nishino M. et al. Changes in granulocyte colony-stimulating factor concentration in patients with trauma and sepsis // J. Trauma.—1996.—Vol. 40, № 2.—P. 718–725.
20. Yamamoto T., Umegae S., Kitagawa T. et al. Intraperitoneal cytokine productions and their relationship to peritoneal sepsis and systemic inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease // Dis. Colon Rectum.—2005.—Vol. 48, № 5.—P. 1005–1015.

Поступила в редакцию 23.06.2006 г.

L.L.Plotkin

CLINICAL SIGNIFICANCE OF INFLAMMATION MARKERS IN ABDOMINAL SEPSIS PATIENTS

Possibilities of using C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), lactoferrin (LF) and sorption ability of erythrocytes (SAE) as markers of the severity, prognosis and criteria of effectiveness of treatment were studied in 334 patients with abdominal sepsis. The investigation of the sepsis marker dynamics has shown that fast kinetics of CRP and PCT makes it impossible to assess the prognosis and effectiveness of treatment using these markers. IL-6, LF and SAE are the only ones to be used for this purpose.