

МЕТОД ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Н.А. Бархатова

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

Приведены результаты динамического исследования концентрации С-реактивного белка крови в ходе антибактериальной терапии различных форм гнойно-некротической инфекции мягких тканей, и доказана возможность использования этого маркера для оценки эффективности применяемых антибактериальных препаратов и определения рациональных сроков продолжительности данного вида терапии.

Ключевые слова: С-реактивный белок, антибактериальная терапия.

При гнойных заболеваниях мягких тканей основным методом лечения наряду с адекватным оперативным вмешательством является антибактериальная терапия. Выбор той или иной группы антибиотиков на начальном этапе лечения осуществляется эмпирически, на основе предположений врача о возможном спектре бактериальной флоры, являющейся возбудителем инфекции. Гнойный характер воспаления чаще вызывает грамположительная флора, а причиной гнойно-некротического и гнилостного типов воспаления чаще бывают грамотрицательные или анаэробные микроорганизмы [1–3]. Эмпирическая терапия не всегда приносит желаемый эффект, это связано с тем, что с течением времени, спустя несколько десятилетий после открытия антибиотиков появились микроорганизмы, устойчивые или даже зависимые от антибактериальных препаратов. В каждом конкретном случае резистентность микрофлоры остаётся неизвестной для врача до получения результатов бактериологического исследования отделяемого из очага воспаления. В то же время наиболее широко распространённые методы определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам с помощью стандартных дисков на твёрдой универсальной питательной среде позволяют получить первичный результат через 3–4 суток, и в течение данного периода лечение антибиотиками проводится «вслепую». На фоне отмеченного в последнее время нарастания числа гнойных осложнений послеоперационного периода (14–40 %), гнойных заболеваний мягких тканей (2,5–12,0 случаев на 100 человек) и частоты встречаемости мезенхимального сепсиса (до 62,5–77,6 % от числа гнойных инфекций), это становится серьёзной проблемой современной клинической медицины [1–3, 7].

Следует признать, что в настоящее время существуют методы, позволяющие получить сведения о возбудителе и его резистентности в течение 2–3 ч, например, способ лазерной спектроскопии (Walk-Away-40; Auto-Scan) [5, 6]. В то же время

высокая стоимость данных аппаратов и расходных материалов к ним в настоящее время ограничивает возможность их широкого клинического использования.

Другим важным аспектом является тот факт, что не всегда чувствительность микрофлоры к антибиотикам *in vitro* совпадает с эффективностью данного препарата *in vivo*. В ряде случаев даже при использовании этиотропной терапии клиницист не получает должного эффекта [1, 2, 4]. Особенно значимым это становится при сопутствующем синдроме системной воспалительной реакции и различных формах сепсиса, при которых только высокоэффективное в отношении возбудителя антибактериальное средство позволяет добиться быстрого снижения микробной нагрузки на организм и обеспечивает необходимые условия для достижения максимальной эффективности лечения [1].

Целью настоящего исследования было определение практической ценности динамики уровня С-реактивного белка для оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии при различных формах гнойно-некротических заболеваний мягких тканей.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное научное исследование результатов лечения 2250 больных с различными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, получивших стационарное лечение в период с 1998 по 2010 год в условиях гнойного хирургического отделения городской клинической больницы № 1 г. Челябинска. Диагностику септических состояний у данных больных проводили согласно классификации, принятой в Чикаго в 1991 году. В ходе исследований в соответствии с наличием или отсутствием симптомов системной воспалительной реакции все больные были разделены на две группы. В основную группу вошли 1238 человек (55,1 %) с двумя и более симптомами системной воспалительной реакции. Средняя длительность данного синдрома у больных исследуемой группы

составила $5,7 \pm 0,12$ сут. Группу сравнения составили 1012 человек (44,9 %) с одним симптомом системной реакции или при их отсутствии.

В стационаре больные обеих групп получали комплексную терапию, которая включала адекватное оперативное вмешательство, антибактериальную, противовоспалительную и детоксикационную терапию. Первоначально до начала антибактериального лечения у всех больных производился забор материала для бактериологического исследования на чувствительность к антибиотикам во время первого оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде, в первые 3–5 сут, антибактериальная терапия носила эмпирический характер. При необходимости продолжения лечения антибиотиками более длительное время назначение препаратов производилось в соответствии с полученными результатами исследования чувствительности возбудителей из очага инфекции.

Среди больных с гнойными процессами успешная эмпирическая терапия и совпадение чувствительности микрофлоры с назначенным препаратом была отмечена в 76,0 % случаев, а при гнилостно-некротических процессах в 32,0 % случаев. В остальных случаях возбудители инфекции были резистентны к препаратам стартовой антибактериальной терапии.

Для ранней оценки эффективности антибактериальной терапии у 705 больных обеих групп помимо динамики клинической симптоматики (купирование или сохранение синдрома системного воспалительного ответа, уменьшение или исчезновение локальных признаков воспаления) мы использовали мониторинг С-реактивного белка крови, концентрация которого напрямую связана

со степенью бактериальной агрессии [2]. Исследования данного маркера проводили каждые 24 ч в течение 5 сут лечения, когда становилась известной чувствительность микрофлоры. В результате проведенных исследований нами были получены следующие результаты (табл. 1).

В соответствии с полученными данными исходная концентрация С-реактивного белка крови у пациентов группы сравнения находилась в пределах 6,9–7,2 мкг/л, а в основной группе – 24,0–32,5 мкг/л. В процессе лечения в каждой из групп были определены две подгруппы больных в зависимости от наличия или отсутствия клинического эффекта от проводимого лечения. В группе сравнения выраженный эффект от консервативного лечения после операции отмечали в 82,0 % случаях, в виде положительной динамики местной клинической симптоматики и нормализации температуры тела. В основной группе лишь у 27,0 % пациентов имело место уменьшение воспалительных явлений и купирование симптомов системной воспалительной реакции в первые 24–72 ч, у остальных 73,0 % больных длительное время сохранялись или имели тенденцию к прогрессированию воспалительные изменения в тканях и персистировал синдром системного ответа. Динамика уровня С-реактивного белка соответствовала течению клинической симптоматики. При эффективности антибактериальной терапии уровень С-реактивного белка начинал снижаться уже через 24 часа от начала терапии, в то же время при отсутствии положительной клинической динамики концентрация С-реактивного белка имела тенденцию к нарастанию или сохранялась на прежнем уровне.

Таблица 1

Динамика уровня С-реактивного белка крови
у больных с локальной и генерализованной формой инфекции мягких тканей в 1–5 сут

Группа	Клинический эффект антибактериального лечения (% больных)		Концентрация С-реактивного белка крови (мкг/л)*				
			1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут
Сравнения (n = 302)	Есть	82,0*	7,2*	6,2*	3,2*	2,8*	0
	Нет	18,0*	6,9	7,3	6,3*	4,7	2,1
Основная (n = 403)	Есть	27,0	24*	18,4*	12,5*	7,1*	5,8*
	Нет	73,0	32,5	46,8	56,0	52,0	48,0

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателей в группах (критерий Манна – Уитни, хи-квадрат).

Таблица 2

Средние сроки элиминации микрофлоры ран
и нормализации уровня С-реактивного белка крови у больных обеих групп

Группа	Клинический эффект лечения (% больных)		Сроки нормализации показателей (сут)		
			С-реактивный белок	Элиминация микрофлоры	
				КОЕ $< 10^5$ /мл	Роста нет
Сравнения (n = 302)	Есть	82,0*	$2,3 \pm 0,11^*$	$2,1 \pm 0,06^*$	$5,4 \pm 0,04^*$
	Нет	18,0*	$4,2 \pm 0,09^*$	$3,8 \pm 0,07^*$	$10,8 \pm 0,09^*$
Основная (n = 403)	Есть	27,0	$5,4 \pm 0,27^*$	$4,8 \pm 0,05^*$	$12,8 \pm 0,06^*$
	Нет	73,0	$15,6 \pm 0,54^*$	$13,7 \pm 0,1^*$	$32,4 \pm 0,12^*$

Для подтверждения зависимости концентрации С-реактивного белка крови и степени бактериальной обсеменённости раны как основного фактора, поддерживающего воспаление в случае неэффективной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде, было проведено сравнение сроков элиминации возбудителей и нормализации уровня данного маркера (табл. 2).

Полученные данные подтверждают наличие статистически достоверной зависимости между адекватностью антибактериальной терапии, проявляющейся быстрой элиминацией патогенной флоры и уменьшением концентрации С-реактивного белка крови ($r_{\text{осн}} = 0,94$; $r_{\text{сравн}} = 0,97$, $p < 0,05$). Данный метод диагностики защищён патентом на изобретение (Способ оценки эффективности интенсивной терапии мезенхимального сепсиса. № 2322678 от 19.07.2006).

Важно отметить, что именно уменьшение количества возбудителей в очаге воспаления ниже критического для мягких тканей уровня КОЕ = 10^5 /мл приводило к нормализации уровня С-реактивного белка. При этом сроки полной элиминации микроорганизмов превышали сроки нормализации данного маркера при локализованных формах инфекции на 3,1–6,6 сут, а при генерализованных формах на 7,4–16,8 сут. Учитывая тот факт, что возбудителями гнойно-некротических инфекций мягких тканей часто являются представители условно-патогенной флоры, которая нередко представлена естественной микрофлорой кожи и слизистых оболочек, динамика и сроки нормализации С-реактивного белка становятся более ясными. Для данных видов бактерий в организме человека существуют особый порог «иммунной терпимости» [1, 2]. Превышение определённого количественного барьера или присутствие естественной микрофлоры вне границ её биоценоза приводит к активации ответной иммунной реакции и воспалению, а уменьшение количества возбудителей ниже критического уровня приводит к активации противовоспалительной системы.

Важно отметить и тот факт, что средние сроки нормализации С-реактивного белка крови, даже при наличии клинического эффекта от проводимой терапии, в основной группе были в 2,3 раза больше, чем в группе сравнения. А у некоторых пациентов с локальной инфекцией С-реактивный белок весь период лечения оставался в пределах нормы, чего не было ни у одного больного с генерализованной формой инфекции. Эту особенность

взаимосвязи уровня С-реактивного белка от вида воспалительной реакции и формы инфекции можно использовать при определении показаний к антибактериальной терапии.

Заключение. Как показали исследования, тенденция к снижению уровня С-реактивного белка в течение первых 24–48 ч антибактериальной терапии после адекватной операции говорит об эффективности проводимого лечения. В то же время сохранение высокого уровня данного маркера или его постепенное увеличение указывает на наличие персистирующего очага инфекции или на отсутствие эффекта от применяемых антибактериальных препаратов. Использование данного маркера в клинических условиях наиболее оправдано в ранние сроки проведения эмпирической антибактериальной терапии до получения данных бактериологического исследования чувствительности возбудителей инфекции, для получения объективных показаний к началу и проведению антибактериальной терапии. При этом нормализация С-реактивного белка является объективным критерием окончания антибактериальной терапии, что повышает рациональность данного вида терапии.

Литература

1. Ерюхин, И.А. *Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия. Ч. 1* / И.А. Ерюхин // *Вестник хирургии*. – 1998. – Т. 157, № 1. – С. 85–91.
2. Исаков, Ю.Ф. *Сепсис у детей* / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова. – М.: Мокеев, 2001. – 368 с.
3. Кузин, М.И. *Раны и раневая инфекция* / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. – М., 1990. – 447 с.
4. Лыткин, М.И. *Неоперативная санация у больных с акушерским и гинекологическим сепсисом* / М.И. Лыткин, Ю.В. Цвелев, А.Н. Тулупов // *Вестник хирургии*. – 1989. – Т. 137, № 9. – С. 28–31.
5. Руднов, В.А. *Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса* / В.А. Руднов // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2000. – Т. 45, № 7. – С. 3–5.
6. Bone, R.G. *Let's agree on terminology: definition of sepsis* / R.G. Bone // *Crit. Care Med.* – 1991. – Vol. 19, № 7. – P. 973–976.
7. Rello, J. *The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia*. / J. Rello, M. Gatlego, D. Marcial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156, № 1. – P. 196–200.

Поступила в редакцию 17 августа 2012 г.