

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ЛОКАЛЬНОЙ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Н.А. Бархатова
ЧелГМА, г. Челябинск

Приведены результаты исследований и основные диагностические критерии для синдрома компенсированного системного воспалительного ответа, который сохраняется не более 72 часов после адекватной санации очага инфекции, и различных форм сепсиса с продолжительным сохранением системной воспалительной реакции организма. В качестве лабораторных критериев для ранней диагностики этих состояний предложено использовать С-реактивный белок (СРБ), олигопептиды, лактоферрин и показатели абсолютного количества клеток крови, что позволяет сделать лечение этой патологии более эффективным.

Ключевые слова: синдром системной воспалительной реакции, сепсис, СРБ, олигопептиды, лактоферрин.

Проблемы раневой инфекции и гнойно-некротических заболеваний мягких тканей в последние десятилетия не утратили своей актуальности. Особенно остро и неоднозначно стоит вопрос о диагностике различных форм мезенхимального сепсиса, причём наиболее спорным вопросом остаётся клиническое использование классификации септических состояний, предложенной на Международной согласительной конференции в Чикаго в 1991 году [2, 4, 6]. Ранее используемая в отечественной клинической медицине классификация сепсиса отличается от вновь предложенных диагностических критериев, что вызывает немало споров и разногласий среди клиницистов, патофизиологов и иммунологов. Это в свою очередь определяет необходимость проведения дальнейших исследований по вопросам ранней диагностики и определения рациональной тактики лечения различных форм инфекции [4, 5].

По данным отечественных и зарубежных авторов синдром системного воспалительного ответа и сепсис сопровождают гнойно-некротические заболевания мягких тканей в 62,5–77,6 % [4], а летальность при его тяжёлых формах до сих пор составляет от 12 до 60 % и не имеет тенденции к снижению [2, 3, 5]. Ранее используемый для клинического подтверждения сепсиса факт бактериемии в настоящее время многими учёными подвергается сомнению на основании современных данных о возможности развития бессимптомной, идиопатической или кратковременной бактериемии [3]. В связи с этим в настоящее время наибольшее внимание исследователей направлено на поиск наиболее специфических для генерализованных форм инфекции лабораторных показателей крови, которые позволяли бы устанавливать диагноз сепсиса на ранних стадиях и прогнозировать течение системной воспалительной реакции [2, 4, 5].

Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости локальных, генерализованных форм гнойно-некротической инфекции мягких тканей, и определение возможности использования общих клинических показателей крови, уровня С-реактивного белка, олигопептидов и лактоферрина сыворотки крови для диагностики различных форм инфекции.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное исследование результатов лечения 2250 больных с различными гнойно-некротическими 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, которая включает следующие нозологические формы инфекции: синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок [2, 4].

В ходе исследований в зависимости от наличия и выраженности симптомов системной воспалительной реакции (гипертермия выше 38 °С или ниже 36 °С; тахикардия более 90 уд. в мин; тахипноэ более 20 в мин или $pCO_2 < 32$ мм рт. ст. (для больных на аппарате искусственной вентиляции лёгких); лейкоцитоз более 12 000 в мкл или ниже 4000 в мкл (или наличие не менее 10 % незрелых клеток), а также в зависимости от продолжительности сохранения данного синдрома все больные были разделены на три группы.

Первую группу составили 1012 человек (44,9 %) с локальной формой инфекции (СВР₀₋₁), у которых не было системной воспалительной реакции или регистрировали один из её симптомов (15,0 %). Вторую группу составили 299 больных (13,3 %),

у которых синдром системного воспалительного ответа сохранялся менее 72 часов после санации очага инфекции ($2,5 \pm 0,05$ сутки) и мы его назвали компенсированным. В третью группу вошли 939 больных (41,8 %) с клиникой сепсиса, у которых синдром системной воспалительной реакции сохранялся $6,7 \pm 0,08$ суток после санации очага инфекции, а в ряде случаев отмечали признаки недостаточности органов.

Комплексное лечение гнойно-некротической инфекции мягких тканей включало: санацию очага инфекции, местные способы активного ведения ран (УЗ-кавитация, применение ферментов, методы физиотерапевтического воздействия), антибактериальную, инфузионно-детоксикационную терапию, применение иммуномодуляторов и противовоспалительных средств.

Всем больным в ходе лечения проводили комплексное клинико-лабораторное обследование функции внутренних органов, а также был проведён сравнительный анализ абсолютных показателей клеточного состава периферической крови (эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, моноциты). У 705 пациентов (304 больных с локальной и 403 пациента с генерализованной формой инфекции) исследовали уровень и динамику изменения концентрации С-реактивного белка (в норме 3 ± 3 мг/л) и олигопептидов (в норме $0,24 \pm 0,02$ усл. ед.). А у 120 пациентов (49 больных с локальной и 71 пациент с генерализованной формой инфекции) дополнительно исследовали динамику концентрации лактоферрина крови (в норме 1000 ± 400 нг/мл).

Выбор перечисленных биохимических показателей крови для диагностики различных форм и клинических вариантов течения инфекции определяли их биологические свойства. Так увеличение уровня С-реактивного белка напрямую связано с наличием патогенной и условно-патогенной флоры в очаге воспаления, и данный фактор участвует в реакции активации комплемента по классическому пути [4]. Олигопептиды позволяют оценить степень выраженности эндотоксемии, кроме того, в эту фракцию входят продукты деградации некоторых регуляторных цитокинов и медиаторов воспаления [2]. Лактоферрин продуцируют лейкоциты, клетки железистого эпителия и костного мозга, активированные при системной провоспалительной цитокинемии. Данный белок острой фазы воспаления участвует в реакции фагоцитоза и ингибирует комплементзависимые реакции с циркулирующими иммунными комплексами [3].

Определение уровня С-реактивного белка, олигопептидов и лактоферрина крови производили при поступлении в стационар и через каждые 24–48 часов. Результатом проведённых исследований уровня этих трёх маркёров и их диагностической значимости при различных формах инфекции стало получение патента на изобретение («Способ диагностики мезенхимального сепсиса» №23119967 от 19.07.2006).

Статистическую обработку полученных в ходе исследований данных производили путём рас-

чёта критериев: Манна–Уитни, Крускала–Уоллиса и χ^2 , с уровнем значимости менее 5 % [1].

Результаты и обсуждение. В ходе исследований мы пришли к выводу, что сравнение абсолютного количества различных видов лейкоцитов крови и уровня предложенных биохимических маркёров (СРБ, олигопептиды, лактоферрин) позволяет объективизировать системную реакцию организма и расширить диагностические возможности широко распространённых методов исследования общего анализа крови. При сравнении абсолютных показателей клеточного состава крови были выявлены характерные изменения их количества при различных формах и клинических вариантах течения инфекции, причём достоверные различия были выявлены не только при локальной и генерализованной формах инфекции, но также имели прямую корреляцию с продолжительностью сохранения синдрома системного воспалительного ответа более и менее 72 часов после санации очага инфекции ($\gamma > 0,72$, при $p < 0,05$).

При локальной форме инфекции мягких тканей в первые 5 суток у всех больных отмечали умеренный лейкоцитоз (не более 11 800 в мкл), в 11,0 % случаев была анемия лёгкой степени тяжести, при этом абсолютное количество лимфоцитов и моноцитов крови находилось в пределах нормы весь период лечения. При синдроме компенсированного системного воспалительного ответа (ССВР < 72 ч) у 79 % больных была анемия лёгкой степени, а выраженный лейкоцитоз (12 000–16 000 в мкл) и увеличение доли незрелых форм нейтрофилов (14–23%), характерный для всех пациентов (100,0 %) этой группы, в 27,0 % случаев сопровождал лимфоцитоз (3100 в мкл), и в 7,0 % случаев моноцитоз (780 в мкл). При этом нормализацию клеточного состава крови при данном варианте течения инфекции отмечали не позднее 5–6 суток лечения в стационаре ($p < 0,05$).

Для различных форм сепсиса была характерна анемия средней или тяжёлой степени с тенденцией к снижению эритроцитов и гемоглобина крови на 17–20% в сутки и значительный лейкоцитоз (16 000–47 000 в мкл). При тяжёлом сепсисе в 3,7 % случаев (46 больных) на 8–10 сутки отмечали вторичную лейкопению (1600–2900 в мкл) ($p < 0,05$). Количество лимфоцитов в периферической крови при сепсисе (1010–1600 в мкл) и тяжёлом сепсисе (500–980 в мкл) имело тенденцию к снижению, причём в 64,0 % случаев лимфопения сохранялась до периода реконвалесценции (25–32 суток) ($p < 0,05$). Содержание моноцитов в крови при сепсисе увеличивалось (630–890 в мкл), а при тяжёлом сепсисе и септическом шоке, напротив, для подавляющего числа больных (78,0 %) была характерна моноцитопения (78–94 в мкл), которая в свою очередь являлась отражением степени развивающейся иммунной дисфункции.

Сравнение концентрации С-реактивного белка, олигопептидов и лактоферрина крови при генерализованной форме инфекции на момент поступления

и в процессе лечения, выявило достоверную разницу их уровня у 54 пациентов (13,4 %) с синдромом компенсированного системного ответа (ССВР < 72 ч) и у 349 больных (86,6 %) с клиникой сепсиса (ССВР > 72 ч). При этом среди пациентов в каждой из выделенных групп концентрация исследуемых маркёров и при поступлении, и в динамике не имела достоверных различий (табл. 1).

Согласно полученным данным, при локальной форме инфекции (СВР_{0.1}) олигопептиды и лактоферрин крови оставались весь период лечения в норме, а СРБ у 23,0 % больных в течение $1,8 \pm 0,03$ суток не превышал 12 мг/л ($p < 0,01$). При синдроме компенсированного системного ответа (СКСВР < 72 ч) исходный уровень С-реактивного белка был в пределах 12–28 мг/л, олигопептиды не превышали 0,34 ед., а уровень лактоферрина крови был ниже 1900 нг/мл, и данные показатели возвращались к норме в период с $1,8 \pm 0,18$ по $3,8 \pm 0,21$ сутки лечения ($p < 0,01$). А у больных с клиникой сепсиса (ССВР > 72 ч) исходно уровень СРБ был выше 30 мг/л, олигопептиды превышали 0,34 ед., а лактоферрин крови был более 1900 нг/мл. Причём на фоне лечения лактоферрин крови возвращался к норме только на $12,2 \pm 0,75$ сутки, а нормализация уровня СРБ и олигопептидов происходила лишь к $21,3 \pm 0,19$ и $25,4 \pm 0,18$ суткам стационарного лечения ($p < 0,01$). Статистически достоверные различия исходных концентраций и сроков нормализации приведённых биохимических маркёров подтверждают существование различных форм и клинических вариантов течения гнойно-некротической инфекции мягких тканей.

При сопоставлении полученных данных с патофизиологическими принципами развития различных клинических вариантов генерализованной формы инфекции, можно заключить, что при синдроме компенсированного системного ответа, токсины и медиаторы воспаления образуются и затем поступают в системный кровоток из первичного септического очага, и потому их исходный уровень в сыворотке крови не так высок, но санация

очага инфекции сопровождается быстрым снижением концентрации медиаторов воспаления и бактериальных токсинов, что и определяет быструю нормализацию исследуемых нами маркёров крови.

В отличие от синдрома компенсированной системной реакции при сепсисе исходный, значительно более высокий, уровень маркёров крови определяется тем, что, поступающие в системный кровоток, биологически активные вещества, токсины, продукты распада тканей и молекулы бактериального происхождения образуются не только в септическом очаге, но вне первичного очага инфекции (при активации тканевых макрофагов печени, лёгких, селезёнки и т. д.). Развивающаяся в этом случае чрезмерная системная цитокинемия определяет исходную более высокую концентрацию исследуемых нами маркёров крови, продолжительное сохранение клиники синдрома системного ответа и отсутствие зависимости между системными проявлениями инфекции и состоянием септического очага. Выделенный нами для дифференциальной диагностики синдрома компенсированного системного воспалительного ответа и различных форм сепсиса 72 часовой промежуток сохранения клинических проявлений генерализованной инфекции, был определён эмпирическим путём, и основан на результатах проведённого многостороннего клинико-лабораторного исследования пациентов с гнойно-некротической инфекцией мягких тканей.

Для определения степени влияния характера распространённости гнойно-некротического процесса на развитие клинического варианта течения инфекции был проведён анализ нозологических форм заболеваний при локальной и генерализованной инфекции (табл. 2).

При локальной инфекции отграниченные гнойно-некротические процессы были у 71,1 % больных, а в 28,9 % случаев наблюдали различные виды флегмон, а при генерализованной форме инфекции отграниченные процессы были характерны для 32,3 % больных, а у 67,8 % пациентов наблю-

Таблица 1

Динамика уровня СРБ, олигопептидов и лактоферрина крови
при локальной и генерализованной форме инфекции мягких тканей

Группа	1–2 сут.	3–4 сут.	5–9 сут.	10–14 сут.	15–20 сут.
С-реактивный белок (СРБ) (0–6 мг/л)					
СВР _{0.1}	$8,2 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,3^*$	$3,4 \pm 0,2$	0	–
СКСВР < 72ч	$18,3 \pm 0,2^*$	$7,3 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,1^*$	$3,1 \pm 0,1^*$	0
Сепсис	$54,3 \pm 0,4^*$	$49,9 \pm 0,5^*$	$32,2 \pm 0,4^*$	$24,6 \pm 0,5^*$	$18,3 \pm 0,4$
Олигопептиды (ПСМ) (0,24–0,26 ед.)					
СВР _{0.1}	$0,23 \pm 0,003^*$	$0,24 \pm 0,004^*$	$0,22 \pm 0,002^*$	–	–
СКСВР < 72ч	$0,27 \pm 0,005^*$	$0,26 \pm 0,003^*$	$0,24 \pm 0,002^*$	$0,23 \pm 0,001^*$	$0,22 \pm 0,001^*$
Сепсис	$0,39 \pm 0,002^*$	$0,37 \pm 0,002^*$	$0,34 \pm 0,003^*$	$0,30 \pm 0,002^*$	$0,28 \pm 0,003^*$
Лактоферрин (ЛТФ) (600–1400 нг/мл)					
СВР _{0.1}	$630 \pm 19^*$	$547,3 \pm 20^*$	$473,1 \pm 13^*$	$594,2 \pm 14^*$	–
СКСВР < 72ч	$1416,4 \pm 67^*$	$1213,2 \pm 26^*$	$1086,3 \pm 22^*$	$873,5 \pm 21^*$	$698,3 \pm 17^*$
Сепсис	$2607,3 \pm 37^*$	$2107,8 \pm 19^*$	$1523,1 \pm 12^*$	$1286,4 \pm 11^*$	$1294 \pm 8^*$

Примечание: * – $p < 0,05$; жирным шрифтом выделены показатели выше нормы.

Таблица 2

Доля больных с различными формами инфекции
в зависимости от характера местного воспалительного процесса

Подгруппы	Тип воспаления			
	Гнойное		Некротическое	
	Отграниченное (n = 999)	Не отгра- ниченное (n = 868)	Отграниченное (n = 119)	Не отгра- ниченное (n = 264)
Локальная инфекция (n = 1012)	65,4 %*	26,1 %*	5,7 %*	2,8 %*
Генерализованная инфекция (n = 1238)	25,0 %*	48,8 %*	7,3 %*	19,0 %*
СКСВР ₂₋₄ < 72 ч (n = 299)	36,0 %**	52,0 %	6,0 %	5,0 %**
ССВР ₂₋₄ > 72 ч (сепсис) (n = 939)	21,0 %**	48,0 %	8,0 %	23,0 %**

Примечание: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$.

дали флегмонозный характер воспалительной реакции тканей ($p < 0,05$).

При синдроме компенсированного ответа и при сепсисе преобладали пациенты с флегмонами мягких тканей, но при этом доля гнойных флегмон в подгруппах была близкой, составляя 53 % и 48 % соответственно ($p > 0,05$), а гнилостно-некротические флегмоны у пациентов с синдромом компенсированного системного ответа регистрировали в 4,6 раза реже, чем у больных с сепсисом, и они составляли соответственно 5 % и 23 % ($p < 0,01$). Из этого следует, что флегмонозный характер воспалительной реакции тканей увеличивает риск формирования генерализованной формы инфекции, а гнилостно-некротические изменения тканей определяют развитие различных форм сепсиса.

Выводы:

1. При гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей в 45,0 % случаев была характерна локальная форма инфекции, в 13,3 % случаев имел место синдром компенсированной системной воспалительной реакции, сохраняющийся не более 72 часов после санации очага инфекции, а в 41,7 % случаев клиническая картина соответствовала различным формам сепсиса.

2. Оценка исходного уровня и динамики абсолютного количества эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов крови может быть использована в качестве дополнительных критериев при дифференциальной диагностике формы и клинического варианта течения инфекции, при этом лабораторными маркерами сепсиса является анемия средней или тяжелой степени, лимфопения и моноцитоз, а моноцитопения в большей мере характерна для тяжелой формы сепсиса.

3. Увеличение концентрации СРБ более 30 мг/л, олигопептидов более 0,34 ед. и лактоферрина выше 1900 нг/мл в сочетании с сохранением синдрома системного воспалительного ответа более 72 часов после адекватной санации очага инфекции мягких

тканей являются диагностическими критериями мезенхимального сепсиса.

4. Благоприятным прогностическим признаком, отражающим высокую степень вероятности купирования имеющегося синдрома системной воспалительной реакции в течение 24–72 часов от начала адекватного комплексного лечения является уровень С-реактивного белка менее 30 мг/л, олигопептидов не более 0,34 ед. и лактоферрина крови не выше 1900 нг/мл.

5. Сочетание клиники синдрома системной воспалительной реакции с нормальным уровнем С-реактивного белка и лактоферрина крови исключает диагноз сепсиса и определяет необходимость поиска «не бактериальных» причин возникновения данного синдрома воспалительного ответа.

Литература

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Ерюхин, И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема на кануне нового тысячелетия / Е.А. Ерюхин // Вестник хирургии. – 1998. – Т. 157, № 1. – Ч.1. – С. 85–91.
3. Иммуноферментный метод определения лактоферрина человека и его использование для диагностики гнойно-септических осложнений / Е.Р. Немцова, Л.М. Иванова, Р.И. Якубовская и др. // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т.41, № 3. – С. 58–61.
4. Исаков, Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова – М.: Моисеев, 2001. – 368 с.
5. Костюченко, А.Л. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса / А.Л. Костюченко, А.Н. Бельских, А.Н. Тулунов. – СПб.: Фолиант, 2000. – 448 с.
6. Bone, R.G. Let's agree on terminology: definition of sepsis / R.G. Bone // Crit. Care Med. – 1991. – V. 19, № 7. – P. 973–976.

Поступила в редакцию 22 мая 2010 г.