

## Новые подходы и принципы ранней диагностики генерализованных форм инфекции и мезенхимального сепсиса

Н.А.БАРХАТОВА

### The new approach and principles early instillation of diagnosis general forms of infection and mesenchymal sepsis

N.A.BARCHATOVA

Челябинская государственная медицинская академия

---

Проведено проспективное исследование результатов лечения 2250 больных с различными гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей. Сочетание клиники 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 72 часа.

*Ключевые слова:* ранняя диагностика, генерализованная инфекция

To carry out analysis results of treatment 2250 patients with different forms infection of soft tissues. Combination of clinic of system inflammatory reaction to moderate augmentation C-reactive protein over 30 mg/l, oligopeptides more 0,34 unit, lactoferrin over 1900 ng/ml, breach balance of cytokines with prevailing TNF in combination with conservation systemic inflammatory response syndrome more 72 hours after the equivalent operation and beginning conservative treatment.

*Key words:* early diagnostics, a generalised infection

---

На протяжении ряда столетий изучение клинических и патоморфологических проявлений сепсиса сопровождалось формированием множества теорий развития данной патологии. Господствующую в XIX веке микробиологическую теорию развития сепсиса в середине XX века сменила теория И.В. Давыдовского, определившая его как макробиологическую проблему, связанную с “древней” реакцией организма человека на внедрение возбудителей инфекции. Но, к сожалению, данная теория, объясняя зависимость местных и общих проявлений инфекции в организме, не смогла в полной мере прояснить причины возникновения многочисленных морфофункциональных и клинических признаков и форм сепсиса [2, 3]. В этот период времени отечественные клиницисты использовали классификацию сепсиса, подразделяющую его на две формы: септицемию и септикопиемию, в зависимости от наличия или отсутствия вторичных метастатических очагов гнойной инфекции. При этом кардинальным дифференциально-диагностическим критерием сепсиса считали наличие лабораторно подтвержденной бактериемии [1, 3].

Сформировавшиеся в этот промежуток времени теория, классификация и клинические принципы диагностики и терапии сепсиса принесли

определённые плоды, позволившие улучшить прогноз и результаты лечения данной патологии. Но, со временем, по мере накопления новых данных о взаимодействии микрофлоры и организма человека, были получены сведения, противоречащие ранее избранному постулату. Так, было доказано, что бактериемия в ряде случаев может протекать бессимптомно, а полиорганная дисфункция при сепсисе не всегда определяется формированием метастатических гнойных очагов в тех или иных внутренних органах [2, 3, 5].

Результатом нового витка научных исследований данного заболевания стала теория системной цитокинемии, как основы патогенеза сепсиса, которая была впервые озвучена в 1991 году в Чикаго на Международной согласительной конференции Американской ассоциации торакальных врачей и общества по лечению больных, находящихся в критическом состоянии. Тогда же, по решению данной конференции была принята новая классификация септических состояний, к которым было предложено отнести бактериемию, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок и синдром полиорганной недостаточности [1, 2, 5, 6].

За последние семнадцать лет данная теория нашла и своих сторонников, и своих противников.

Множество публикаций и конференций, посвящённых проблеме диагностики и лечения сепсиса, подтверждают актуальность и широкую распространённость данной патологии. В частности, 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%, при этом доля тяжёлого сепсиса составляет от 2% до 18% [1, 2, 3]. Также до сих пор сохраняется на высоком уровне смертность от различных форм сепсиса, составляя от 19% до 40-70%, особенно при тяжёлых его формах [1, 2, 6]. В таких условиях современный взгляд на патогенез сепсиса побуждает учёных к поиску оптимальных диагностических критериев и ведёт к пересмотру принципов лечения данного заболевания.

Целью настоящего исследования явилось определение частоты встречаемости и рациональных принципов диагностики локальной и генерализованной форм гнойно-некротической инфекции мягких тканей.

### Материалы и методы

Проведено проспективное исследование результатов лечения 2250 больных с различными гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии ГКБ №1 г. Челябинска в период с 1998 по 2008 годы. При использовании современной классификации септических состояний, предложенной в Чикаго в 1991 году, было выявлено, что среди всех больных в 15% случаев (338 больных) отмечались отдельные симптомы системной воспалительной реакции, у 42,3% больных (951 больной) наблюдали признаки сепсиса, а в 12,8% случаев была клиника тяжёлого сепсиса или септического шока. В зависимости от наличия или отсутствия синдрома системной воспалительной реакции клинически выделяли две формы инфекции: локальную и генерализованную. В соответствии с этим принципом у 1238 больных с наличием синдрома системного воспалительного ответа была установлена генерализованная форма инфекции, а у 1012 больных данного синдрома не было, то есть инфекция носила локальный характер.

С целью подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики локальной и генерализованных форм инфекции производили исследование показателей общего анализа крови, сравнение уровней и динамики маркёров острой фазы воспа-

ления, 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 $\alpha$ ) (провоспалительный цитокин) и рецепторного антагониста интерлейкина – 1 (ИЛ-1РА) (противовоспалительный цитокин). В комплексное лечение данных больных входило: оперативное вмешательство (хирургическая санация очага инфекции), антибактериальная, противовоспалительная и детоксикационная терапия.

### Результаты и их обсуждение

В ходе исследований и статистического анализа результатов клинического течения различных форм инфекции было выявлено, что среди пациентов с генерализованной инфекцией в 24,2% случаев (299 больных) синдром системного воспалительного ответа был купирован в течение  $2,5 \pm 0,05$  суток от начала стационарного лечения, а у остальных 75,8% пациентов (939 больных), несмотря на адекватную терапию, системная воспалительная реакция сохранялась в среднем  $6,7 \pm 0,08$  суток. Адекватность и сроки проведения оперативного вмешательства, объём и характер комплексной терапии, безусловно, оказывали влияние на сроки купирования системных воспалительных изменений в организме. В тоже время при сравнении исходного (1 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 и отсутствие достоверности различий данных маркёров у пациентов со сходной продолжительностью системных изменений. Это позволило разделить больных с генерализованной инфекцией на две подгруппы: с кратковременным синдромом системного воспалительного ответа (ССВР<72 ч) и с различными формами сепсиса (ССВР>72 ч).

При сравнении динамики абсолютных показателей клеточного состава крови при локальной форме инфекции в первые 3-5 суток от начала лечения отмечали анемию лёгкой степени (11% больных), умеренный лейкоцитоз ( $<12 \times 10^9/\text{л}$ ) (32%

больных), у 4,4% больных 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 кратковременным синдромом системного воспалительного ответа (ССВР<72 ч) в первые 3-5 суток лечения были характерны: анемия лёгкой степени (37% больных), выраженный лейкоцитоз ( $10-14 \times 10^9/\text{л}$ ), нормальное или повышенное содержание лимфоцитов ( $1,6-3,1 \times 10^9/\text{л}$ ) и моноцитоз ( $0,66-0,78 \times 10^9/\text{л}$ ). При этом генерализованные формы инфекции с продолжительным сохранением системной воспалительной реакции (ССВР>72 ч), что мы расценивали как признак сепсиса, в 95% случаев сопровождала анемия средней или тяжёлой степени, в 76% случаев был выраженный лейкоцитоз ( $>12 \times 10^9/\text{л}$ ) с увеличением доли незрелых форм нейтрофилов более 10% в 83% случаев. Количество лимфоцитов в крови имело тенденцию к снижению ( $1,01-1,62 \times 10^9/\text{л}$ ), и в 64% случаев лимфопения сохранялась до 17-25 суток. Абсолютное количество моноцитов при сепсисе было повышено ( $0,63-0,94 \times 10^9/\text{л}$ ), а при тяжёлом сепсисе и септическом шоке, напротив, отмечали тенденцию к моноцитопении ( $0,078-0,094 \times 10^9/\text{л}$ ), которая свидетельствовала о развитии иммунной дисфункции или недостаточности. При сравнении уровня показателей острой фазы воспаления, интоксика-

ции и системной цитокинемии был выявлен ряд особенностей. При локальной форме инфекции все маркёры оставались в пределах нормы за исключением С-реактивного белка, который у ряда больных был незначительно повышен (7-12 мг/л). При генерализованной форме инфекции с кратковременным синдромом системного воспалительного ответа (ССВР<72 ч) СРБ был в пределах 12-29 мг/л, олигопептиды были менее 0,34 ед., а лактоферрин не превышал 1900 нг/мл ( $p<0,05$ ). В тоже время при различных формах сепсиса с продолжительным сохранением системной воспалительной реакции (ССВР>72 ч) СРБ был выше 30 мг/л, олигопептиды превышали 0,34 ед., а лактоферрин крови значительно превосходил уровень 1900 нг/мл ( $p<0,05$ ). При исследовании системной цитокинемии был выявлен дисбаланс двух цитокинов – антагонистов (ФНО и ИЛ-1РА), характерный для разных вариантов течения генерализованной формы инфекции. Так при кратковременном синдроме системного ответа уровень ФНО в первые 3 суток оставался в норме или незначительно повышался (2,7 пг/мл), а ИЛ-1РА, напротив, в течение 12 суток превышал 1400 пг/мл ( $p<0,05$ ). При различных формах сепсиса (ССВР>72 ч) наблюдали обратную картину, ФНО в течение первых 15 суток значительно отличался от нормы (9,6 пг/мл), а ИЛ-1РА, напротив, оставался в пределах нормы или не превышал 1400 пг/мл в первые 2-3 суток от начала лечения ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика показателей острой фазы воспаления, интоксикации и цитокинемии при различных формах инфекции мягких тканей**

Показатель (норма) (ед. изм.)	СРБ (0-6) (мг/л)	ПСМ (0,24-0,26) (усл. ед.)	ЛТФ (600-1400) (нг/мл)	ФНО (0-2,5) (пг/мл)	ИЛ-1РА (50-1000) (пг/мл)
<b>Локальная форма инфекции (СВР0-1) (n=1012)</b>					
Концентрация	0-12*	0,24-0,26*	300-1000*	0-0,8*	50-390*
Сроки нормализации (сут.)	2	2	1	1	1
<b>Генерализованная форма инфекции, ССВР2-4&lt;72 ч (n=299)</b>					
Концентрация	12-29	0,26-0,34	1000-1900	0,5-3	>1400
Сроки нормализации (сут.)	4	3	2	3	12
<b>Генерализованная форма инфекции, сепсис (ССВР2-4&gt;72 ч) (n=939)</b>					
Концентрация	>30	>0,34	>1900	>3	50-1400
Сроки нормализации (сут.)	21	25	12	15	3

\* -  $p<0,05$  – достоверное отличие показателей в трёх группах.

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) указывают на имеющиеся отличия в патогенезе различных вариантов течения и форм инфекции мягких тканей. При локальной форме инфекции степень изменения исследуемых показателей была незначительной или они оставались

в норме, что указывает на отсутствие системной цитокинемии, интоксикации и объясняет отсутствие клинических проявлений системного воспалительного ответа. При кратковременном синдроме 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 кратковременном синдроме системного ответа проявления инфекции напрямую связаны с состоянием гнойно-некротического очага и клиника системной воспалительной реакции обусловлена поступлением медиаторов воспаления, токсинов и других биологически активных веществ из септического очага в периферический кровоток. Именно при таком условии после санации очага инфекции становится возможным купирование системного воспалительного ответа в ближайшие 24-72 часа, необходимые для завершения метаболизма, поступивших из септического очага и циркулирующих в крови токсинов, медиаторов воспаления и других биологически активных веществ.

При сохранении синдрома системного ответа более 72 часов от момента хирургической санации очага инфекции у пациентов наблюдали иную картину крови: общий лейкоцитоз сочетался с лимфопенией и моноцитозом, показатели остроты воспалительного ответа (СРБ, ЛТФ) и интоксикации (ПСМ) имели значительное отклонение от нормы, а среди цитокинов преобладал провоспалительный ФНО, при характерном угнетении активности противовоспалительной системы (ИЛ-1РА). Из этого следует, что при таком варианте течения генерализованной формы инфекции имеет место выраженная интоксикация и системная провоспалительная цитокинемия, и она обусловлена 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% боль-

ных 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, вполне соответствует современным представлениям о различных формах сепсиса и требует соответствующего отражения в клиническом диагнозе.

При статистической обработке 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. На данный метод сочетанного исследования приведённых показателей острой фазы воспаления и интоксикации для диагностики сепсиса получен патент РФ на изобретение.

## Выводы

1. Для определения рациональной тактики лечения гнойно-некротических заболеваний мягких тканей необходимо определять не только форму инфекции (локальная или генерализованная), но и клинический вариант её течения (синдром системного воспалительного ответа, сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок), определяемый по продолжительности сохранения системных воспалительных изменений.

2. При гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей у 15% больных отмечали отдельные симптомы системной воспалительной реакции, в 13,3% случаях синдром системного ответа был купирован в первые 72 часа и у 41,8% больных была клиника различных форм сепсиса.

3. При клиническом исследовании крови 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 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 от начала адекватного лечения.

5. Сочетание клиники 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.

### Список литературы

1. *Ерехин И.А.* Инфекция в хирургии. Старая проблема на кануне нового тысячелетия. Ч.1. Вест. хирургии 1998; 157: 1: 85-91.
2. *Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В.* Сепсис у детей. М: Москеев 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-патофизиологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск: ИнтелТек 2004; 291.
6. *Bone R.G.* Let's agree on terminology: definition of sepsis. Crit Care Med 1991; 19: 7: 973-976.

Поступила 18.12.08

### Информация об авторе

1. Бархатова Наталия Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии, e-mail: mmfz@incotrany.ru