

ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЕ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Н.А. Бархатова

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

Приведён анализ результатов лечения больных с генерализованной формой инфекции мягких тканей, который доказывает эффективность неспецифической антицитокиновой терапии Пентоксифиллином и отсутствие влияния противовоспалительного эффекта этиотропной терапии антибиотиками. Также приведены достоверные результаты, позволяющие использовать динамику уровня ФНО α , олигопептидов и лактоферрина крови для оценки эффективности противовоспалительной и детоксикационной терапии.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, сепсис, Пентоксифиллин, олигопептиды, лактоферрин.

В последние десятилетия достаточно широко обсуждаются вопросы диагностики, профилактики и лечения септических состояний, осложняющих течение раневых инфекций, гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и внутренних органов. По данным различных исследователей при гнойно-некротических инфекциях мягких тканей клинические проявления сепсиса регистрируются в 62,5–77,6 %, а доля тяжёлого сепсиса составляет 2,0–18,0 % [1–3]. До сих пор сохраняется на высоком уровне смертность от сепсиса (от 19,0 до 40,0–70,0 %), особенно при тяжёлом сепсисе [1, 2, 6].

В комплексную терапию генерализованных форм инфекции мягких тканей наряду с адекватным оперативным вмешательством и применением антибиотиков входят методы детоксикации и противовоспалительной терапии. В первом ряду неотложных мероприятий, несомненно, стоит хирургическая санация очага инфекции. Второе место занимают методы детоксикации, направленные на стимуляцию активности детоксицирующих систем организма и использование нестероидных противовоспалительных средств. При этом в публикациях различных авторов до сих пор наиболее эффективные компоненты инфузионной детоксикационной и противовоспалительной терапии не определены и находятся на стадии исследования и анализа полученных результатов [3, 4].

Наблюдение за динамикой клинической симптоматики эндотоксемии и системной воспалительной реакции на фоне проводимой терапии не всегда позволяет полноценно оценить эффективность лечения, что определяет необходимость поиска и применения методов объективной оценки эффективности проводимой детоксикационной и противовоспалительной терапии.

Целью настоящего исследования было определение наиболее эффективных компонентов де-

токсикационной и противовоспалительной терапии при генерализованной форме инфекции мягких тканей.

Материалы и методы исследования. Проведён анализ результатов лечения 276 больных с генерализованными формами гнойно-некротических флегмон мягких тканей, получивших стационарное лечение в условиях гнойного хирургического отделения ГКБ № 1 г. Челябинска с 2004 по 2010 год. Диагноз септического состояния у данных больных устанавливали согласно классификации, принятой в Чикаго в 1991 году [6]. У всех 276 пациентов при поступлении в стационар отмечали синдром системной воспалительной реакции.

Обязательным условием включения больных в исследуемые группы было сохранение возможности энтерального питания, так как всем больным с целью детоксикации использовали энтеральную гипергидратацию в объёме 35–40 мл/кг/сут. Комплексная терапия у всех больных включала санацию гнойного очага, антибактериальную монотерапию (ципрофлоксацин, цефтриаксон, цефотаксим) и применение противовоспалительных средств (Кетонал, Кетаролак). С целью определения наиболее эффективных компонентов детоксикационной и противовоспалительной инфузионной терапии среди всех больных методом случайного распределения были выделены три сопоставимые группы пациентов (группы “А”, “В”, “С”), лечение в которых имело ряд отличий. Так пациентам группы “А” ($n = 101$) сочетали энтеральную гипергидратацию с внутривенной инфузией этиотропных антибиотиков и внутримышечным введением нестероидных противовоспалительных средств. В группе “В” ($n = 112$) энтеральную гипергидратацию сочетали с внутримышечной монотерапией антибиотиками и внутривенной инфузией «малых объёмов» (10–16 мл/кг/сут) кристаллоидов с нестероидными

противовоспалительными средствами. Цель проводимой терапии в группе "А" состояла в ликвидации эндотоксемии и стимуляции цитокинемии за счёт прямого воздействия на возбудителя инфекции, в подгруппе "В" объём инфузии соответствовал объёму патологических потерь, а введение противовоспалительных и десенсибилизирующих средств использовали для подавления синтеза медиаторов воспаления и снижения проницаемости сосудов при системной воспалительной реакции.

Опираясь на опубликованные результаты об эффективности экспериментального (экспериментальная модель на крысах) внутривенного введения поляризующего раствора (аналог раствора Лабори) для снижения уровня провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и т. д.) [5], нами была выделена третья группа "С" ($n = 53$), пациентам которой сочетали энтеральную гипергидратацию (35–40 мл/кг/сут), внутримышечное введение антибиотиков и нестероидных противовоспалительных средств с внутривенной инфузией «малых объёмов» кристаллоидов, в состав которых были включены поляризующий раствор (10 мл/кг/сут) и изотонический раствор натрия хлорида (2–6 мл/кг/сут) с Пентоксифиллином (2–4 мг/кг/сут). При этом введение Пентоксифиллина преследовало несколько целей: улучшение реологии крови, ингибирование синтеза ФНО α и оксида азота [3]. Применение «малых объёмов» инфузии, соответствующих среднему объёму патологических потерь у каждого конкретного больного в зависимости от тяжести гнойно-некротического и системного воспалительного ответа, позволяло выявить наиболее эффективные компоненты детоксикационной и противовоспалительной терапии, так как исключало гиперволемический эффект воздействия стандартных подходов к инфузионно-детоксикационной терапии, построенных на многократном увеличении объёма циркулирующей крови и активации выделительной функции почек, за счёт которых и достигается детоксикационный эффект терапии. «Малый объём» вводимой внутривенно жидкости незначительно изменял объём циркулирующей крови, не вызывал гипердинамического эффекта кровообращения, но при этом восполнял потери и включал активные компоненты этиопатогенетической терапии системного воспалительного ответа. Такой подход к инфузионной терапии был применён нами впервые и требовал всестороннего изучения.

Продолжительность инфузионной терапии в группах "В" и "С" составляла весь период сохранения клиники синдрома системной воспалительной реакции и дополнительные сутки после его купирования. В группе "А" сроки внутривенного введения антибиотиков соответствовали среднему курсу антибиотикотерапии, составляя от 7 до 10 сут. Больным подгруппы "А" инфузию антибиотиков начинали лишь при отсутствии эффекта от проводимой ранее терапии в среднем с 3–5 сут

лечения. У больных подгрупп "В" и "С" показанием к началу инфузионной терапии с 1 сут госпитализации служила клиника синдрома системной воспалительной реакции различной степени тяжести вне зависимости от вида гнойно-воспалительного заболевания мягких тканей.

Для лабораторного подтверждения эффективности проводимой терапии использовали мониторинг уровня провоспалительного цитокина – ФНО α , а также исследовали содержание олигопептидов и лактоферрина в крови. Выбор данных лабораторных маркёров был обусловлен их биологическим действием. Фракцию олигопептидов крови, наряду с гормонами и различными биологически активными веществами, составляет ряд медиаторов воспаления, бактериальных токсинов и продуктов распада тканей, определяющих цитокинемию и эндотоксикоз [1, 2]. Лактоферрин крови относят к маркёрам сепсиса, он вырабатывается активированными циркулирующими лейкоцитами и клетками костного мозга при наличии бактериальной инвазии, и его концентрация позволяет оценить степень активации лейкоцитов и тяжесть ответной воспалительной реакции. Исследования данных маркёров производили каждые 24–48 ч.

Результаты и обсуждение. В подгруппе "А" продолжительность внутривенной антибиотикотерапии составила $5,9 \pm 0,23$ сут, в подгруппе "В" – $4,4 \pm 0,13$ сут, а в подгруппе "С" – $3,7 \pm 0,21$ сут ($p < 0,001$). При этом следует отметить, что наилучший клинический эффект был получен в подгруппах "В" и "С", где использовали инфузию «малых объёмов» кристаллоидов с нестероидными противовоспалительными средствами и неспецифическую антицитокиновую терапию Пентоксифиллином. В этих подгруппах отмечали быстрое купирование синдрома системной воспалительной реакции и провоспалительной цитокинемии, исчезновение локальных признаков воспаления и улучшение общего состояния больных. Купирование синдрома системной реакции в подгруппе "А" отмечали на $8,9 \pm 0,23$ сут от начала терапии, в подгруппе "В" к $3,4 \pm 0,13$ сут, а в подгруппе "С" на $2,7 \pm 0,21$ сут лечения ($p < 0,001$).

Исходный уровень ФНО α во всех трёх группах был близким, составляя в группе "А" – $8,4 \pm 0,84$ пг/мл, в группе "В" – $7,8 \pm 0,79$ пг/мл, и в группе "С" – $7,6 \pm 0,68$ пг/мл ($p > 0,05$). В последующем уровень этого цитокина постепенно уменьшался, достигая нормы в группе "С" уже на $2,9 \pm 0,38$ сут, в группе "В" на $7,8 \pm 0,3$ сут, и в группе "А" на $13,7 \pm 0,56$ сут ($p < 0,05$).

Исходный средний уровень олигопептидов в подгруппах "В" и "С" превышал показатели подгруппы "А", составляя соответственно $0,397 \pm 0,004$ ед., $0,382 \pm 0,002$ ед. и $0,35 \pm 0,004$ ед. ($p < 0,05$). В последующем концентрация олигопептидов в подгруппе "А" имела тенденцию к увеличению на 2–3 сут госпитализации до начала внутривенного введения антибиотиков и возвраща-

лась к норме лишь на $25,4 \pm 0,5$ сут. В подгруппах “В” и “С” уровень олигопептидов на фоне лечения постепенно уменьшался и достигал нормы при инфузии солевых растворов (“В”) к $11,3 \pm 0,14$ сут, а при введении поляризирующего раствора и Пентоксифиллина (“С”) уже на $3,1 \pm 0,17$ сут ($p < 0,05$).

Исходный уровень лактоферрина крови в подгруппах “В” и “С” составлял соответственно $2137,0 \pm 15,1$ и $2341 \pm 24,3$ нг/мл, и превышал исходное среднее значение показателя в группе “А”, равное $1675,0 \pm 19,6$ нг/мл. Динамика концентрации данного показателя в подгруппе “А” также характеризовалась увеличением его среднего уровня в течение первых 3–5 сут до ($1968,0 \pm 14,6$)–($1873,0 \pm 16,5$) нг/мл с нормализацией концентрации к $16,7 \pm 0,18$ сут стационарного лечения. На фоне проводимой инфузионной терапии в подгруппах “В” и “С” отмечали быстрое уменьшение уровня лактоферрина с нормализацией показателя при инфузии нестероидных средств (“В”) к $7,6 \pm 0,19$ сут, а при антицитокиновой терапии Пентоксифиллином (“С”) уже на $3,4 \pm 0,11$ сут лечения ($p < 0,01$) (см. таблицу).

Следует отметить, что объективная клиника и субъективная оценка состояния больных были сопоставимы с динамикой лабораторных маркёров. Выбранный при сохранённом энтеральном питании объём инфузионной терапии, равный 10–16 мл/кг/сут, был оптимальным, не вызывал гемодинамической перегрузки и компенсировал текущие потери организма на фоне системного воспалительного ответа и раневой экссудации. При этом следует отметить, что отсутствие возможности энтерального питания требует увеличения среднего суточного объёма инфузии до 40–45 мл/кг, что позволяет восполнить физиологическую потребность и патологические потери. В то же время ожидаемый нами противовоспалительный эффект внутривенной антибактериальной терапии за счёт прямого воздействия на возбудителя инфекции и исчезновения стимулирующего влияния бактериальных антигенов на провоспалительную систему адаптивного иммунитета не был получен.

Использование антибиотиков не приводило к быстрому купированию явлений токсемии, а умеренное увеличение объёма циркулирующей крови с введением противовоспалительных и антицитокиновых средств лучше справилось с задачей детоксикации. Введение изотонического раствора

натрия хлорида способствовало уменьшению концентрации цитокинов и токсинов за счёт гиперволемии и компенсаторной полиурии. В то же время поляризирующий раствор, включающий глюкозу, инсулин и хлорид калия, не только увеличивал объём внутрисосудистой жидкости, но и за счёт окислителя (глюкозы) и электролитов (калия) ускорил процессы метаболизма токсинов и медиаторов воспаления в печени, оказывая двойной детоксицирующий эффект. Использование Пентоксифиллина имело более выраженный клинический эффект, чем применение нестероидных противовоспалительных средств, что отражалось на динамике концентрации ФНО и лактоферрина крови и влияло на сроки купирования синдрома системного воспалительного ответа.

В ходе исследований была выявлена прямая корреляция между концентрациями ФНО ($r = 0,98$; $p < 0,05$), олигопептидов ($r = 0,89$; $p < 0,05$), лактоферрина ($r = 0,93$; $p < 0,05$) крови и сроками купирования синдрома системного воспалительного ответа, что позволяет их использовать для мониторинга эффективности проводимой терапии.

Заключение. Исходя из результатов проведённого анализа различных схем детоксикационной, противовоспалительной терапии и оценки их эффективности при генерализованных формах гнойно-некротических инфекций мягких тканей для быстрого купирования имеющихся симптомов септического состояния в комплексную терапию необходимо включать инфузию «малых объёмов» (10–16 мл/кг/сут) кристаллоидов и неспецифическую антицитокиновую терапию Пентоксифиллином (2–4 мг/кг/сут), которые необходимо использовать в предоперационном и в послеоперационном периодах, вплоть до момента купирования клинических проявлений синдрома системного воспалительного ответа. При сохранённом энтеральном питании объём внутривенной инфузии должен компенсировать не менее 75,0–100,0 % текущих потерь организма, обусловленных симптомами системной воспалительной реакции и местными проявлениями раневого процесса, составляя 10–16 мл/кг/сут, а при парезе и диспепсии объём инфузии должен соответствовать суточной потребности организма больного с учётом текущих потерь (не ниже 40–45 мл/кг).

В качестве маркёров для мониторинга эффективности детоксикационной и противовоспалительной

Средние сроки нормализации уровня ФНО, олигопептидов и лактоферрина крови у больных трёх групп

Показатель (ед. изм.)	Группа “А”	Группа “В”	Группа “С”
Олигопептиды (усл. ед.)	$25,4 \pm 0,5$ *	$11,3 \pm 0,14$ *	$3,1 \pm 0,17$ *
Лактоферрин (нг/мл)	$16,7 \pm 0,18$ *	$7,6 \pm 0,19$ *	$3,4 \pm 0,11$ *
ФНО (пг/мл)	$13,7 \pm 0,56$ *	$7,8 \pm 0,3$ *	$2,9 \pm 0,38$ *

Примечание. * – $p < 0,01$ – достоверное отличие показателей между группами (критерий Крускала – Уоллиса).

Проблемы здравоохранения

тельной терапии целесообразно использовать динамику концентрации ФНО, олигопептидов и лактоферрина крови каждые 24–48 ч. Снижение и нормализация этих показателей отражает скорость уменьшения бактериальной и эндогенной токсемии и совпадает с динамикой клинической симптоматики. При этом сохранение высокого уровня данных показателей или увеличение их концентрации говорит об отсутствии эффекта от проводимой терапии и требует соответствующей коррекции лечебных мероприятий.

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. Костюченко, А.Л. *Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса* / А.Л. Костюченко, А.Н. Бельских, А.Н. Тулупов. – СПб.: Фолиант, 2000. – 448 с.
4. Кузин, М.И. *Раны и раневая инфекция* / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – 447 с.
5. *Сепсис. Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии* / В.В. Мороз, В.Н. Лукач, Е.М. Шифман и др. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 291 с.
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.

Поступила в редакцию 22 августа 2012 г.