Е.В. Григорьев, Е.А. Каменева, С.С. Коваль

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЫ

Цель исследования: Повысить эффективность интенсивной терапии и профи-лактики гнойно-септических осложнений (ГСО) тяжелой сочетанной травмы. Материалы и методы. Обследовано 100 человек, которые были разделены на 3 группы. Контрольную группу (n=30) составили практически здоровые лица (доноры). Основную группу (n=38) составили больные, которым проводился стандарт интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений тяжелой сочетанной травмы. В группу сравнения (n=32) включены больные, которым проводилась специфическая превентивная интенсивная те-рапия легочных ГСО с использованием инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2. Проводилось динамическое исследование показателей системы гемо-стаза биохимическими тестами и методом гемовискозиметрии, иммунологические пока-затели, данные полуколичественного прокальцитонинового теста, клинико-лабораторные показатели системного воспаления, оценка осложнений. Результаты. В Группе вмеша-тельства получен регресс признаков системного воспалительного ответа, начиная со вто-рых суток терапии; нормализация прокальцитонинового теста; отмечена нормализация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза; снижение времени респираторной поддерж-ки и нахождения в отделение реанимации. Заключение. Раннее использование инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2, начиная со вторых суток терапии тяжелой сочетанной травмы, позволяет повысить эффективность интенсивной терапии и профилактики легочных гнойно-септических осложнений.

Частота тяжелых сочетанных повреждений и травм неуклонно возрастает в течение десятилетий [1]. Для этой патологии характерна высокая частота возникновения инфекционных осложнений, нередко приводящих к летальному исходу, удлинению времени госпитализации в отделениях реанимации, значительно увеличивающие стоимость терапии тяжелой сочетанной травмы. Эти осложнения могут быть местными (в области ранения и травмы), системными (с вовлечением органов, непосредственно не подвергшихся травме, в том числе вентилятор-ассоциированные пневмонии и госпитальные бронхиты) и генерализованными (сепсис). В ответ на воздействие повреждающих агентов запускается процесс адаптации организма, направленный на ликвидацию последствий повреждения и оптимизацию функционирования основных систем жизнеобеспечения. При этом неизбежно активируется цитокиновая сеть, которая интегрирует работу иммунной, нервной и эндокринной систем. Отметим, что вне зависимости от характера и тяжести вторичной иммунной недостаточности практически всегда наблюдается кратковременный или длительный дефицит продукции отдельных цитокинов, включая интерлейкин-2 (IL-2). Главная функция IL-2 состоит в обеспечении клеточной составляющей адаптивного иммунитета. IL-2 является фактором роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и NK-клеток. Кроме влияния на пролиферацию и дифференци-

ровку названых клеток, IL-2 участвует также в регуляции координированного функционирования других факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. В специальной литературе I стадия системного воспалительного ответа при травме обозначается как «доиммунное воспаление»; II стадия, на протяжении которой генерализация воспаления сбалансирована, одновременно является «преиммунным ответом» и необходимой ступенью для формирования адекватного адаптивного иммунитета. Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что опережающую интенсивную терапию пациентов с тяжелыми ранениями и высокой вероятностью развития инфекционных осложнений необходимо проводить в ранние сроки в «преиммунную стадию» [2].

Цель исследования. Повысить эффективность интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений (ГСО) тяжелой сочетанной травмы

Материалы и методы. Исследование выполнено на клинической базе Кемеровской государственной медицинской академии. Сбор материала проводился в период с 2006 по 2007 гг в отделении реанимации МУЗ ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского (г. Кемерово). Обследовано 100 человек, которые были разделены на 3 группы. Контрольную группу (n=30) составили практически здоровые лица (доноры), значения показателей которых были приняты за норму. 68 пациентов проспективно были рандомизированы методом генерации случайных чисел на 2 группы. Основную группу (n=38) составили больные, которым проводился стандарт интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений тяжелой сочетанной травмы. В группу сравнения (n=32) включены больные, которым проводилась специфическая превентивная интенсивная терапия легочных ГСО с использованием инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином 2.

Исследования выполнялись на 1,2,3 сутки после поступления в стационар. Все исследования и вмешательства начинали после проведения первичной противошоковой терапии, средняя продолжительность последней составила 11 часов.

Возрастной диапазон пациентов составил 39±11 лет (женщины составили 46 % и мужчины 54 %). Больные основной группы и группы сравнения были сопоставимы по характеру повреждений, тяжести травмы и травматического шока, стандарту терапии (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по характеру сочетанной травмы

Характер травмы	Основная группа Абс. (%)	Группа сравнения Абс.(%)
Скелетная травма+тупая травма живота	13 (34,2)	18 (56,25)
Скелетная травма+тупая травма груди	21 (55,3)	12 (37,5)
Скелетная травма+ЧМТ	4 (10,5)	2 (6,25)
Всего больных	38 (100)	32 (100)
Шкала TRISS (M±m)	26,51±4,0	24,2±3,2
Шкала НИИ СП им. Джанелидзе (M±m)	19±5	15±8

Стандарт терапии включал в себя:

• инфузионно-трансфузионную терапию (средний объем инфузии 25 мл/кг массы тела, включая инфузию гипертонических растворов натрия хлорида 7,2%, декстранов и препаратов гидроксиэтилированного крахмала 6% 200/0,5) по достижению уровня почасового диуреза 1 мл/кг массы тела/час, купированию метаболического лактат-ацидоза (лактат менее 1,5 ммоль/л и компенсация pH), нормализации АД среднего на уровне 75 мм рт.ст.; эритроцитарную массу переливали по уровню гемоглобина 75 г/л и гематокрита 0,25, свежезамороженную плазму по уровню антитромбина III;

• респираторная поддержка (вентиляции с контролем по давлению с достижением индекса оксигенации более 300),

• обезболивание опиатными агонистами (фентанил) и кетамин инфузия в/в,

• ранняя энтеральная нутритивная поддержка (через 18-20 часов после травмы),

• оперативные вмешательства по стабилизации переломов, дренирование пневмотораксов и гемотораксов,

• антибактериальная терапия назначалась, исходя из особенностей повреждения (открытые/закрытые), карты резистентности отделения реанимации.

Таблица 2

Этиологическая структура инфекционных осложнений

Точки выделения	Всего проб	P.aeruginosa	K. pneumoniae	S.aureus	Enterobacter
Бронхиальный лаваж	195	18,5%	22,1%	11,3%	10,2%
Содержимое дренажей	85	20%	12,9%	0	5,9%
Слизистая оболочка носа	126	9,5%	11,9%	19%	2,4%
Слизистая оболочка зева	101	13,9%	15,8%	11,9%	8,9%
Ап. ИВЛ	23	9%	9%	0	0

Чувствительность к антибиотикам у Ps.aeruginosa выявлена к карбепенемам на 25% и полимиксину на 100%. У K. Pneumoniae и S.aureus 99-100% чувствительность к карбапенемам и ванкомицину, цефалоспоринам IV поколения, менее чувствительны (24-52%) к цефалоспоринам III поколения и аминогликозидам. С учетом этих данных больным проводится антибактериальная терапия с момента поступления в отделения реанимации карбапенемами или цефтазидимом.

В группе вмешательства проводили инкубацию клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином Ронколейкин (Биотех, г. Санкт-Петербург) по следующей методике: после компенсации волемических расстройств проводили эксфузию крови из расчета 5 мл/кг массы с последующей инфузией препаратов гидроксиэтилированного крахмала 200/0,5 6% (Рефортан Берлин-Хеми). Обработка после отделения плазменной части крови центрифугированием, к клеточной массе добавлялся препарат Ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2) в дозе 10-20 тыс. ЕД/кг массы тела (1 млн. ЕД). Клеточная масса инкубировалась в течение 60 минут в термостате при температуре 37 градусов Цельсия. Инфузия обработанной клеточной массы в течение 40-50 минут.

Курс лечения 2 сеанса с интервалом 1 суток (на проведение подобного метода терапии получен патент РФ (положительное решение о выдаче патента № 2006137486/14 от 23.10.2006).

Использовали анализ следующих показателей:

1. Оценка компонентов системного воспалительного ответа по Bone и соавт. (1992): количество лейкоцитов более 10 или менее 4 10 9 /л; палочкоядерных нейтрофилов более 10%; частота сердечных сокращений более 100, paCO2 менее 25 мм рт.ст. Диагностически значимыми считали кол-во признаков ССВО более 2.

2. Полуколичественную методику прокальцитонинового теста PCT Q осуществляли с использованием коммерческих наборов фирмы Brahms (Германия). Концентрация прокальцитонина до 0,5 пг/мл – сепсиса нет, от 0,5 до 2 пг/мл – сепсис, от 2 до 10 пг/мл – тяжелый сепсис. Референтные значения прокальцитонинового теста определены согласно рекомендациям фирмы-производителя теста.

3. Для оценки состояния основных звеньев гемостаза определяли следующие классические лабораторные показатели: количество тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время – АПТВ, протромбиновое время с расчетом протромбинового индекса (ПТИ), концентрация фибриногена, фибринолитическая активность крови (эуглобулиновый метод), активность антитромбина III, содержание растворимых фибринмономерных комплексов - РФМК (орто-фенантролиновый тест) [Баркаган З.С., Момот А.П., 2001].

4. Параллельно с определением классических показателей проводилась интегральная оценка функционального состояния гемостаза с помощью автоматизированной регистрации резонансных колебаний, возникающих при образовании, ретракции и лизисе сгустка (метод экспресс-гемовискозиметрии, анализатор АРП-01 «Меднорд»):

r – время реакции. Характеризует 1 и 2 фазы процесса свертывания крови, отражает протромбиновую активность крови и время начала образования сгустка, позволяет оценить функциональное состояние прокоагулянтного звена системы гемостаза. Норма: 5-7 мин.

k – константа тромбина. Характеризует время образования сгустка, соответствует I и II фазам процесса коагуляции крови. Норма: 4-6 мин.

t - константа свертывания крови. Соответствует периоду от конца видимого свертывания крови до начала ретракции сгустка. Характеризует III фазу свертывания крови. Норма: 30-47 мин

AM - фибрин–тромбоцитарная константа крови (максимальная плотность сгустка). Характеризует структурные реологические свойства образовавшегося сгустка (вязкость, плотность, эластичность). Норма: 500-700 отн. ед.

T – константа тотального свертывания крови (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка). За этот период завершается формирование полноценного кровяного сгустка, начинаются процессы ретракции и спонтанного лизиса. Норма: 40-60 мин.

F - суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка. Характеризует полноценность ретракции и интенсивность фибринолиза. Норма: 10-20%.

Ar – интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов. Характеризует

спонтанную агрегационную активность тромбоцитов. Норма: «-»4 – «-»12 отн. ед.

Предварительно было установлено, что данные показатели гемостаза при тяжелой сочетанной травме коррелируют с показателями, определяемыми классическими лабораторными биохимическими тестами [4].

5. Клиническая характеристика легочных и внелегочных ГСО: частота осложнений, их локализация, длительность ИВЛ, время нахождения в отделение реанимации, летальность.

С учетом обширности приведенного материала в статье не приводятся данные иммунологического статуса, который также исследовался у данной категории больных.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Excel и «Биостат», методами простой статистики и парного сравнения с использованием критерия t Стьюдента. Рандомизация исследования осуществлялась простым методом подбора однотипных больных для основной группы и группы сравнения. Характер распределения вариант определялся по критерию Колмогорова-Смирнова. Характер связи между явлениями исследовался с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень значимости был принят $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Частота признаков синдрома системного воспалительного ответа. Существующая концепция патогенеза септических осложнений при тяжелой сочетанной травме (общие факторы инициации системного воспалительного ответа и присоединение – индукция в случае нозокомиального инфицирования) объясняет факт констатации компонентов ССВО. В описываемых группах больных сразу же в первые сутки от поступления фиксировали не менее трех признаков ССВО (лейкоцитоз более 9 х 10^9/л, нейтрофильный сдвиг более 10%, тахикардия) при условии коррекции гемодинамических сдвигов, восстановления нормальной перфузии, отсутствия действия вазопрессоров) (рис.1). С третьих суток группа со стандартом терапии сохраняла признаки ССВО, группа вмешательства – констатировали регресс ССВО до 1 признака. Доиммунное воспаление, обеспечивающееся механизмами естественной неспецифической резистентности, проявляется в месте повреждения. Выраженность иммунного ответа, тяжесть цитокинового каскада будет зависеть от тяжести повреждения, объема кровопотери, трансфузионной нагрузки. Более того, в момент попадания больного в отделение реанимации присоединяются и механизмы нозокомиального инфицирования, инвазивность процедуры. Вероятность профилактики системного воспаления и, как следствие, гнойно-септических осложнений, существует при раннем включении регуляторных цитокинов в объем интенсивной терапии.

Существует большой объем исследований, позволяющий использовать прокальцито-ниновый тест (как в количественном, так и в полуколичественном вариантах) для ранней ди-агностики вероятной инфекции и генерализованных гнойно-септических осложнений. Использованный тест опережает известные тесты С-реактивного белка и подсчет признаков ССВО по чувствительности и специфичности [5]. Увеличение содержания прокальцитонина в сыворотке крови коррелирует с вероятностью развития инфекции, а также с тяжестью инфекционных осложнений. В наших исследования тест проводился

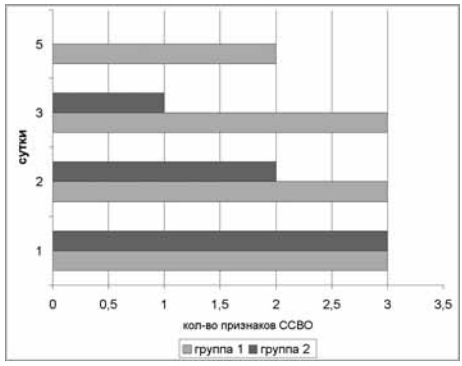
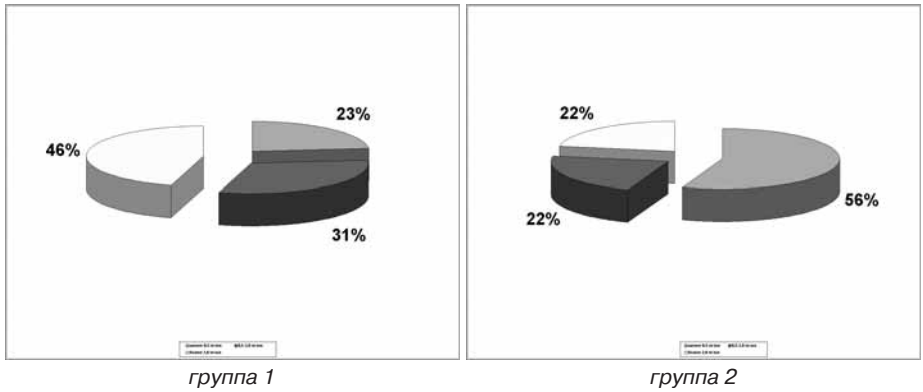


Рис. 1. Частота распространения признаков ССВО в исследуемых группах больных. Группа 1 – группа со стандартом терапии, группа 2 – группа с включением рекомбинантного интерлейкина 2.

спустя трое суток после начала интенсивной терапии и после окончания инкубации клеточной массы в группе вме-шательства. В группе со стандартом терапии показатель РСТ-теста более 0,5 суммарно за-фиксировали в 85% случаев, более 2,0 пг/мл в 46% больных, что свидетельствует о высокой вероятности развития септических осложнений. В группе вмешательства у 56% больных уровень прокальцитонина отмечен менее 0,5 пг/мл, вероятность развития сепсиса и септиче-ских осложнений достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

Гемостазиологические нарушения в исследуемых группах. Для всех групп больных характерно повышение активности коагуляционного звена гемостаза при поступлении в стационар: достоверно в сравнении с контрольными значениями происходит уменьшение времени реакции r (отражает протромбиновую активность и скорость начала образования сгустка), константы тромбина k (временной показатель тромбиновой активности, характеризует скорость образование сгустка) и увеличение максимальной плотности сгустка AM (характеризует реологические свойства образовавшегося сгустка – вязкость, плотность, пластичность), показателя тромбиновой активности Kk (характеризует интенсивность тромбинообразования) (рис. 3,4).

При этом если у больных группы с включением Ронколейкина к 3 суткам происходит нормализация практически всех показателей коагуляционного звена гемостаза, то у группы со стандартом терапии нормализации не происходит. Аналогичные изменения происходят и с эквивалентными биохимическими показателями коагуляционного звена гемостаза: уменьшение АПТВ, повышение содержания фибриногена крови, ПТИ во всех группах в пределах 100%. К концу 7 суток происходит достоверное увеличение АПТВ и уменьшение содержания фибриногена только у пациентов 1 и 2 групп. Мы не исклю-



группа 1 *группа 2*

Рис. 2. Показатели прокальцитонинового теста в группах сравнения на третьи сутки (частота встречаемости в группах исследования)

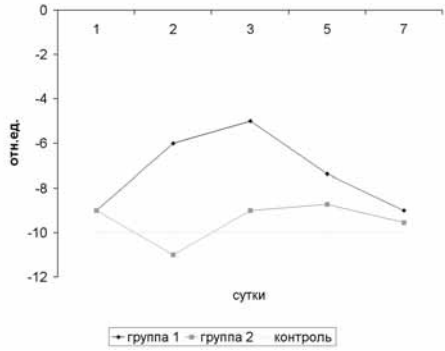


Рис. 3. Динамика спонтанной агрегации тромбоцитов Ar (группа 1 – стандарт терапии, группа 2 – Ронколейкин)
** - достоверность различий в сравнении с контрольной группой при p<0,05*

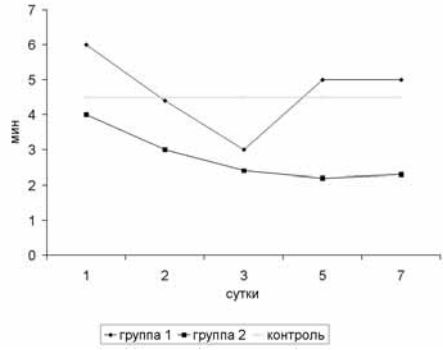


Рис. 4. Динамика константы тромбина k (группа 1 – стандарт терапии, группа 2 – Ронколейкин)
** - достоверность различий с контрольной группой при p<0,05*

чаем того факта, что корригирующий эффект оказывает не только факт нормализации цитокинового ответа и баланса, но и факт проведения плазмафереза и введения гемодилютантов. В связи с чем сравнительная оценка проведения инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином 2 и инфузии препарата внутривенно без проведения плазмафереза является задачей последующих исследований [7]. Вопрос о целенаправленном и ориентированном на лейкоциты транспорте лекарственных веществ обсуждается (JP Senford, 1984; СВ Лохвицкий, 1992), доказательность этого метода продолжает оставаться проблемой многих исследований, однако с позиции клинической патофизиологии обоснованность данной методологии объясняется: возможностью уменьшения курсовой дозы препарата, способствует восстановлению функциональной активности Т-клеточного звена, не оказывая при этом влияния на фагоцитарную активность нейтрофилов и продукцию антител, то есть оцениваясь как экстракопоральная иммуномодуляция.

Клинические корреляции. Во всех группах больных с тяжелой сочетанной травмой были отмечены гнойно-септические осложнения (рис. 5). Проявления локальной инфекции в группах больных достоверно не отличались. Примерно такая же ситуация описана и в отношении сепсиса, ССВО и уроинфекции – частота осложнений была на уровне 25-34% всех больных, однако частота отличается в группе с использованием рекомбинантного интерлейкина, наибольшего значения достигает в группе вентилятор-ассоциированных пневмоний (90 против 45%). Не отме-

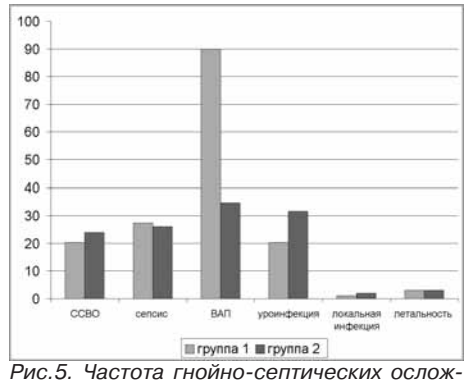


*Рис.5. Частота гнойно-септических осложнений в исследуемых группах больных. Примечание: Группа 1 – основная группа, Группа 2 – группа вмешательства. ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония, ССВО – более 2 признаков системного воспалительного ответа. * достоверность различия между группами при p<0,05*

чено значимого снижения летальности в группах (23 против 21%), однако получили достоверное снижение времени респираторной поддержки (12 против 9 суток), время нахождения в отделение реанимации (16 против 11 суток), что мы связываем с более благоприятным течением легочных инфекционных осложнений [7].

Заключение. Раннее использование инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2, начиная со вторых суток терапии тяжелой сочетанной травмы, позволяет повысить эффективность интенсивной терапии и профилактики легочных и внелегочных гнойно-септических осложнений.

Литература

1. Champion HR. A Revision of the Trauma Score. J Trauma. 1989; 29: 623-629.

2. Лебедев В.Ф., Козлов В.К., Гаврилин С.В. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции. Вестник хирургии. 2002; 161 (4): 85-90.

3. Boyd CR. Evaluating Trauma Care. The TRISS Method. J Trauma. 1987; 27: 370-378.

4. Каменева Е.А., Григорьев Е.В., Разумов А.С., Ли Г.А. и. др. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза при тяжелой черепно-мозговой травме. Общая реаниматология. 2006; 1 (12): 23-28.

5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993; 341: 515–518

6. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. Общая реаниматология. 2006; 4 (5): 3-9.

7. Robriquet L, Guery B, Fourrier F. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia. Crit Care Med. 2006; 34 (9): 2510.

8. Оценка эффективности Ронколейкина в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса (отчет о результатах многоцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования). Санкт-Петербург, 2007.