

ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ

Е. А. Каменева, С. С. Коваль, Е. В. Григорьев, А. С. Разумов, О. Н. Егорова

МУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. М. А. Подгорбунского», Кемерово
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Кемеровская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Кемерово
ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН (Филиал), Новокузнецк

Pulmonary Pyoseptic Complications in Severe Concomitant Injury: Prevention and Intensive Care

Ye. A. Kameneva, S. S. Koval, Ye. V. Grigoryev, A. S. Razumov, O. N. Yegorova

M. A. Podgorbunsky Town Clinical Hospital Three, Kemerovo
Kemerovo State Medical Academy
Federal Agency for Health Care and Social Development, Kemerovo
Branch of the Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

Цель исследования – повысить эффективность интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений (ГСО) тяжелой сочетанной травмы. **Материал 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 проводили стандарт интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений тяжелой сочетанной травмы. В группу сравнения ($n=32$) включены больные, которым проводили специфическую превентивную интенсивную терапию легочных ГСО с использованием инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2. Проводили динамическое исследование показателей системы гемостаза биохимическими тестами и методом гемовискозиметрии, иммунологические показатели, данные полуколичественного прокальцитонинового теста, клинико-лабораторные показатели системного воспалительного ответа, оценку осложнений. **Результаты.** В группе вмешательства получен регресс признаков системного воспалительного ответа, начиная со вторых суток терапии; нормализация прокальцитонинового теста; отмечена нормализация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза; снижение времени респираторной поддержки и нахождения в отделении реанимации. **Заключение.** Ранее 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. **Ключевые слова:** тяжелая сочетанная травма, инфекционные осложнения, диагностика, рекомбинантный интерлейкин-2.

Objective: to enhance the efficiency of intensive therapy and prevention of pyoseptic complications (PSC) of severe concomitant injury. **Subjects and methods:** A hundred patients who were divided into three groups were examined. A control group consisted of 30 apparently healthy individuals (donors). A study group comprised 38 patients to whom the standard of intensive care and prevention of PSC of severe concomitant injury was applied. A comparison group included 32 patients who received specific preventive therapy for pulmonary PSC, by incubating the cell mass with recombinant interleukin-2. Hemostatic parameters were followed up by biochemical tests and hemoviscosimetry. Immunological parameters, the data of semiquantitative procalcitonin test, and the clinical laboratory parameters of a systemic inflammatory response, as well as complications were analyzed. **Results.** In the intervention group, the signs of a systemic inflammatory response regressed beginning on day 2 of therapy, the results of the procalcitonin test and vascular thrombocytic hemostasis became normal and the time of respiratory support and the length of intensive care unit stay reduced. **Conclusion.** The early combination of cell mass with recombinant interleukin-2, beginning on day 2 of therapy for severe concomitant injury, enhances the efficiency of intensive therapy and prevention of pulmonary PSC. **Key words:** severe concomitant injury, infectious complications, diagnosis, recombinant interleukin-2.

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 вентиля-

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 ($M\pm m$)	26,51±4,0	24,2±3,2
Шкала НИИ СП им. Джанелидзе ($M\pm m$)	19±5	15±8

Таблица 2

Этиологическая структура инфекционных осложнений

Точки выделения	Всего проб	<i>P.aeruginosa</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>S.aureus</i>	<i>Enterobacter</i>
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

тор-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 НК-клеток. Кроме влияния на пролиферацию и дифференцировку названных 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 проводили 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. 70 пациентов проспективно были рандомизированы методом генерации случайных чисел на 2 группы. Основную группу ($n=38$) составили больные, которым проводили стандарт интенсивной терапии и профилактики гнойно-септических осложнений тяжелой сочетанной травмы. В группу сравнения ($n=32$) включены больные, которым проводили специфическую превентивную интенсивную терапию легочных ГСО с использованием инкубации клеточной массы с рекомбинантным интерлейкином-2.

Исследования выполняли на 1, 2, 3-и сутки после поступления в стационар. Все исследования и вмешательства начинали после проведения первичной протившоковой 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).

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 рН), нормализации АД среднего на уровне 75 мм рт. ст.; эритроцитарную массу переливали по уровню гемоглобина 75 г/л и гематокрита 0,25, свежемороженную плазму по уровню антитромбина III;
- респираторная поддержка (вентиляция 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 плевмотораксов и гемотораксов;
- антибактериальная терапия назначалась, исходя из особенностей повреждения (открытые/закрытые), карты резистентности отделения реанимации.

Чувствительность к антибиотикам у *P.aeruginosa* выявлена к карбапенемам на 25% и полимиксину на 100%. У *K.pneumoniae* и *S.aureus* 99–100% чувствительность к карбапенемам и

ванкомицину, цефалоспорином IV поколения, менее чувствительны (24–52%) к цефалоспорином 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 волевических расстройств проводили эксфузию крови из расчета 5 мл/кг массы с последующей инфузией препаратов гидроксипропанолон 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). Клеточную массу инкубировали в течение 60 минут в термостате при температуре 37°C. 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, рСО₂ менее 25 мм рт. ст. Диагностически значимыми считали количество признаков ССВО более 2-х.

2. Подуколичественную методику прокальцитонинового теста РСТ 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-ю и 2-ю 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 1-й и 2-й фазам процесса коагуляции крови. Норма: 4–6 мин.

t — константа свертывания крови. Соответствует периоду от конца видимого свертывания крови до начала ретракции сгустка. Характеризует 3-ю 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.

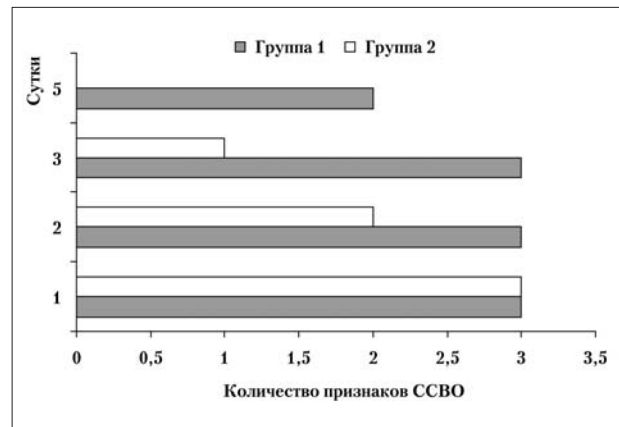


Рис. 1. Частота распространения признаков ССВО в исследуемых группах больных.

Группа 1 — группа со стандартом терапии, группа 2 — с включением рекомбинантного интерлейкина-2.

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 отделении реанимации, летальность.

С учетом обширности приведенного материала в статье не приводятся данные иммунологического статуса, который также исследовали 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. Рандомизацию исследования осуществляли простым методом подбора однотипных больных для основной группы и группы сравнения. Характер распределения вариант определяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Характер связи между явлениями исследовали с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты и 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 9×10^9 /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, в группе вмешательства — констатировали рег-

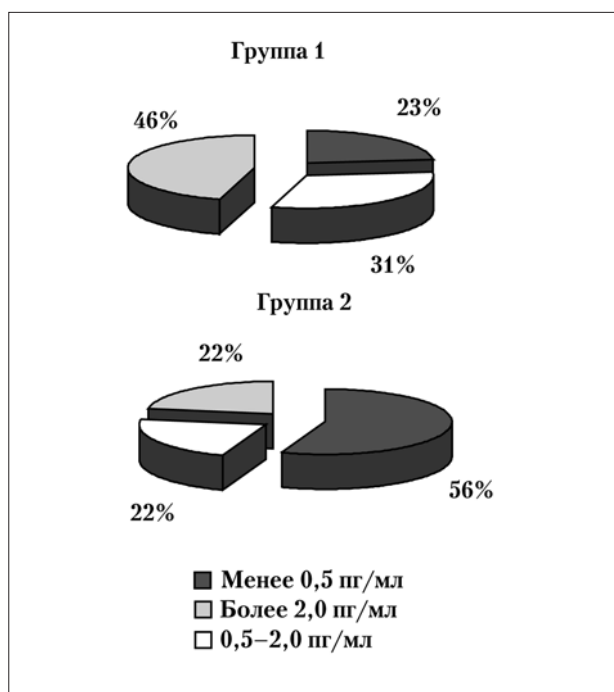


Рис. 2. Показатели прокальцитонинового теста в группах сравнения на третьи сутки (частота встречаемости в группах исследования).

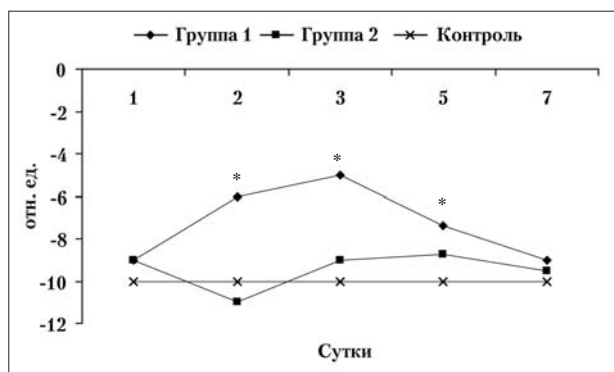


Рис. 3. Динамика спонтанной агрегации тромбоцитов Ag (группа 1 – стандарт терапии, группа 2 – ронколейкин). * – достоверность различий в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$.

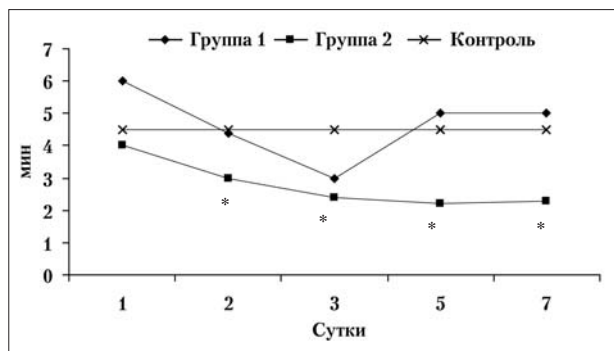


Рис. 4. Динамика константы тромбина k (группа 1 – стандарт терапии, группа 2 – ронколейкин). * – достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,05$.

ресс ССВО до 1-го 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, инвазивные 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 прокальцитонин (как в количественном, так и в полуколичественном вариантах) для ранней диагностики 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 исследованиях тест проводили спустя трое суток после начала интенсивной терапии и после окончания инкубации клеточной массы в группе вмешательства. В группе со стандартом терапии показатель РСТ-теста более 0,5 суммарно зафиксировали в 85% случаев, более 2,0 пг/мл у 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 септических 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 , константы тромбина k (временной показатель тромбиновой активности), увеличение максимальной плотности сгустка АМ (рис. 3, 4).

При этом, если у больных группы с включением ронколейкина к 3-м 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-х суток происходит достоверное увеличение АПТВ и уменьшение содержания фибриногена только у пациентов 1-й и 2-й групп. Мы не исключаем того факта, что корректирующий 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 инку-

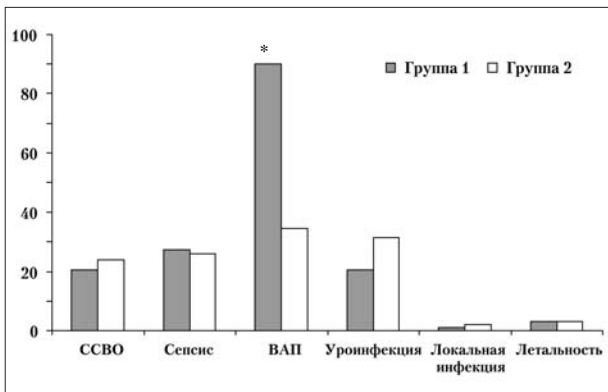


Рис. 5. Частота гнойно-септических осложнений в исследуемых группах больных.

Группа 1 — основная группа; Группа 2 — вмешательства. ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония; ССВО — более 2-х признаков системного воспалительного ответа. * — достоверность различия между группами, $p < 0,05$.

бации 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 (J. P. Senford, 1984; С. В. Лохвицкий, 1992), доказательность этого метода продолжает оставаться проблемой многих исследований, однако с позиции клинической патофизиологии обоснованность данной методологии объясняется: возможностью уменьшения курсовой дозы препарата, восста-

Литература

1. *Champion H. R.* 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. *Вестн. хирургии* 2002; 161 (4): 85–90.
3. *Boyd C. R.* Evaluating trauma care. The TRISS Method. *J. Trauma* 1987; 27: 370–378.
4. *Каменова Е. А., Григорьев Е. В., Разумов А. С. 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. et al.* 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). СПб.; 2007.

Поступила 21.02.08

новлением функциональной активности Т-клеточного звена, не оказывая при этом влияния на фагоцитарную активность нейтрофилов и продукцию антител, то есть оценивается как экстракорпоральная 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 отмечено значимого снижения летальности в группах (23 против 21%), однако достоверно снизилось время респираторной поддержки (12 против 9-и суток), время нахождения в отделении реанимации (16 против 11-и 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.