

А.А. Засорин¹, Е.Ю. Гусев², С.А. Чернядьев³,
Н.П. Макарова³, Н.Н. Григорьев³

Оценка эффективности озонотерапии с помощью интегральных показателей системной воспалительной реакции при гнойных заболеваниях мягких тканей у военнослужащих

¹Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

²Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

³354 окружной военный клинический госпиталь МО РФ, Екатеринбург

Резюме. Повышенная концентрация в плазме крови гистогормонов воспаления и иммунного ответа белковой природы – цитокинов рассматривается в настоящее время в качестве ключевого молекулярного признака синдрома системной воспалительной реакции при развитии гнойно-воспалительных заболеваний. Однако хаотичность, нелинейность изменений концентраций отдельных цитокинов в крови ограничивает использование этих показателей в качестве критериев оценки состояния пациентов в клинической практике. Решением этого противоречия может стать использование интегральных показателей, рассчитываемых на основе определения в крови одновременно нескольких молекулярных факторов системной воспалительной реакции. Представлено теоретическое обоснование и практическая целесообразность использования интегральных показателей, рассчитываемых на основе определения в плазме крови четырёх цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, -8 и -10), а также С-реактивного белка для мониторинга результатов двух альтернативных вариантов лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, озонотерапия, системная воспалительная реакция, системное воспаление, уровень реактивности, цитокины.

Введение. Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (ГВЗМТ) в Вооруженных силах РФ представляют собой серьезную проблему, обеспечивая высокий уровень заболеваемости. В структуре обращаемости в медицинские пункты воинских частей большие с данным видом патологии составляют более 24%, а у каждого пятого из них развиваются осложненные формы гнойной хирургической инфекции, требующие стационарного лечения [6–8]. В основе клинических проявлений данной патологии лежит системная воспалительная реакция (СВР). В настоящее время в клинической практике для диагностики сепсиса широко используются четыре критерия синдрома СВР [10], фиксирующие определённые значения тахикардии, тахипное, лихорадки и лейкоцитоза. Однако эти общедоступные критерии малоспецифичны к критичности состояния пациентов и недостаточно эффективны для мониторинга воспалительных процессов в целом и ГВЗМТ – в частности [1, 12].

Озонотерапия (ОТ) при комплексном подходе к лечению заболеваний, связанных с хирургической инфекцией, является ценным и эффективным методом [5]. Между тем, эффективность этого метода, прежде всего, обосновывается клиническими критериями, отражающими местную динамику воспалительного процесса [5]. Интегральные критерии СВР, основанные на определении в крови цитокинов, для оценки эффективности озонотерапии ранее не использовались.

Цель исследования. Оценить интегральные показатели СВР как критерии эффективности ОТ при ГВЗМТ у военнослужащих.

Материалы и методы. В исследование были включены 57 военнослужащих, проходивших лечение в отделении хирургических инфекций 354 окружного военного клинического госпиталя за период с 2007 по 2009 г. по поводу ГВЗМТ второго и третьего уровней поражения. Это были мужчины в возрасте от 18 до 27 лет. Средний срок госпитализации составил: $11,53 \pm 1,87$ суток от момента заболевания. Синдром СВР (ССВР) регистрировали по наличию от 2 до 4 критериев [11] из перечисленных ниже: 1) температура $\geq 38^\circ\text{C}$ или $\leq 36^\circ\text{C}$; 2) частота сердечных сокращений ≥ 90 в мин; 3) частота дыхания ≥ 20 в мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.); 4) лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$, либо $> 10\%$ палочкоядерных нейтрофилов.

Рассчитывали два интегральных показателя СВР – коэффициент реактивности (КР), предназначенный для группового анализа, и его производное – уровень реактивности (УР), предназначенный для оценки СВР у конкретных пациентов [2, 3]. Расчет интегрального показателя цитокинемии – КР основывался на исследовании в стабилизированной цитратом плазме крови пяти показателей СВР, а именно: четырех цитокинов (интерлейкина-6, -8, -10 (ИЛ-6, -8, -10), фактора

некроза опухоли альфа (ФНО α) и острофазного С-реактивного белка (СРБ), который косвенно, но с высокой чувствительностью характеризует действие ряда цитокинов, особенно ИЛ-6, на печень. Все показатели СВР определяли в плазме крови иммунохемилюминесцентным методом «Immulite 1000» [4].

Биологическая значимость каждого из исследованных показателей цитокинов выражалась в цифровых значениях индивидуальных индексов реактивности (ИР) с последующим определением на основании полученных данных значения КР. За нулевое значение ИР принимали диапазон концентрации конкретного молекулярного фактора СВР, не превышающий предельно допустимых значений его нормы (ПДЗ), что позволяет избежать привязки к условиям конкретной методики, а также чётко дифференцировать данные, отличающиеся от нормальных значений. За исходный уровень принимали ПДЗ показателей условно здоровых людей 18–55 лет (n=50, средний возраст 34,1 \pm 10,4 лет). Так, при решении исходной задачи были установлены следующие ПДЗ: ИЛ-6 и ИЛ-10 – 5 пг/мл, ФНО α – 8 пг/мл; ИЛ-8 – 10 пг/мл; СРБ – 1 мг/дл. Превышение ПДЗ (одного параметра из пяти) отмечалось у 2 из 50 обследованных, а именно, ИЛ-8 – 12,0 пг/мл, ФНО α – 9,7 пг/мл. В обоих случаях повышение уровней показателей не достигало значений двух ПДЗ.

Для каждого фактора, исходя из характера количественного распределения и биологической значимости, определены диапазоны значений, которые были выражены в виде показателей ИР для каждого фактора в отдельности (табл. 1). Затем, суммируя значения ИР, определяли величину КР [9].

Таблица 1

Расчёт интегральных показателей системной воспалительной реакции (ИР и КР) при ГВЗМТ

Показатель	ПДЗ	Значения	ИР по кратности превышения ПДЗ					
			0	1	2	3	4	5
ИЛ-8	10 пг/мл	<1	1–2,5	2,5–10	10–50	50–250	>250	нет
ИЛ-6	5 пг/мл	<1	1–2	2–8	8–40	40–200	>200	нет
ФНО α	8 пг/мл	<1	1–2	2–5	5–20	20–100	>100	нет
ИЛ-10	5 пг/мл	<1	нет	1–2	2–5	5–20	20–100	>100
СРБ	1,0 мг/дл	<1	1–3	3–15	>15	нет	нет	нет

Примечание: сумма 3 наибольших ИР из 5 дает значение КР в баллах.

Расчет значений КР (в баллах) осуществлялся по арифметической сумме значений 3 наиболее выраженных ИР из 5 определяемых в каждом конкретном случае. Таким образом, у 2 больных с общим диагнозом в формировании КР могут участвовать различные, но наиболее информативные для конкретного случая, показатели.

Для оценки воспалительного процесса при ГВЗМТ в каждом конкретном случае врачу удобно руководствоваться полуколичественными значениями выраженности СВР, характеризующими определённые качественные состояния. В этих целях диапазон значений КР (0–16) подразделялся на 6 УР (0–5) [9]:

- УР-0 (КР 0–1 балл) – характеризует отсутствие СВР;
- УР-1 (КР 2–4 балла) и УР-2 (КР 5–7 баллов) – не критические уровни СВР с низкой вероятностью критических для жизни осложнений;
- УР-3 (КР 8–10 баллов) – условно критичный уровень СВР, является зоной неопределённости в отношении развития критических состояний;
- УР-4 (КР 11–13 баллов) и УР-5 (КР 14–16 баллов) – критические для жизни уровни СВР, характерные для тяжёлых осложнений гнойно-септических заболеваний.

Больные были разделены на 2 группы: контрольную – 28 больных, лечившихся традиционно, и основную 29 пациентов с ГВЗМТ, где помимо традиционного лечения, проводилась ОТ. Традиционное лечение включало в себя оперативное пособие в объеме некрэктомии и дренирования очага воспаления, антибактериальную, инфузионную и симптоматическую терапию. Для производства озона использовался озонатор «Медозонс БМ». При проведении местной ОТ озон-кислородная смесь подавалась в камеру проточным методом постоянно в течение 20 мин со скоростью 1 л в мин и концентрацией 5 мг/л. Системная ОТ включала инфузию 200 мл озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 0,7 \pm 0,063 мг/л. Курс составлял 4 инфузии 1 раз в сутки.

Для контроля эффективности ОТ в основной и контрольной группах при поступлении, а также на 4-е и 10-е сутки проводилась оценка общепринятых признаков СВР и лабораторных показателей ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α , СРБ с определением интегральных показателей КР и УР.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Биостат», SPSS и MS Excel 2000. В каждой из групп в указанные временные интервалы определяли следующие величины: среднее значение (М), медиану (Ме) и стандартное отклонение (у). Достоверность отличий во всех методах учитывалась при $p < 0,05$. Парное сравнение групп проводилось при помощи U-теста Манна-Уитни. Сравнение трех и более независимых групп проводили с помощью метода Хи-квадрат по одному признаку.

Результаты и их обсуждение. При поступлении в стационар у пациентов основной и контрольной групп было выявлено сочетание 4 признаков СВР у 10 и 11 пациентов соответственно, 3 признаков СВР – у 15 пациентов в каждой из групп. Сочетание 2 признаков СВР в основной группе наблюдалось у 3 пациентов, а в контрольной – у 2. На 4-е сутки у пациентов контрольной группы наблюдалось 2 признака СВР в 1 случае. Отсутствие признаков СВР наблюдалось у всех пациентов на 4-е сутки в основной группе и на 10-е – в контрольной. Динамика общепринятых признаков СВР в основной и контрольной группах приведена в таблице 2.

Таким образом, стандартные показатели СВР в 1-е сутки наблюдения позволяют отнести абсолютное большинство пациентов обеих групп в зону риска в плане

Таблица 2

Динамика признаков системной воспалительной реакции при ГВЗМТ, М±δ

Показатель	Группа	Сроки наблюдения		
		1 сутки	4 сутки	10 сутки
Температура ≥38°C;	Основная	38,3±0,46	36,92±0,35*	36,61±0,21
	Контрольная	38,46±0,48	36,84±0,45*	36,82±0,35
ЧСС≥90/мин	Основная	92,57±7,06	66,78±7,06*	63,96±4,84
	Контрольная	95,3±6,64	70,91±7,58*	68,7±5,08
ЧД≥20/мин	Основная	17,78±2,95	16,17±0,58	16,12±0,61
	Контрольная	18±2,26	16,35±0,77	16,09±0,09
Лейкоциты крови >12×10 ⁹ /мл	Основная	16,25±1,49	6,83±1,51*	6,18±0,92
	Контрольная	16,27±1,15	9,03±2,27*	6,37±0,94

Примечание: * – значимость различий в сравнении с 1 сутками, p<0,05.

развития огранной дисфункции и неблагоприятного исхода. На 4-е сутки в процессе лечения происходит полный регресс признаков в основной группе и у большинства пациентов контрольной, и они покидают зону риска. Быстрое исчезновение симптомов ССВР при назначении стандартной терапии, а также при дополнении ее ОТ можно объяснить низкой специфичностью этих признаков к прогнозу критических состояний, что приводит нередко к игнорированию критериев ССВР при верификации сепсиса у пациентов, не имеющих признаков критических для жизни органных дисфункций [12]. В свою очередь, эта практика ведения пациентов хирургических отделений носит вынужденный характер, а внедрение более оптимальных критериев СВР приведет к объективизации выделения группы риска, и в конечном итоге, к сокращению материальных затрат на лечение.

Основным патогенетическим звеном развития воспалительного процесса на местном и системном уровне является продукция белковых гистогормонов – цитокинов. В таблице 3 представлены данные статистического анализа концентраций в плазме крови исследуемых цитокинов и СРБ у обследованных военнослужащих с ГВЗМТ. Общим для исследуемых показателей является большая вариабельность значений (особенно для цитокинов). Следствием этого является низкая степень статистической достоверности результатов анализа, несмотря на существенные различия средних значений в исследуемых группах. В виду этого частные показатели СВР имеют объективные ограничения при использовании их в качестве критериев СВР как для межгруппового анализа, так и характеристики СВР у конкретного пациента.

В 1-е сутки маркеры воспалительного процесса в основной и контрольной группах демонстрируют рост провоспалительных цитокинов и СРБ. К 4-м суткам в основной группе наблюдается достоверное снижение СРБ, ИЛ-6 в сравнении с контрольной группой. Достоверных различий не получено между значениями ИЛ-8 и ФНОα в обеих группах.

Таким образом, при анализе показателей воспалительного процесса имеет место их вариабельность,

Таблица 3

Динамика показателей системного воспаления у пациентов с ГВЗМТ, М±δ

Показатель	Группа	Сроки наблюдения		
		1 сутки	4 сутки	10 сутки
СРБ, мг/дл	Основная	9,91±12,8	1,54±1,36*	2,15±2,43*
	Контрольная	12,01±3,8	11,6±3,12	8,98±4,87
ИЛ-6, пг/мл	Основная	70,01±16,1	6,22±1,3*	7,46±2,07*
	Контрольная	27,3±9,02	100,05±20,5*	41,9±27,68
ИЛ-8, пг/мл	Основная	21,81±4,12	28,82±11,88	28,08±8,26
	Контрольная	15,81±7,8	11,51±6,09	12,0±2,55
ИЛ-10, пг/мл	Основная	2,77±1,28	<5*	<5*
	Контрольная	7,21±3,47	1,27±0,4	5,62±3,22
ФНОα, пг/мл	Основная	18,43±2,01	9,79±2,75*	25,1±3,62
	Контрольная	26,02±5,8	9,18±1,59*	8,75±1,79*

Примечание: * – значимость различий в сравнении с 1 сутками, p<0,05.

значительно затрудняющая интерпретацию полученных данных и диктующая необходимость введения комплексных показателей СВР для оценки состояния пациентов – УР и КР.

В таблице 4 представлен анализ интегральных показателей СВР (КР и УР) при ГВЗМТ в исследуемые сроки.

Использование для статистического анализа КР, в отличие от частных показателей СВР, позволяет выявить достоверность различий между группами контроля и основной на 4-е и 10-е сутки исследования. Частотное распределение величин УР позволяет провести внутригрупповую дифференциацию изучаемого признака – качественных значений СВР по степени критичности. Так, у пациентов обеих групп ни в одном случае не выявились критические уровни СВР (УР-4 и УР-5), объективно подтверждающих наличие сепсиса как необратимого критического состояния. Между тем, у большинства основной группы, условно критический уровень СВ (УР – 3 балла) в 1-е сутки наблюдается у 6 пациентов (20,7%), а в контрольной группе – у 5 (17,86%). Это свидетельствует о том, что в отношении данных пациентов должна быть настороженность в плане развития реальных гнойно-септических осложнений. Остальные пациенты, а их большинство, имеют низкий риск развития этих осложнений, что существенно влияет на объем проводимого лечения, и как следствие, на его стоимость.

На 4-е сутки лечения в основной группе УР-3 отсутствует, количество пациентов с наличием УР-2 снижается с 14 (48,3%) до 4 (13,79%) при возрастании частоты УР-1 и УР-0, соответственно, до 19 (65,51%) и 6 (20,7%). На 10-е сутки у пациентов основной группы, где использовалась ОТ, сохраняется общая тенденция распределения с незначительными колебаниями, которые могут объясняться наличием раневого процесса. В контрольной группе к 4-м суткам условно-критический уровень УР – 3 балла сохраняется у 5 (17,86%) больных, остается прежним количество пациентов на УР-2, незначительно снижается число исследованных на УР-1, вследствие перемещения на УР-0. К 10-м суткам в контрольной группе имеет место аналогичная

Анализ значений коэффициента и уровня реактивности по группам

Группа	Сутки	КР	Распределение пациентов по УР, %			
			0	1	2	3
Норма	–	0,04±0,2	100	0	0	0
Основная	1	5,71±2,01 p ₀ <0,001	0	31,0	48,3	20,7
	4	2,82±1,6* p ₀ <0,001; p1<0,001	20,7	65,5	13,8	0
	10	3,3±1,66* p ₀ <0,001; p1<0,001	10,3	69	20,7	0
Контрольная	1	5,6±1,8 p ₀ <0,001	0	28,5	53,6	17,9
	4	5,4±2,1 p ₀ <0,001	3,5**	25**	53,6**	17,9**
	10	5,21±1,0 p ₀ <0,001	3,5**	25**	57,6**	13,9**

Примечание: * – значимость различий в сравнении с контрольной группой p<0,05; p₀ – с нормой; p1 – с 1-ми сутками, ** – различия по % УР p<0,05 методом Хи-квадрат с основной группой.

картина распределения с незначительными колебаниями за счет перемещения пациентов с УР-3 на УР-2.

Таким образом, изучение динамики интегральных показателей СВР (УР и КР) позволяет констатировать, что использование ОТ приводит к достоверному снижению их значений и, следовательно, степени риска гнойно-септических осложнений, что свидетельствует о целесообразности применения данной методики в комплексе лечебно-диагностических мероприятий при ГЗМТ.

Выводы

1. Определение в плазме крови провоспалительных цитокинов и вычисление на этой основе интегральных уровней СВР может стать надежным методом оценки патогенеза и мониторинга течения гнойно-септических заболеваний.

2. Использование в комплексе лечебных мероприятий озонотерапии, при ГВЗМТ, ограничивает развитие СВР.

Литература

- Бочоришвили, В.Г. Новая иммунологическая концепция сепсиса и её клиническое значение / В.Г. Бочоришвили, Т.В. Бочоришвили // Int. j. immunorehabilitation. – 1997. – № 6. – С. 20–26.
- Гусев, Е.Ю. Системное воспаление как типовой патологический процесс / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко // Вестн. уральск. мед. акад. науки. – 2004. – № 4. – С. 17–20.
- Гусев, Е.Ю. Критические состояния: качественные уровни системной воспалительной реакции / Е.Ю. Гусев [и др.] // Интенсивная терапия. – 2006. – № 1 (5). – С. 9–13.
- Гусев, Е.Ю. Методология изучения системного воспаления / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 16–25.
- Ефименко, Н.А. Озонотерапия в хирургической клинике / Н.А. Ефименко, Н.Е. Черняховская. – М.: Рос. мед. акад. последипл. образ., 2001. – 160 с.
- Марьин, Г.Г. Проблемы эпидемиологии и профилактики болезней кожи и подкожной клетчатки в войсках / Г.Г. Марьин, А.Б. Корнилов, В.В. Валевский // Воен.-мед. журн. – 2008. – Т. 329, № 3. – С. 49–53.
- Миняйлов, Н.А. Гнойная инфекция мягких тканей у военнослужащих: особенности заболеваемости и оказания хирургической помощи на догоспитальном этапе: автореф. дис. ... канд мед. наук / Н.А. Миняйлов – М. – 2009. – 22 с.
- Дерматопластика раневых дефектов [Текст]: руководство / В.И. Хрупкин [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 192 с.
- Пат. 2335771 Российская Федерация, МПК⁷ G01N 33/53. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий / Гусев Е.Ю. [и др.]; заявитель и патентообладатель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН. – 2006124894/14; заявл. 11.07. 2006; опубл. 10.10. 2008, Бюл. № 28. – 56 с.
- Bone, R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS / R.S. Bone // JAMA – 1992. – Vol. 268. – № 24. – P. 3452–3455.
- Bone, R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R.S. Bone // Crit. care med. – 1996. – Vol. 245. – P. 1125–1128.
- Vincent, J.L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. / J.L. Vincent // Crit care med. – 1997. – Vol. 25. – P. 372–374.

A.A. Zasorin, E.Yu. Gusev, S.A. Cherniadiyev, N.P. Makarova, N.N. Grigoriev

Evaluation of the efficacy of ozone therapy using integral indices of systemic inflammatory response in military man with suppurative diseases of soft tissues

Abstract. Elevated concentration of inflammatory histohormones in blood plasma and immune response of protein nature – cytokines is consider now to be key molecular feature of Systemic Inflammation Response Syndrome if suppurative diseases develop. However chaotic state, nonlinearity of separate blood cytokines concentration changes limits the using of these indications as criterion of evaluation of patient's status in clinical practice. Using of integral indications calculated on the base of simultaneous estimation in blood several molecular factors of systemic inflammatory response could be a resolving of this contradiction. There is in the article the authors gave theoretic basis and practical advisability of using the integral indications calculated on the base of four cytokines estimation in blood plasma (tumor necrosis factor alpha, interleukins-6, -8, -10) and C-reactive protein for monitoring of results of two alternative methods of treatment of suppurative diseases of soft tissues.

Key words: suppurative diseases of soft tissues, ozone therapy, systemic inflammatory response, systemic inflammation, responsiveness level, cytokines.

Контактный телефон: 8-902-87-91-349; e-mail: zasorin@mail.ur.ru