

На правах рукописи

Пугачев Станислав Валерьевич

**РАННЯЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА
ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Каменева Евгения Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Шевченко Владимир Петрович

(Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, г. Новосибирск, руководитель отделения анестезиологии и реаниматологии)

доктор медицинских наук, профессор

Верещагин Евгений Иванович

(Новосибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Томск)

Защита диссертации состоится «____»_____ 2012 г. в _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.062.03, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел/факс (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан «____»_____ 2012г.

Ученый секретарь диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Тяжелая травма как ведущая причина летального исхода и инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста остается серьезной медико-социальной проблемой [Гуманенко Е. К. с соавт., 2008; Кузин А.А. с соавт., 2010; Consunji R.J. et al., 2011]. В настоящее время на долю тяжелой сочетанной травмы (ТСТ) приходится до 60 % – 70 % всех травматических повреждений, при этом летальность варьирует от 30 % до 85 % [Ярошецкий А.И. с соавт., 2007]. Во многом это обусловлено такими принципиальными отличиями ТСТ от изолированных повреждений, как масштаб разрушения тканей, объем и длительность кровотечения, тяжесть и продолжительность течения травматического шока (ТШ) [Габдулхаков Р.М. с соавт., 2009], развитие которого вызывает тканевую ишемию с последующей реперфузией. В раннем посттравматическом периоде это приводит к развитию системного воспалительного ответа (СВО), клинически выражающегося в повреждении эндотелия, коагулопатии и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [Levi M. et al., 2004; Weiss M. et al., 2009].

В клинической картине тяжелых сочетанных повреждений в сроки свыше 3 суток превалируют гнойно-септические осложнения и органная дисфункция, которые и определяют летальность в позднем посттравматическом периоде [Розанов В.Е. с соавт., 2009; Кузин А.А. с соавт., 2010; Castelli G.P. et al., 2009]. Ранняя диагностика сепсиса у пострадавших с тяжелой травмой и своевременно начатая его интенсивная терапия существенно снижают летальность у больных с тяжелой травмой [Menges T., 2008; Федосова Н.Ф. с соавт., 2010].

Общепринятыми диагностическими критериями сепсиса являются наличие у пациента не менее 2 из 4 признаков системного воспалительного ответа по R. C. Bone и инфекционного очага [Bone R.C. et al., 1992]. В то же время известно, что при тяжелой травме СВО развивается с первых часов посттравматического периода параллельно с травматическим шоком [Гусев Е.Ю. с соавт., 2006; Namas R. C et al., 2009; Cohen M.J. et al., 2009; De Naan J.J. et al., 2009; Zhang Q. et al., 2010]. А критерии, рекомендованные для диагностики сепсиса на фоне травматического шока и неинфекционного СВО, становятся низкоспецифичными, а значит и малоинформативными [Егiazарян М.И. с соавт., 2011; Huifang Z. et al., 2012]. Микробиологическое исследование биосред остается «золотым стандартом» диагностики гнойно-септических осложнений, однако, с учетом сроков исполнения, не может

использоваться в качестве *раннего* критерия сепсиса [Rowther F. B. et al., 2009].

Информация о разработке и изучении новых маркеров сепсиса у больных с тяжелой травмой продолжает накапливаться: интерлейкин-6, полимеразная цепная реакция (эубактериальный тест) и др., но четких рекомендаций для их использования на сегодняшний день нет [Мороз В.В. с соавт., 2008; Савельев В.С. с соавт., 2010]. Диагностика эндотоксемии, основанная на применении лизата амебоцитов мечехвоста также неоднозначно коррелирует с развитием септических проявлений [Marshall K., 2012].

Известно, что инфекционный системный воспалительный ответ протекает на фоне диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, которое является одной из основных причин органной дисфункции [Агаджанян В.В. с соавт., 2005; Устьянцева И.М. с соавт., 2008; Кузьмин М.А. с соавт., 2011; Gando S. et al., 2008; Rittirsch D. et al., 2008]. Современная концепция системного воспалительного ответа включает в себя и реакцию гемостаза, что позволяет рассматривать коагуляционные изменения в качестве маркеров СВО [Гусев Е.Ю. с соавт., 2006; Кузьмин М.А. с соавт., 2011; Delvaeye M. et al., 2009]. Тем не менее, несмотря на достаточно большое количество данных о взаимодействии компонентов гемостаза, цитокинов, комплемента и эндотелия в течении СВО, возможности использования лабораторных показателей системы гемостаза в качестве маркеров развития сепсиса у больных с тяжелой сочетанной травмой остаются малоизученными [Рагимов А.А с соавт., 2007; Shaz B. H. et al., 2009].

Совокупность вышеприведенных обстоятельств определяет актуальность исследования, а именно оценку эффективности лабораторных параметров системы гемостаза в качестве маркеров системного воспалительного ответа у пострадавших с ТСТ.

Цель исследования. Разработать и научно обосновать критерии ранней диагностики сепсиса у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ информативности общепринятых клинико-лабораторных показателей, характеризующих развитие инфекционного системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

2. Оценить изменения лабораторных показателей гемостаза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой при развитии инфекционного и

неинфекционного системного воспалительного ответа.

3. Оценить эффективность исследуемых лабораторных показателей в качестве ранних критериев диагностики сепсиса при тяжелой сочетанной травме.

4. Разработать алгоритм ранней диагностики сепсиса у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Научная новизна. Установлено, что общепринятые критерии системного воспалительного ответа (частота сердечных сокращений > 90 в мин, парциальное давление углекислого газа в артериальной крови < 32 мм рт. ст., лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$, гипертермия $> 38^\circ\text{C}$) для диагностики сепсиса при тяжелой сочетанной травме малоинформативны ввиду их низкой чувствительности и специфичности, что обусловлено течением травматического шока и неинфекционного системного воспалительного ответа в раннем посттравматическом периоде.

Впервые выявлено, что у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой при развитии неинфекционного системного воспалительного ответа показатели его характеризующие регрессируют к третьим суткам посттравматического периода, в то время как при развитии инфекционного системного воспалительного ответа продолжают усугубляться.

Доказано, что увеличение концентрации РФМК более 14 мг/дл, СРБ более 120 мг/л, увеличение количества незрелых форм нейтрофилов более 10 % и тромбоцитопения менее $140 \times 10^9/\text{л}$ являются ранними маркерами сепсиса у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой уже с третьих суток посттравматического периода.

На основании установленных закономерностей течения СВО впервые разработан алгоритм ранней диагностики сепсиса у пострадавших с ТСТ.

Практическая значимость. Разработан алгоритм, позволяющий своевременно проводить диагностику инфекционного системного воспалительного ответа у пострадавших с ТСТ, начиная с третьих суток посттравматического периода при отсутствии клинических проявлений инфекционных осложнений.

Разработанный алгоритм диагностики инфекционного СВО у больных с ТСТ позволяет своевременно проводить специфическую терапию сепсиса.

Установленные изменения лабораторных показателей углубляют научные представления о механизмах развития сепсиса при ТСТ.

Положения, выносимые на защиту

1. У пострадавших с ТСТ при развитии травматического шока общепринятые критерии диагностики СВО малоэффективны, так как обладают низкой специфичностью.

2. Нарушения в системе гемостаза (снижение количества тромбоцитов, увеличение концентрации РФМК) при ТСТ без развития сепсиса регрессируют к третьим суткам посттравматического периода, в то время как при развитии инфекционного СВО эти показатели продолжают усугубляться, что позволяет использовать их в качестве одних из ранних диагностических критериев развития сепсиса при ТСТ.

3. Увеличение концентрации РФМК более 14 мг/дл, СРБ более 120 мг/л, количества незрелых форм нейтрофилов более 10 % и уменьшение количества тромбоцитов в крови менее $140 \times 10^9/\text{л}$, начиная с третьих суток посттравматического периода, свидетельствует о развитии инфекционного СВО.

4. Разработанный алгоритм ранней диагностики сепсиса при ТСТ позволяет своевременно начать антибактериальную терапию гнойно-септических осложнений.

Связь с научной работой ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Диссертация является фрагментом № 12 комплексной темы «Критические технологии реанимационной и интенсивной терапии агрессивного и постагрессивного периодов» (№ 0120.0 506555 от 2005.07.12).

Апробация. Результаты работы доложены и обсуждены на областной научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов (Кемерово, 2010), на областной научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов (Новокузнецк, 2011), на научно-практической конференции «Молодой ученый Кузбасса» (Кемерово, 2011), на 13-й Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях», посвященной 75-летию НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (Москва, 2011 г.), на областной научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов (Кемерово, 2012 г.). Обсуждение диссертационной работы в организации, где она выполнялась, проводилось на совместном заседании кафедры травматологии, ортопедии, военно-полевой хирургии,

восстановительного лечения, анестезиологии и реаниматологии, кафедры биохимии, кафедры патофизиологии Кемеровской государственной медицинской академии и лаборатории критических состояний Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений реанимации Городской клинической больницы № 3 им. М.А. Подгорбунского (г. Кемерово) и Городской клинической больницы № 11 (г. Кемерово). Основные результаты и положения диссертации включены в учебный процесс кафедры травматологии, ортопедии, военно-полевой хирургии, восстановительного лечения, анестезиологии и реаниматологии Кемеровской государственной медицинской академии, изданы методические рекомендации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов исследования.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии. Содержит 11 таблиц и 21 рисунок. Библиография включает 127 источников литературы, из них 38 отечественных и 89 зарубежных.

Личный вклад автора. Разработка гипотезы и дизайна, анализ литературы по теме исследования, разработка алгоритма ранней диагностики сепсиса при ТСТ, статистическая обработка полученных данных, их анализ и интерпретация, написание диссертации выполнено лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе клинических наблюдений и результатов параклинических методов исследований 174 пострадавших с ТСТ, находившихся на лечении в ОРИТ Городской клинической больницы № 3 им. М.А. Подгорбунского (г. Кемерово) за период с 2005 по 2009 гг. Исследование одобрено локально-этической комиссией Кемеровской государственной медицинской академии (протокол № 75/к от 9 февраля 2011 г.).

Критерии включения: тяжелая сочетанная травма.

Критерии исключения: тяжелая черепно-мозговая травма с угнетением сознания 8 и менее баллов по шкале ком Глазго [Teasdale G. et al., 1979] и/или показателям компьютерной томографии (наличие внутричерепного объема), возраст менее 16 и старше 56 лет, известные на момент поступления хронические заболевания (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, тяжелые хронические болезни органов дыхания, хроническая сердечная недостаточность и др.), а также пациенты, которые умерли в первые сутки посттравматического периода.

Все пациенты поступали в отделение реанимации в состоянии травматического шока в первые 2 часа после получения травмы. Тяжесть шока определяли в первые часы поступления по шкале ГУ СПб НИИ СП им. Джанелидзе [Багненко С.Ф. с соавт., 2004], тяжесть травмы – по шкале ISS [Demetriades D. et al., 1995].

Клинико-лабораторная оценка состояния больного включала также ультразвуковое исследование органов брюшной и грудной клетки, по показаниям компьютерная томография головного мозга. Рентгенологическое исследование скелетной травмы в большинстве случаев проводилось после стабилизации состояния больного, то есть после купирования симптомов шока. Тяжесть черепно-мозговой травмы оценивалась на основании клинико-неврологического статуса – шкала ком Глазго (ШКГ), КТ головного мозга. Анализ ионного и газового состава крови проводился на аппарате «Bayer Rapid-Lab 865» (Франция). Концентрация лактата в крови определялась на спектрофотометре «Ciba-Corning 259» (США).

Полуколичественную методику прокальцитонинового теста (ПКТ) плазмы проводили иммунолюминиметрическим методом GmbH (Germany). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли в сыворотке крови пострадавших ежедневно с помощью наборов CRP latex test (Germany, HUMATEX). Сердечный индекс измерялся неинвазивным методом интегральной реографии тела по М.И. Тищенко (реограф «Диамант-Р», г. Санкт-Петербург) в комплексе гемодинамического мониторинга.

Основными лабораторными маркерами диагностики нарушений в системе гемостаза послужили: количественный анализ тромбоцитов крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время по А. J. Qwick с расчетом протромбинового индекса (ПТИ), гравиметрический метод определения фибриногена по Р.А. Рутберг,

определение концентрации плазминогена, определение активности антитромбина III (АТ-III), определение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с помощью орто-фенантролинового теста.

У пациентов, находящихся на аппаратной вентиляции легких, выполнялось микробиологическое исследование бронхиальной лаважной жидкости, забор производился во время бронхоскопии аппаратом «OLYMPUS» (Япония) в стерильные пластиковые емкости.

При наличии воспалительных явлений в мочевыделительной системе, бактериурии и лейкоцитурии, определяемой во время клинического анализа мочи (микроскопия), проводилось микробиологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам. При развитии клинической картины сепсиса проводилось микробиологическое исследование крови. Диагноз гнойного *эндобронхита* устанавливался на основании наличия гнойного секрета в трахеобронхиальном дереве, микробиологического и эндоскопического подтверждения. Диагноз госпитальной пневмонии устанавливался при наличии более 6 баллов по шкале CPIS (M. Fartoukh et al., 2003). Диагноз уроинфекции (посткатетеризационный цистит, уретрит, восходящий пиелонефрит) устанавливался при наличии клинической картины и микробиологического подтверждения инфекции. Диагноз *сепсиса* устанавливался на основании наличия инфекции и положительного (>2 нг/мл) ПКТ, проведенного на третьи сутки посттравматического периода.

Формирование групп для основного исследования. Наиболее распространенным методом определения септической (или инфекционной) природы системного воспалительного ответа является ПКТ, результаты проведения которого у пострадавших с ТСТ с разной тяжестью травматического шока представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты ПКТ у пострадавших с ТСТ

Тяжесть шока	I степень	II степень	III степень
Количество пострадавших	38	82	54
Количество пострадавших с ПКТ > 2 нг/мл на третьи сутки	—	7	16

Учитывая, что диагноз сепсиса у пострадавших с I степенью травматического шока установлен не был, для формирования более

сопоставимых по тяжести травматического шока групп они были исключены из дальнейшего исследования.

По результатам ПКТ и наличия инфекции пострадавшие со II и III степенью травматического шока были разделены на исследуемые группы. Группу сравнения 1 составили 41 человек, у которых содержание прокальцитонина в крови на третьи сутки было < 2 нг/мл, и, согласно вышеперечисленным критериям, отсутствовали признаки инфекции. Группу сравнения 2 составили 72 пациента, у которых была диагностирована инфекция (в основном пневмония и острый эндобронхит), однако концентрация прокальцитонина была < 2 нг/мл, что было расценено как отсутствие сепсиса. Основную группу составили 23 пострадавших с ТСТ, у которых концентрация прокальцитонина была > 2 нг/мл. У всех пациентов этой группы была диагностирована инфекция (пневмония и острый эндобронхит) и сепсис.

Общее количество пострадавших, включенных в основное исследование, составило 136 человек. По тяжести травмы, травматического шока, объему оперативных вмешательств, возрасту, полу пострадавшие в исследуемых группах были сопоставимы (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика исследуемых групп (Me, 25 %; 75 %)

Критерий	Группы		
	Сравнения 1	Сравнения 2	Основная
ПКТ (нг/мл)	<2	<2	>2
Инфекция	нет	да	Да
Сепсис	нет	нет	Да
Мужчины, % (абс.)	80,4 (33)	77,7 (56)	78,2 (18)
Тяжесть шока, баллы	22 (17; 30)	21 (16; 28)	22,5 (16; 31)
Тяжесть травмы, баллы ISS	25 (20; 29)	26 (19; 27)	27,5 (18; 28)
Возраст, годы	37 (33; 42)	36 (34; 45)	36,5 (34; 44)
Пациенты на продленной ИВЛ, % (абс.)	70,7 (29)	76 (54)	82,3 (19)
Длительность ИВЛ, сут.	6 (3; 8)	7 (3; 11)	25 (15; 41)
Длительность в ОРИТ, сут.	9 (6; 14)	8 (6; 16)	33 (19; 42)
Длительность госпитализации, сутки	31 (18; 44)	34 (23; 52)	48 (39; 68)
Лапаротомия, % (абс.)	12,2 (5)	13,9 (10)	17,4 (4)
Операции на конечностях, % (абс.)	26,8 (11)	26,3 (19)	30,4 (7)
Госпитальная летальность, % (абс.)	19,5 (8)	23,6 (17)	34,8 (8)
Количество пациентов	41	72	23

Методы статистического анализа. Начальным этапом статистической обработки было формирование базы данных с применением программы Microsoft Office Excel 2003 для работы с электронными таблицами. На основе сформированной базы данных проводилась проверка, сортировка и кодирование полученной информации. В процессе следующего этапа обработки информации формировались сводные таблицы. Для наглядного изображения материалов исследования применялись диаграммы.

Для доказательства статистической значимости результатов исследования использовался пакет прикладных программ Statistica (версия 6.1).

Статистическая обработка информации строилась с учетом характера распределения полученных данных. Характер распределения переменных величин в рассматриваемых совокупностях определялся с помощью построения гистограмм. Так как в большинстве случаев распределение имело ненормальный характер, для изучения динамики показателей на одном и том же объекте использовался критерий Вилкоксона. При определении различий между двумя несопряженными совокупностями использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляции применялся ранговый критерий Спирмена. Ранжировка сепсиса для оценки корреляционной связи с клинико-лабораторными показателями выглядела следующим образом: 1 = ПКТ < 2 нг/мл, 2 = ПКТ от 2 до 10 нг/мл и 3 = ПКТ > 10 нг/мл. Для ранжировки инфекционного процесса при исследовании корреляционной связи с клинико-лабораторными показателями была применена следующая схема: 1 = отсутствие клинически значимой культуры (до 10^2 кое/мл), 2 = от 10^3 до 10^4 кое/мл, 3 = от 10^5 до 10^6 кое/мл, 4 = более 10^6 кое/мл.

Для сравнения качественных показателей был применен критерий χ^2 . Для сравнения эффективности критериев системного воспалительного ответа был использован метод подсчета площади под кривой ROC. В качестве величины, характеризующей среднее числовое значение совокупностей с нормальным распределением, использовалась среднеарифметическая ($M \pm \sigma$). Для характеристики групп с ненормальным распределением использовалась медиана (Me), с указанием 25 и 75 перцентилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения эффективности традиционных критериев системного воспаления в качестве признаков сепсиса было проведено исследование изменений этих показателей в динамике и межгрупповое их сравнение. В

результате было выяснено, что такие показатели как тахикардия и парциальное давление углекислого газа в артериальной крови значимо не изменялись при присоединении сепсиса у пострадавших с ТСТ. Возникающая субфебрильная гипертермия у пострадавших со вторых суток посттравматического периода также не имела межгрупповых различий.

Реакция организма на тяжелую сочетанную травму, включающая в себя развитие неинфекционного СВО, вызывала также и увеличение количества лейкоцитов и их незрелых форм в клиническом анализе крови с первых суток. Однако при течении посттравматического периода, неосложненного сепсисом, эти показатели имели тенденцию к снижению, в то время как при развитии сепсиса, наоборот, повышались. У пострадавших в основной группе лейкоцитоз был значимо выше, чем в группах сравнения на 5 сутки с момента травмы, а количество незрелых форм нейтрофилов превышало аналогичный показатель у пациентов групп сравнения, начиная с 3 суток посттравматического периода ($p < 0,05$). Эти предварительные данные подтверждают, что общепринятые критерии СВО не всегда могут свидетельствовать о наличии сепсиса, и к их использованию следует подходить дифференцированно.

Таким же образом было проведено изучение изменений лабораторных показателей системы гемостаза и паракоагуляции, в результате чего было выявлено, что у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой при развитии сепсиса с третьих суток развивается более выраженная тромбоцитопения и нарастает концентрация РФМК в крови по сравнению с пострадавшими с неосложненным течением посттравматического периода. Характер изменений показателей гемостаза у пострадавших с ТСТ свидетельствует о развитии ДВС крови и о возможности применения этих показателей в качестве диагностических критериев развития сепсиса при ТСТ, начиная с третьих суток посттравматического периода.

Для того чтобы выявить, какие из критериев СВО у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой наиболее тесно связаны с развитием сепсиса, был проведен расчет ранговой корреляции Спирмена между критериями R.C. Bone и развитием сепсиса, расширенными критериями M. Levy и развитием сепсиса, а также показателями гемостаза и развитием сепсиса. Данные корреляции приведены в таблицах 3, 4 и 5.

При исследовании корреляции между развитием сепсиса при ТСТ и выраженностью показателей, используемых в качестве критериев СВО по

R.C. Bone, выявлено отсутствие корреляции между развитием сепсиса и выраженностью тахикардии, а также развитием сепсиса и снижением парциального давления углекислого газа в артериальной крови (табл. 3).

Таблица 3

Корреляция между критериями R. Bone и развитием сепсиса и инфекции у пострадавших с ТСТ

Показатель	Инфекция		Сепсис		p
	корреляция	связь	корреляция	связь	
ЧСС	0,05	–	0,08	–	0,278
PaCO ₂	0,07	–	0,06	–	0,513
t°	0,16	слабая	0,24	слабая	0,035
Количество лейкоцитов	0,18	слабая	0,22	слабая	0,061
Количество незрелых форм	0,13	слабая	0,29	слабая	0,032

В ходе исследования была выявлена слабая положительная корреляционная связь с развитием сепсиса у трех показателей, рекомендованных R.C. Bone: гипертермия, лейкоцитоз, количество незрелых форм нейтрофилов. Однако только у двух из них (палочко-ядерный сдвиг и гипертермия) сила корреляционной связи превышала силу связи с наличием инфекции.

При исследовании корреляционной связи между критериями M. Levy и развитием сепсиса положительная корреляция умеренной силы была выявлена между сепсисом и увеличением концентрации С-реактивного белка в крови (табл. 4).

Таблица 4

Корреляция между критериями M. Levy и развитием сепсиса и инфекции у пострадавших с ТСТ

Показатель	Инфекция		Сепсис		p
	корреляция	связь	корреляция	связь	
Глюкоза крови	0,06	–	0,09	–	0,338
ШКГ	0,03	–	0,04	–	0,439
СИ	0,08	–	0,11	слабая	0,223
СРБ	0,21	слабая	0,47	умеренная	0,016
Лактат крови	0,14	слабая	0,19	слабая	0,071

Сила этой корреляции статистически значимо превышала силу связи этого параметра с развитием инфекции (p = 0,016). Сила корреляционной связи

других показателей с развитием сепсиса значимо не превышала силу корреляционной связи с развитием инфекции.

Анализ полученных данных показал наличие положительной корреляционной связи умеренной силы между увеличением концентрации РФМК в крови и развитием сепсиса. Сила этой корреляции значимо превосходила силу корреляции этого показателя с развитием инфекции ($p = 0,024$). Сила отрицательной корреляции между количеством тромбоцитов в крови и развитием сепсиса превосходила таковую с неосложненной инфекцией ($p = 0,037$). Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией антитромбина III в крови и развитием сепсиса и, хотя согласно таблице Чеддока [Сизова Т.М., 2005] связь оказалась слабой, тем не менее ее сила превышала силу корреляции между концентрацией антитромбина III в крови и развитием инфекции ($p = 0,043$) (табл. 5).

Таблица 5

Корреляция между параметрами системы гемостаза и развитием сепсиса и инфекции у пострадавших с ТСТ

Показатель	Инфекция		Сепсис		p
	корреляция	связь	корреляция	связь	
ПТИ	-0,05	—	-0,08	—	0,639
АЧТВ	0,06	—	0,09	—	0,377
Фибриноген	-0,05	—	-0,11	слабая	0,083
Антитромбин III	-0,08	—	-0,19	слабая	0,043
Плазминоген	-0,06	—	-0,13	слабая	0,052
РФМК	0,10	—	0,41	умеренная	0,024
Тромбоциты	-0,15	слабая	-0,32	умеренная	0,037

С целью оценки эффективности диагностических критериев была проведена оценка площадей под кривыми операционных характеристик (AUC), в результате чего было выявлено, что максимальной площадью и, соответственно, эффективностью в качестве раннего диагностического признака сепсиса при ТСТ обладает концентрация СРБ в крови, несколько меньшей – количество тромбоцитов и концентрация РФМК, и еще меньшей – количество незрелых форм нейтрофилов (табл. 6). AUC других критериев R. Bone, M. Levy, и таких показателей гемостаза как АТ III, АЧТВ, ПТИ, концентрации фибриногена и плазминогена оказались менее 0,5, что

свидетельствует об их диагностической неэффективности.

Таким образом, на основании полученных данных было определено, что у пострадавших с ТСТ для ранней диагностики сепсиса можно с одинаковым успехом ориентироваться, как на концентрацию СРБ в крови на третьи сутки посттравматического периода, так и на такие показатели развития ДВС крови, как уменьшение количества тромбоцитов и концентрация РФМК в крови. Меньшей диагностической ценностью обладает количество незрелых форм нейтрофилов в лейкоцитарной формуле. А такие общепринятые критерии СВО, как гипертермия, РаСО₂, лейкоцитоз и тахикардия у пострадавших с ТСТ диагностической информативности не продемонстрировали.

Таблица 6

Площадь под кривой (AUC) и диагностическая ценность для критериев ранней диагностики инфекционного СВО при ТСТ

Критерий	AUC	Диагностическая ценность	Порог	Чувствительность/специфичность (%)
СРБ (мг/л)	0,808	очень хорошая	>120	84/69
РФМК (мг/дл)	0,735	хорошая	>14	80/58
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	0,759	хорошая	<140	78/73
Незрелые формы(%)	0,629	средняя	>10	74/55
Лейкоцитоз*	0,368	неудовлетворительная	-	68/21
Тахикардия	0,296	неудовлетворительная	-	72/14
РаСО ₂	0,278	неудовлетворительная	-	41/18
Гипертермия*	0,421	неудовлетворительная	-	75/29
Лактат	0,316	неудовлетворительная	-	52/34
СИ	0,382	неудовлетворительная	-	49/39
ШКГ	0,298	неудовлетворительная	-	28/49
Антитромбин III	0,401	неудовлетворительная	-	66/32

Примечание.* - среди пациентов с сепсисом гипотермии и лейкопении не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

1. У пострадавших с тяжелой сочетанной травмой частота сердечных сокращений, парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, лейкоцитоз, температурная реакция организма в качестве диагностических критериев инфекционного системного воспалительного ответа малоинформативны. Наибольшей диагностической ценностью обладают увеличение концентрации С-реактивного белка более 120 мг/л (чувствительность 84 %, специфичность 69 %) и количество незрелых форм нейтрофилов в крови более 10 % (чувствительность 74 %, специфичность 55 %).

2. При развитии неинфекционного системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой нарушения гемостаза носят абортный характер, нормализуясь к третьим суткам посттравматического периода. При развитии инфекционного системного воспалительного ответа нарушения в системе гемостаза продолжают усугубляться, что проявляется значительным увеличением концентрации РФМК в крови более 14 мг/дл как одного из маркеров ДВС крови и уменьшением количества тромбоцитов менее $140 \times 10^9/\text{л}$.

3. Концентрация РФМК при ТСТ в качестве раннего диагностического критерия развития сепсиса обладает чувствительностью 80 % и специфичностью 58 %, уменьшение количества тромбоцитов – 78 % и 73 %, соответственно, что характеризует эти показатели как эффективные критерии ранней диагностики сепсиса при тяжелой сочетанной травме. Для других показателей гемостаза площадь под кривой операционных характеристик составила менее 0,5, что не позволяет использовать их в качестве диагностических критериев сепсиса при ТСТ. Увеличение концентрации РФМК более 14 мг/дл, СРБ более 120 мг/л, увеличение количества незрелых форм нейтрофилов более 10 % и тромбоцитопения менее $140 \times 10^9/\text{л}$ эффективно характеризуют развитие инфекционного системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой уже с третьих суток посттравматического периода.

4. На основании установленных закономерностей течения СВО разработан алгоритм ранней диагностики сепсиса, который позволяет своевременно начать или скорректировать антибактериальную терапию у пострадавших с ТСТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При поступлении в ОРИТ пострадавшего с тяжелой сочетанной травмой в комплексе стандартного мониторинга необходимо ежедневно определять концентрацию СРБ, РФМК, количество тромбоцитов и незрелых форм нейтрофилов в крови. Уменьшение количества тромбоцитов ниже $140 \times 10^9/\text{л}$ и повышение концентрации РФМК выше 14 мг/дл, увеличение количества незрелых форм нейтрофилов более 10% в совокупности с увеличением концентрации СРБ более 120 мг/л в крови начиная с третьих суток посттравматического периода, свидетельствуют о развитии сепсиса.

Алгоритм ранней диагностики сепсиса при ТСТ представлен на рисунке 21.

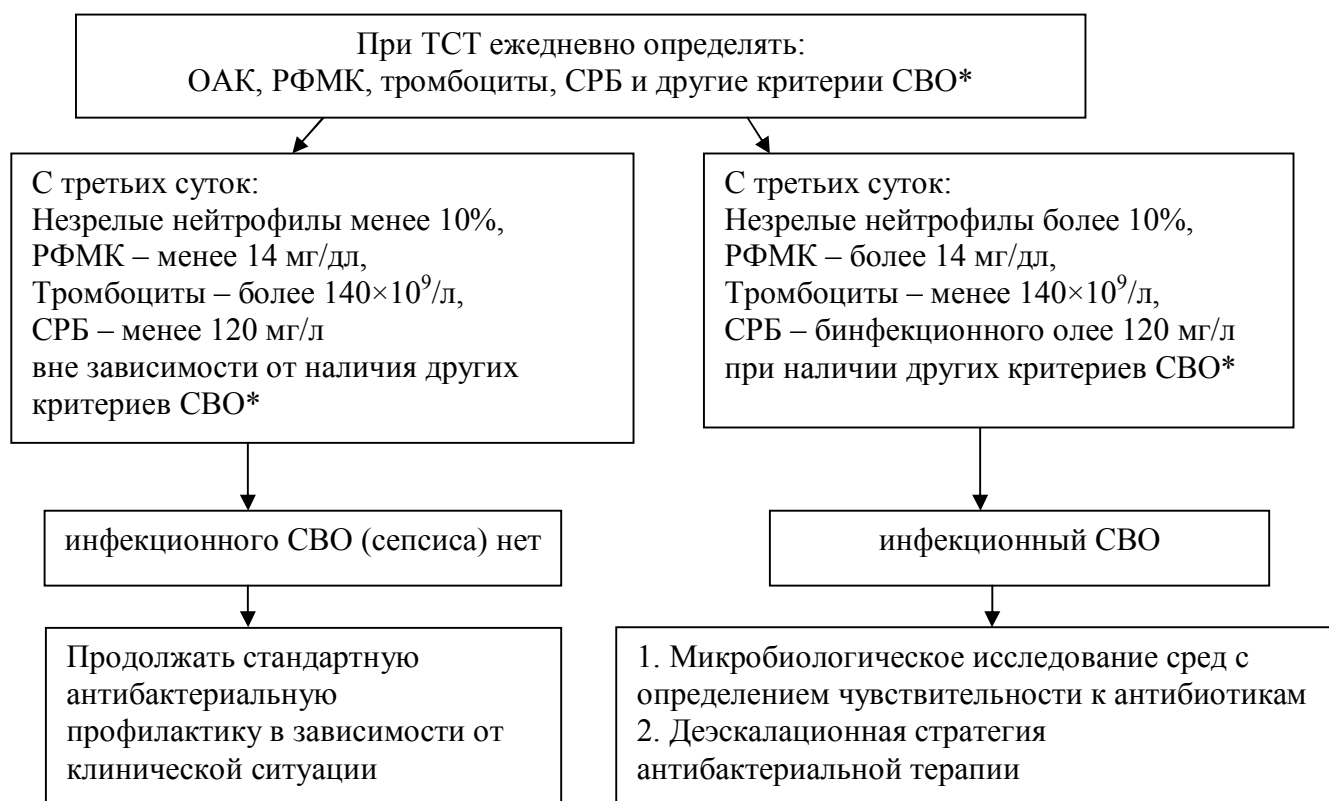


Рис. 1. Алгоритм ранней диагностики сепсиса при ТСТ

(* критерии R. Bone или M. Levy)

До третьих суток посттравматического периода назначение антибиотикопрофилактики у пострадавших с ТСТ решается в индивидуальном порядке, в то время как начиная с третьих суток, при наличии признаков инфекционного СВО, показано проведение микробиологического исследования и назначения антибиотиков широкого спектра действия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Каменева Е.А., Григорьев Е.В., **Пугачев С.В.**, Вавин Г.В., Разумов А.С. Алгоритм инфузионной терапии острого респираторного дистресс-синдрома у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / **Политравма**. 2010. № 3. С. 44-50, автора – 0,18 п.л.

2. **Пугачев С.В.**, Каменева Е.А., Григорьев Е.В. Маркеры диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови как критерии сепсиса при тяжелой сочетанной травме // **Медицина и образование в Сибири** (электронный журнал). 2012. № 1. 4 с. Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=606, автора – 0,17 п.л.

3. **Пугачев С.В.**, Каменева Е.А., Григорьев Е.В., Краснов О.А.

Параметры системы гемостаза как критерии сепсиса при тяжёлой сочетанной травме / **Политравма**. 2012. № 1. С. 38-42, автора – 0,16 п.л.

4. Каменева Е.А., Григорьев Е.В., Ли Г.А., Томашевский И.А., **Пугачев С.В.** Маркеры острого повреждения легких у больных с тяжелой сочетанной травмой // Травматология и ортопедия XXI века : сборник тезисов докладов VIII съезда травматологов-ортопедов России. Самара. 2006. С. 402-403, автора – 0,05 п.л.

5. Каменева Е. А., Григорьев Е. В., Ли Г.А., Коваль С.С., **Пугачев С.В.** Диагностика синдрома острого повреждения легких у больных с тяжелой сочетанной травмой // Десятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов. СПб. 2006. С. 189 – 190, автора – 0,05 п.л.

6. **Пугачев С.В.**, Каменева Е.А., Григорьев Е.В., Лапикова Л.Я. Маркеры диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови как критерии сепсиса при тяжелой сочетанной травме // Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии : сборник материалов конференции. – Новосибирск. 2012. С. 290-292, автора – 0,09 п.л.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТ	антитромбин
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
КОЕ	колоний-образующая единица
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКТ	прокальцитониновый тест
ПОН	полиорганная недостаточность
СВО	системный воспалительный ответ
СИ	сердечный индекс
СРБ	С-реактивный белок
ТСТ	тяжелая сочетанная травма
ТШ	травматический шок
AUC	area under curve
FiO ₂	фракция кислорода вдыхаемой смеси
ISS	Injury Intensity Score
PaCO ₂	парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
ROC	receiver operating characteristic
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment