

УДК 616.94: 616.379-008.64 : 617.586-085
DOI 10.11603/2414-4533.2016.1.5885

© С. Д. ШАПОВАЛ, І. Л. САВОН, О. В. ТРИБУШНИЙ, О. О. МАКСИМОВА, Л. Ю. СЛОБОДЧЕНКО

ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України"

Екстракорпоральна детоксикація у хворих на сепсис при ускладненому синдромі діабетичної стопи

S. D. SHAPOVAL, I. L. SAVON, O. V. TRYBUSHNYI, O. O. MAKSYMOMA, L. YU. SLOBODCHENKO

SI "Zaporizhian Medical Academy of Postgraduate Education of MPH of Ukraine"

EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION IN PATIENTS WITH SEPSIS AT COMPLICATED DIABETIC FOOT SYNDROME

Під спостереженням перебували 713 хворих на сепсис, які лікувалися в міському гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи у період 1991–2015 рр. У 90,9 % випадків (648 хворих) причиною розвитку сепсису були флегмони м'яких тканин різної локалізації (1-ша група), в 9,1 % випадків (65 хворих) – волога гангрена нижньої кінцівки та гнійно-некротичні процеси стопи діабетика (2-га група). У процесі комплексного дослідження хворих на сепсис встановлено, що останній виник у 81,2 % випадків (579 хворих) на тлі супутніх захворювань, які в 15,1 % (108 пацієнтів) мали ознаки декомпенсації. При цьому випадки суміжної патології вірогідно частіше ($p < 0,05$) було зареєстровано в пацієнтів із тяжким сепсисом і його ускладненими формами. Інтоксикаційний синдром того або іншого ступеня тяжкості відмічали у всіх хворих на сепсис. Тому проведення детоксикаційних заходів було обов'язковим компонентом комплексної інтенсивної терапії. Незважаючи на певну ефективність сеансів дискретного плазмаферезу (ПФ), якщо судити про позитивну динаміку об'єктивних маркерів ендотоксикозу та інших показників гомеостазу, кінцеві результати лікування хворих на сепсис бажають бути кращими. Проаналізовано виживаність у репрезентативній групі хворих ($n=216$), яким у системі комплексного лікування ПФ не проводили. З позиції доказової медицини точкою відліку була 28-ма доба післяопераційного періоду. На 25–30 доби перебування в стаціонарі померли 12 хворих, в яких використовували ПФ 2–3 рази, ще 11 пацієнтів із процедурами ПФ 3–5 разів померли в строки більше 30 діб. Летальність при септичному шоці становила 68,9 % (померли 40 з 58 хворих) пацієнтів 1-ї групи та 76,2 % (10 з 13 хворих) пацієнтів 2-ї групи, при синдромі поліорганної недостатності 77,3 % (34 хворих) та 87,5 % (6 пацієнтів) відповідно.

Under our supervision there were 713 patients with sepsis who were treated in septic city center with beds diabetic foot for the period 1991–2015. In 90.9 % of cases (648 patients) were the cause of sepsis cellulitis soft tissues of different localizations (1 group). In 65 patients (9.1 %) – wet gangrene of the lower limbs and purulent necrotic processes diabetic foot (group 2). During a comprehensive study of patients with sepsis found that last appeared in 81.2 % of cases (579 patients) against opportunistic diseases, which are 15.1 % (108 patients) had signs of decompensation. In this case the adjacent pathology significantly more often ($p < 0.05$) was reported in patients with severe sepsis and its complicated forms. Intoxication syndrome of a severity was found in all patients with sepsis. Because of detoxification measures were required component of complex intensive care. Despite some effectiveness sessions discrete plasmapheresis (judging by the positive dynamics of objective markers of endotoxemia and other indicators of homeostasis) treatment outcomes of patients with sepsis remain poor. We analyzed survival in a representative group of patients ($n=216$), which are already complex treatment discrete plasmapheresis was not carried out. From the standpoint of evidence-based medicine reference point was the 28th postoperative day. At 25–30-th day of stay in the hospital died 12 patients with PF used 2–3 times, 11 more patients with PF treatments 3–5 times longer than died in 30 days. Mortality in septic shock – 68.9 % (40 of 58 dead patients) patients of group 1 and 76.2 % (10 of 13 patients) in group 2. The syndrome of multiple organ failure respectively 77.3 % (34 patients) and 87.5 % (6 patients).

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Щороку у світі реєструють 18–20 млн випадків сепсису, з яких 4,5–6 млн хворих помирають [1]. Одночасно, згідно з даними Міжнародної федерації цукрового діабету (IDF), на сьогодні у світі налічується 382 млн хворих на цукровий діабет (ЦД). Беручи до уваги темпи зростання цього захворювання, експерти ВООЗ прогнозують, що кількість хворих на ЦД до

2035 р. досягне 592 млн, але реальна чисельність у 3–4 рази більша. Тобто збільшиться кількість хворих на сепсис на тлі ЦД [7, 8].

Для опрацювання рекомендацій з лікування сепсису в 2002 р. було організовано групу Scervining Sepsis Campaign (SSC), що поєднає 11 міжнародних організацій, рекомендації якої опубліковано в 2004 р. Надалі для відновлення оригінальних рекомендацій відносно подовження

виживаності при сепсисі вона розробила (2008, 2011, 2012 рр.) власні клінічні рекомендації [2, 3].

Відповідно до рекомендацій SSC, видужання хворих на сепсис на 28 добу захворювання було взято за стандартний період, після якого оцінювали результат лікування.

Розвиток медичної науки, вдосконалення методів інструментального обстеження та лікування хворих на сепсис на тлі ускладненого синдрому діабетичної стопи дозволяють сьогодні говорити про якісно новий етап надання допомоги пацієнтам на пізніх стадіях перебігу процесу. Проте багато питань методологічного підходу до лікування потребує додаткового вивчення та з'ясування [4].

Якщо ефективність застосування пролонгованої гемофільтрації у хворих із тяжкою нирковою недостатністю сумніву не викликає, то при сепсисі без гострої ниркової недостатності не є достатньо доведеною та потребує подальших досліджень.

На жаль ні в "твердих", ні в "слабких" рекомендаціях SSC ми не знайшли думки експертів про доцільність застосування екстракорпоральних методів детоксикації в до- та післяопераційний періоди хворих на сепсис.

Мета роботи: визначити ефективність дискретного плазмаферезу у хворих на сепсис при ускладненому синдромі діабетичної стопи.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням перебували 713 хворих на сепсис, які лікувалися в міському гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи у період 1991–2015 рр. У 90,9 % випадків (648 хворих) причиною розвитку сепсису були флегмони м'яких тканин різної локалізації (1-ша група), в 9,1 % випадків (65 хворих) – волога гангрена нижньої кінцівки та гнійно-некротичні процеси стопи діабетика (2-га група).

Для діагностики сепсису зі встановленням фази (форми) цього патологічного синдрому використовували стандартні клінічні критерії оцінювання вихідного стану серцево-судинної, дихальної та інших систем організму. Виявлений ступінь порушення клінічного статусу хворого, уточнений даними лабораторного контролю, дозволяв встановити тяжкість септичного стану (форму сепсису).

У процесі комплексного дослідження хворих на сепсис встановлено, що останній виник у 81,2 % випадків (579 хворих) на тлі супутніх захворювань, які в 15,1 % (108 пацієнтів) мали ознаки декомпенсації. При цьому випадки суміжної патології вірогідно частіше ($p < 0,05$) було

zareєстровано в пацієнтів із тяжким сепсисом і його ускладненими формами.

Беручи до уваги обставину, що тяжкість стану хворих при однаковому числі органних дисфункцій може бути різною, ми використовували бальну систему оцінки шкали APACHE-II у модифікації А. П. Радзіховського та ін. [5, 6].

Залежно від ступеня вираження септичного процесу, тяжкість ураження органів і систем у хворих на сепсис змінювалася та безпосередньо залежала від ступеня ендотоксикозу.

Для об'єктивізації оцінки ступеня ендотоксикозу, в поєднанні зі стандартними клініко-лабораторними критеріями, використали ряд спеціальних показників: рівень у плазмі крові пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), показники активності вільнорадикального окиснення – малоновий діальдегід (МДА), активність каталази (КТ), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і оксид азоту (NO).

Стандартні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові й сечі, глюкоза крові, біохімічні дослідження функції печінки та нирок, згортальна та антизгортальна системи крові, загальний білок і його фракції) виконували відповідно до загальноприйнятих класичних методів, викладених в Уніфікованих програмах.

Для визначення рівня ПСММ використовували скринінговий метод, запропонований Н. І. Габрієлом та ін. (1981). Дослідження проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 254 нм.

ЛІІ обчислювали за відомою формулою Я. Я. Кальф-Каліфа (1941).

Процеси перекисного окиснення ліпідів досліджували шляхом вивчення вторинних продуктів пероксидації. Концентрацію МДА визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою за утворенням пофарбованого тримексिनного комплексу з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм і молярним коефіцієнтом $1,56 \times 10^5$ див. Отримані дані розраховували на 1 мл сироватки (Я. І. Андреева та ін., 1985).

Активність ферментного антиоксиданта КТ визначали за методом М. А. Королюка та ін. (1988), що оснований на здатності перекису водню утворювати із солями молібдену пофарбований комплекс, оптичну щільність якого вимірювали на спектрофотометрі.

Рівень ЦІК визначали за методикою, викладеною в методичних рекомендаціях "Уніфіковані імунологічні методи обстеження хворих на стаціонарному й амбулаторному етапах лікування" (1988).

Оксид азоту визначали за методом L. C. Green та ін. (1982). При цьому визначали нітрит-аніон (NO_2) і нітрат-аніон (NO_3) у реакції з реактивом Грісса. Оцінювали результати на фотоелектрокалориметрі при довжині хвилі 540 нм за допомогою калібрувальної кривої.

Рівень прокальцитоніну визначали за допомогою реактивів компанії Брайт-Біо.

Вираження синдрому ендогенної інтоксикації оцінювали згідно зі стандартною класифікацією (А. М. Торбінський, 1993), що виділяє три ступені тяжкості його проявів: I ступінь – компенсації, II ступінь – субкомпенсації, III ступінь – декомпенсації.

Метод дискретного плазмаферезу (ПФ) клінік найчастіше використовували для екстракорпоральної детоксикації. Антикоагулянтном був гепарин (70 од./кг маси тіла), обсяг видаленої плазми складав до 1 л. Для плазмозаміщення використовували 0,9 % розчин хлориду натрію, рефортан, свіжозаморожену плазму, а при низькому показнику рівня білка – альбумін.

Отримані в цифровому зображенні матеріали опрацьовували на персональному комп'ютері "Pentium", результати дослідження – методом варіаційної статистики з використанням критерію Фішера–Стьюдента (р).

Результати досліджень та їх обговорення. Проаналізувавши клінічні прояви сепсису з урахуванням вираження кожного симптому, а також використовуючи розроблену схему диференційної діагностики форм (стадій) сепсису, шкали SOFA, MODS і модифіковану бальну систему APACHE-II, в середині кожної групи розподілили хворих з виділенням груп сепсису, тяжкого сепсису, а серед останнього – ускладнених форм: септичного шоку і синдрому гострої поліорганної недостатності (ПОН).

На наш погляд, як обов'язкове доповнення до формування діагнозу "тяжкий сепсис" повинна бути описана структура органної дисфункції, тому що характер і кількість органно-системних ушкоджень відображають найважливіший показник – тяжкість стану, а також визначають сам прогноз перебігу хвороби.

У 1-й групі хворих на сепсис було 279 (43,1 %) осіб, на тяжкий сепсис – 369 (56,9 %). Серед останнього хворих на септичний шок – 58 (15,7 %), пацієнтів з поліорганною недостатністю – 44 (11,9 %). У пацієнтів 2-ї групи достовірно ($p < 0,05$) переважав тяжкий сепсис – 46 (70,8 %) хворих. Відповідно, септичний шок спостерігали у 13 (28,2 %) пацієнтів, а ПОН – у 8 (17,4 %).

Результати визначення об'єктивних маркерів ендотоксикозу (ПСММ, ЛПІ, МДА, КТ, ЦІК, NO)

свідчили про те, що їх вираження в пацієнтів 2-ї групи було значнішим ($p < 0,05$, $r = 0,8925$), ніж у хворих на сепсис без ЦД.

Лікування хворих на сепсис обох груп починали з налагодження центрального шляху для проведення інтенсивної терапії, що передбачала обов'язкове введення антибактеріальних засобів. Ми, як правило, віддавали перевагу катетеризації підключичної або яремної вени за Сельдингером. Останнім часом зазначену процедуру виконували за допомогою УЗД, що значно зменшило число небажаних ускладнень.

Хірургічна обробка первинного осередку інфекції в пацієнтів 1-ї групи передбачала його радикальне висічення, причому конгломерат включав не тільки явно нежиттєздатні, але й парабіотично змінені тканини. У хворих 2-ї групи методом вибору була "висока" ампутація нижньої кінцівки з приводу "вологої" гангрени. Слід зазначити, якщо хворим на сепсис без ЦД операційні втручання було виконано в 100 % випадків після короточасної чи більш тривалої передопераційної підготовки, то 5 пацієнтів 2-ї групи прооперувати не вдалося у зв'язку з вираженою ПОН і станом септичного шоку при госпіталізації. Усі вони загинули на 1–2 добу після госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та реанімації.

Інтоксикаційний синдром того або іншого ступеня тяжкості відмічали у всіх хворих на сепсис. Тому проведення детоксикаційних заходів було обов'язковим компонентом комплексної інтенсивної терапії. Незважаючи на певну ефективність сеансів ПФ, якщо судити про позитивну динаміку об'єктивних маркерів ендотоксикозу та інших показників гомеостазу, кінцеві результати лікування хворих на сепсис бажають бути кращими. Проаналізовано виживаність у репрезентативній групі хворих ($n = 216$), яким у системі комплексного лікування ПФ не проводили. З позиції доказової медицини точкою відліку була 28-ма доба після операційного періоду. На 25–30 доби перебування в стаціонарі померли 12 хворих, в яких використовували ПФ 2–3 рази, ще 11 пацієнтів із процедурами ПФ 3–5 разів померли в строки більше 30 діб. Летальність при септичному шоці становила 68,9 % (померли 40 з 58 хворих) пацієнтів 1-ї групи та 76,2 % (10 з 13 хворих) пацієнтів 2-ї групи, при синдромі ПОН – 77,3 % (34 хворих) та 87,5 % (6 пацієнтів) відповідно.

Отже, дискретний ПФ сприяє елімінації токсичних метаболітів і відновленню гомеостазу у хворих на сепсис, які вижили, більш швидкими темпами, але на кінцевий результат лікування впливу не має.

Висновки. 1. Процеси, які лежать в основі генералізованого запалення, потребують поглибленого дослідження, що зумовлює актуальність проблеми лікування сепсису.

2. У хворих на сепсис, причиною якого були гнійно-некротичні процеси стопи діабетика, переважали ($p < 0,05$) тяжкий сепсис та його ускладнені форми порівняно з пацієнтами із сепсисом без супутнього цукрового діабету.

3. Отримані дані не дозволяють ввести у протокол лікування сепсису метод дискретного плазмаферезу з позиції доказової медицини.

Перспективи подальших досліджень. Для з'ясування ефективності застосування плазмаферезу у хворих на сепсис потрібно провести рандомізовані подвійні сліпі дослідження в багатьох науково-дослідних центрах та лікувальних установах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мюррей П. Молекулярные и немоллекулярные методы в диагностике инфекций кровотока / П. Мюррей // Сепсис и инфекции кровотока : XVI Международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии, 22 мая 2014 г. – М., 2014.
2. Surviving sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levi, A Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. – Feb; Vol. 41 (2). – P. 580–637.
3. The Surviving Sepsis Campaign: result of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis / M. M. Levi, R. P. Dellinger, S. R. Townsend [et al.] // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 222–231.
4. Лупальцов В. И. Современные взгляды на патогенетические механизмы развития сепсиса / В. И. Лупальцов, Н. А. Клименко // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 4. – С. 56–59.
5. Радзиховский А. П. Оценка тяжести больных с перитонитом с использованием модифицированной системы

- АРАСНЕ- II / А. П. Радзиховский, О. Е. Бобров, Н. А. Мендель // Клінічна хірургія. – 1997. – № 9–10. – С. 20–22.
6. Федоренко В. П. Бальна оцінка ступеня тяжкості стану хворих на цукровий діабет, ускладнений некротично-запальними ураженнями стопи, за модифікованою системою АРАСНЕ-II / В. П. Федоренко, О. В. Загородній, Ю. С. Мота // Шпитальна хірургія. – 2014. – № 2. – С. 5–8.
7. Are small hospital with small intensive care units adle to treat patients with severe sepsis? / M. Reinikainen, S. Karisson, T. Varpula [et al.] // Intensive Care Med. – 2010. Vol. 36, № 4. – P. 673–679.
8. Berlot G. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and outcome : a retrospective analysis / G. Berlot, M. C. Vassalo, N. Busetto // J. Crit. Care. – 2012. № 27(2). – P. 167–171.

Отримано 18.01.16