

Плоткин Л.Л., Белов В.В., Широбокова М.В.

Инфекция синдрома диабетической стопы (часть 2)

Кафедра хирургических болезней и урологии Челябинской государственной медицинской академии, г. Челябинск

Plotkin L.L., Belov V.V., Shirobokova M.V.

Infection of a syndrome of diabetic foot (part 2)

Резюме

В этот этап исследования, проведенного по типу «опыт – контроль», было включено 60 пациентов с синдромом диабетической стопы (опытная группа), 30 пациентов с сахарным диабетом без поражения стопы (контрольная группа) и 34 больных с атеросклеротической гангреной (контрольная группа). В результате изучения динамики маркеров системного воспаления доказан фазовый характер течения ССВР у больных сахарным диабетом. Построение регрессивной скорректированной логической модели позволило выявить независимые предикторы течения инфекции у больных с синдромом диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет, системное воспаление, предикторы течения

Summary

In this investigation phase, spent on type «experience - the control», was it is included 60 patients with a syndrome of diabetic foot (skilled group), 30 patients with diabetes without foot defeat (control group) and 34 patients with an atherosclerotic gangrene (control group). As a result of studying of dynamics of markers of a system inflammation phase character of current SIRS at sick of diabetes is proved. Construction of the regressive corrected logic model has allowed revealing independent predictors currents of an infection at patients with a syndrome of diabetic foot.

Keywords: diabetes, a system inflammation, predictor's currents

Введение

Результаты исследования, о которых пойдет речь в этой части статьи, были получены в ходе второго этапа работы. В нем участвовало 60 пациентов с диагностированной третьей и четвертой степенью тяжести инфекционного процесса по классификации IDSA (2004). Субпопуляция этих больных была включена в 1 (опытную) группу исследования. Во 2 (контрольную) группу ($n=30$) вошли пациенты сахарным диабетом без СДС и 3 (контрольную) группу ($n=34$) образовали больные с атеросклеротической гангреной нижней конечности без диабета.

Первой задачей этого этапа исследования было изучить особенности течения синдрома системной воспалительной реакции у пациентов с инфекцией СДС.

Клиническая характеристика больных 1 группы представлена в таблице 1.

В 1 группе доминировали пациенты с нейропатической формой СДС, у которых он клинически проявлялся флегмоной и гангреной стопы. Все пациенты представленной группы имели симптомы системной воспалительной реакции. Среди них не достоверно преобладали больные с одним симптомом ССВР, и достоверно было меньше больных с четырьмя симптомами системной воспалительной реакции.

За маркеры синдрома системной воспалительной реакции были взяты. С-реактивный белок, прокальцитонин, уровень интерлейкинов 6 и 10 [1]. Была изучена динамика маркеров воспаления на протяжении 10 дней госпитализации (отсроченный послеоперационный период). Контроль изучаемых показателей осуществлялся на 1,3,5,7,10 сутки от момента госпитализации. Средний срок начала оперативного вмешательства 3+1,3 дня. На рисунке 1 представлена динамика СРБ на протяжении указанного выше периода. Высокая концентрация СРБ у пациентов 1 и 3 групп определялась на момент госпитализации, и была достоверно выше, чем у больных СД без СДС, соответственно 30+6,2 мг/л и 6+3,5 мг/л ($p<0,05$). В динамике у пациентов 1 группы после оперативного вмешательства происходит снижение изучаемого показателя и достижение им нормальных значений к 7+0,5 дню от момента госпитализации или к 4+0,3 суткам от момента операции. Аналогичный показатель у больных 3 группы нормализовался на 4+1,2 день от момента госпитализации или на 2+0,5 сутки от момента операции. При изучении динамики СРБ у 22 (37%) пациентов с высокими реампутациями достоверных различий с аналогичным показателем у больных с одной операцией получено не было.

В ходе исследования была изучена динамика уров-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных основной группы (n=60)

Показатели	абс.	%	p
Формы СДС:			
Нейропатическая	42	70	
Смешанная	18	30	0,001
Клинические проявления:			
Остеонелит	2	0,3	
Флегмона	30	50	0,03
Гангрена	28	49,7	0,2
ССВР ¹	21	35	
ССВР ²	14	23,3	0,22
ССВР ³	17	28,3	0,2
ССВ4 ¹	8	13,4	0,03

Примечание: p – значение достоверных отличий между предыдущей и последующей группой.
ССВР1234 – количество симптомов системной воспалительной реакции.

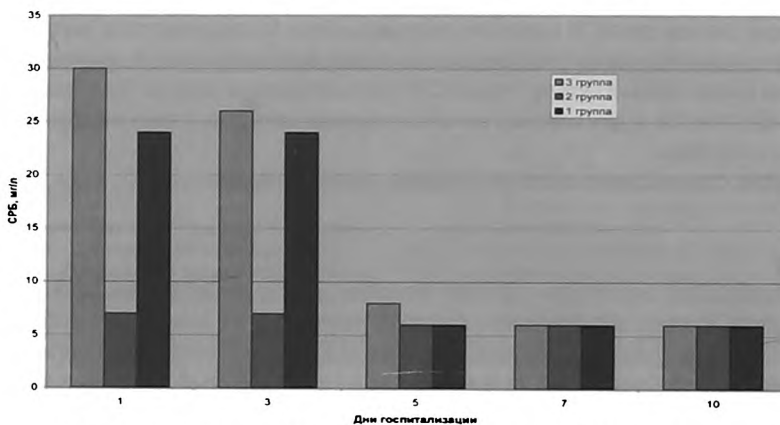


Рис. 1. Динамика уровня С-реактивного белка в группах сравнения (стрелка указывает на день операции)

ня ПКТ (табл. 2), которая показала, что уровень этого гормонина у пациентов 1 и 3 групп был высоким и достоверно не отличался. В период после операции отмечено достоверное снижение ПКТ в обеих названных группах. Однако в 1 группе концентрация ПКТ оставалась высокой в сравнении с аналогичным показателем у больных 3 группы. Учитывая этот факт, в дальнейшем было изучена динамика ПКТ у пациентов 1 группы, которые были ранжированы в зависимости от количества операций. У пациентов с высокой реампутацией уровень ПКТ представлен в период до второй операции. Концентрация ПКТ у пациентов, подвергшихся реампутации (n=22), оставалось высокой на протяжении отсроченного послеоперационного периода после первой ампутации, и была достоверно выше, чем у больных (n=38), оперированных однократно.

Динамика IL-6 и IL-10 у пациентов изучаемой популяции характеризовалась хаотичностью изменений абсолютных значений. Для унификации значений этих показателей был рассчитан уровень реактивности (УР) по методу, описанному Н.В. Зотовой (2008) [2]. С этой целью определялось пять сопоставимых по диагностической значимости диапазонов концентрации IL-6 и IL-10 в плазме крови изучаемых групп пациентов. За точку отсчета была взята верхняя граница нормальных значений

обоих цитокинов (5 пг/мл) и определялось кратность ее превышения конкретно у каждого больного. Каждому диапазону концентрации IL-6 и IL-10 соответствовало определенное значение индекса реактивности (ИР) (от 0 до 5). Наибольшие три значения ИР суммировали, определяя коэффициент реактивности (КР), который выражали в баллах от 0 до 16 (табл. 3). Согласно полученным данным индекс реактивности, связанный с IL-6 был выше у пациентов 1 и 3 групп, соответственно абсолютная величина IL-6 была достоверно выше, чем величина аналогичного показателя у пациентов 2 группы. Однако индекс реактивности по IL-10 был выше у больных сахарным диабетом без СДС, а его абсолютное значение достоверно преобладало над величинами аналогичного показателя у пациентов 1 и 3 групп. Коэффициент реактивности у пациентов 1 и 3 групп был 11+1,0 баллов, его значение было характерно для развития ССВР с высоким риском осложнений, согласно критерием оценки ССВР по Н.В. Зотовой (2008). У пациентов 2 группы КР был в пределах 8+1,0 баллов, что согласно выше указанным критериям, соответствует гиперреактивному варианту классического воспаления или депрессивной фазе ССВР.

Однако для характеристики ССВР наряду с гуморальными показателями (уровень цитокинов), определяются и гормональные показатели (содержание кортизола в

Таблица 2. Динамика уровня прокальцитонина (нг/мл) у пациентов изучаемых групп

Дни госпитализации	1 группа (n=60)	2 группа (n=30)	3 группа (n=34)
1	324±28	0,5±0,03	331±19
3	346±21	0,5±0,03	332±16
5	126±12*		108±11*
7	120±8,0		30±0,8* ⁰
10	118±9,6		14±0,3* ⁰

Примечание: * $p < 0,05$ между предыдущими и последующими показателями
 $0 p < 0,05$ между показателями 1 и 3 групп

Таблица 3. Значение индекса реактивности у изучаемой группы больных (n=60)

Показатели	Норма	Группы исследования		
		1	2	3
IL-6	< 0,5 пг/мл			
Кратность превышения нормы	IP = 0	5 (>200)	3 (8-40)	5 (> 200)
Диапазон абсолютных значений, пг/мл		1000±110	120±3,6*	978±104*
IL-10	< 0,5 пг/мл			
Кратность превышения нормы	IP = 0	4 (5-20)	5 (20-100)	3 (2-5)
Диапазон абсолютных значений, пг/мл		100±15	200±12,5*	15±8*

* $p, 0,05$ – изменение показателей достоверно между предыдущей и последующей группами

Таблица 4. Значение коэффициента реактивности и уровня кортизола у пациентов изучаемых групп

Группы	КР, баллы	Кортизол, нмоль/л	τ
1 (n=60)	11±1,0	238±66	- 0,81± 0,15
2 (n=30)	8±0,5	680±21,6*	0,67±0,08
3 (n=34)	11±1,0	410±10,2* ⁰	0,36±0,015* ⁰

* $p < 0,05$ изменение показателей достоверно между предыдущей и последующей группами
 $0 p < 0,05$ между показателями 1 и 3 групп

плазме крови пациентов). В ходе исследования была получена определенная корреляция между значением коэффициента реактивности и уровнем кортизола у больных изучаемых субпопуляций (табл. 4)

Таким образом, для пациентов первой группы с инфекцией синдрома диабетической стопы (3-4 степень тяжести по классификации IDSA) характерен выраженный ССВР с высоким риском осложнений и относительная надпочечниковая недостаточность. Коэффициент реактивности у этой группы больных имел высокую отрицательную корреляционную связь с концентрацией кортизола плазмы крови пациентов. У пациентов СД без СДС, находящихся в депрессивной фазе ССВР, получена средней степени корреляция между КР и уровнем кортизола. Однако концентрация кортизола у больных 2 группы была достоверно выше, чем у пациентов 1 группы и выше нормальных показателей у здоровой популяции людей.

Для больных 3 группы, с выраженным ССВР и высоким риском осложнений, было характерна слабая корреляционная связь между величиной КР и уровнем кортизола. Кроме того, абсолютная величина кортизола была достоверно меньше значения аналогичного показателя, чем у пациентов 2 группы и достоверно больше, чем у больных 1 группы.

В ходе исследования была установлена особенность

динамики значений КР и уровня кортизола у пациентов с высокими реампутациями (рис. 3). Данные взяты у пациентов обеих групп в период после первой операции. У пациентов после одной операцией на стопе величина КР начиная с третьих суток после операции, достоверно снижается в сравнение с его значением до операции. Для больных, которым предстояла повторная операция в объеме высокой реампутации, величина КР достоверно не изменялась в сравнение со значением этого показателя в период до операции и не имеет тенденции к снижению в течение 10 дней после операции. Исходный уровень кортизола в этой субпопуляции больных был ниже физиологических значений. Однако динамика концентрация кортизола в зависимости от количества операций была различной. Для пациентов, которых оперировали однократно, уровень кортизола увеличивался вплоть до пятых суток после операции, а затем, еще в течение пяти суток отмечалось определенное плато концентрации этого гормона. Для больных с высокими реампутациями было характерно повышение уровня кортизола в ответ на операционную травму в первые сутки после операции и дальнейшее снижение этого показателя ниже физиологических значений к третьим суткам послеоперационного периода. Начиная с третьих суток после операции, отмечено плато концентрации кортизола у пациентов с высокими реампутациями.

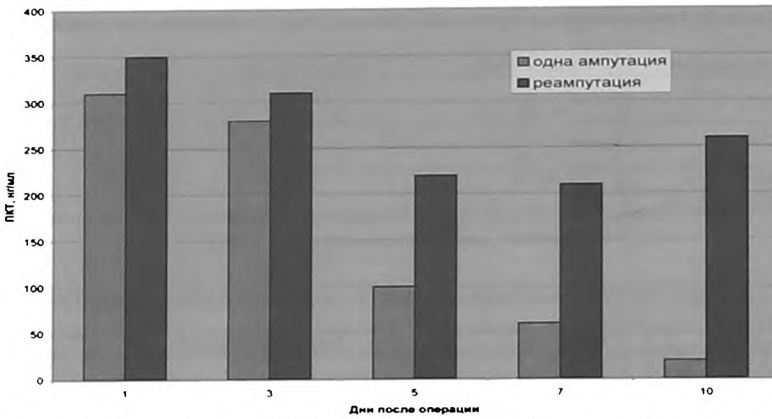


Рис. 2. Динамика концентрации прокальцитонина у пациентов с инфекцией синдрома диабетической стопы в зависимости от количества операций

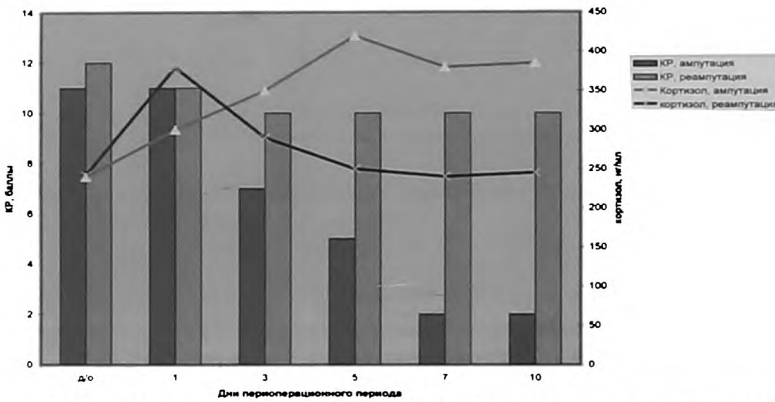


Рис. 3. Сравнительная динамика значений коэффициента реактивности и уровня кортизола в крови пациентов с инфекцией синдрома диабетической стопы в зависимости от количества операций

Таким образом, течение синдрома системной воспалительной реакции у больных с инфекцией синдрома диабетической стопы имеет определенный фазовый характер. У больных сахарным диабетом без СДС имеется депрессивная фаза ССВР с нормальной концентрацией кортизола в крови. В случае развития СДС развивается фаза классического воспаления. Более того, когда прогрессирует инфекционный процесс (гноино-некротические изменения), то ССВР переходит в фазу выраженных изменений с высоким риском осложнений. Кроме того, если после хирургической санации очага инфекции эта фаза не регрессирует, то повышается риск высоких реампутаций (RR=1,03; ДИ 95%; 0,93 – 1,13).

Следующей задачей второго этапа исследования было найти независимые предикторы прогноза течения инфекции у больных синдромом диабетической стопы. В начале, этой части исследования, было проверена вероятность взаимоотношения между фактом высокой ампутации (реампутации) нижней конечности (конечностей) и различными гипотетическими предикторами, имеющими клиническое значение: возраст, частота госпитализаций в год, наличие симптомов системной воспалительной реакции, уровень прокальцитонина, коэффициент реактив-

ности, концентрация кортизола в крови, рост нозокоммиальной флоры в посевах из раны, наличие гемокультуры.

Всего было обследовано 60 пациентов с инфекцией СДС, все они были оперированы. Среди них 22 (28%) больным произведена высокая реампутация. Выявленные достоверные предикторы течения инфекции СДС в парных нескорректированных логических моделях представлены в таблице 5. Анализ данных таблицы показывает, что шесть из восьми изучаемых показателей могут по отдельности быть причиной изменений в течение инфекционного процесса у пациентов СДС. Исключением явились лишь такие показатели как высев из раны нозокоммиальной флоры и концентрация кортизола в крови пациента (у обоих показателей отношение шансов меньше единицы). Однако полученные данные – это лишь результат построения не скорректированной логической модели регрессии, в которой параметры рассматривались по отдельности. Их совместное влияние на риск прогрессирования инфекции у пациентов СДС во внимание не принимался, также как и присутствие возможных взаимодействий между различными предикторами. Поэтому следующий этап анализа был посвящен совместному рассмотрению всех изучаемых показателей в пошаговой скор-

Таблица 5. Предикторы течения инфекции синдрома диабетической стопы в парных нескорректированных логических моделях (n=60)

Показатели	B	SE	Wald	p	RR	CI 95%
Возраст	0,045	0,09	24,7	0,000..	1,046	1,028-1,065
Частота госпитализаций в год	0,065	0,026	6,2	0,013	1,068	1,014-1,124
ССВР	0,035	0,011	10,8	0,001	1,036	1,014-1,057
ПКТ	0,95	0,28	11,2	0,001	2,6	1,479-4,476
КР	5,44	1,29	17,7	0,000..	23,1	18,34 – 29,20
Кортизол	-1,135	0,43	7,14	0,008	0,321	0,140-0,739
Посев из раны	-0,034	0,010	11,9	0,001	0,967	0,948-0,986
Положительная гемокультура	0,75	0,341	4,8	0,028	2,112	1,082-4,120

Примечание: B – коэффициент логической регрессии; SE – стандартная ошибка для коэффициента логической регрессии; Wald χ^2 – отклонение от нулевой гипотезы; p-достигнутый уровень значений χ^2 ; RR – отношения шансов; CI – диагностический интервал

Таблица 6. Независимые предикторы течения инфекции у пациентов синдромом диабетической стопы

Показатели	B	SE	Wald	p	RR	CI 95%
ПКТ	0,058	0,015	15,99	0,00..	1,06	1,01-1,11
КР	0,054	0,016	11,128	0,001	1,03	0,986-1,24

Примечание: B – коэффициент логической регрессии; SE – стандартная ошибка для коэффициента логической регрессии; Wald χ^2 – отклонение от нулевой гипотезы; p-достигнутый уровень значений χ^2 ; RR – отношения шансов; CI – диагностический интервал

ректированной логической регрессивной модели. В окончательном варианте модели, независимыми предикторами остались лишь – уровень прокальцитонина и коэффициент реактивности (табл. 6).

С увеличением концентрации ПКТ у пациентов с синдромом диабетической стопы наблюдается рост вероятности прогрессирования инфекции в 1,06 раза на каждые 10 нг/мл уровня ПКТ (рис. 4).

Несмотря на то, что регрессивная модель указывает на существования линейной связи между риском прогрессирования инфекции у пациентов СДС и уровнем ПКТ, однако, на самом деле, при разных концентрациях ПКТ эта связь характеризуется не одинаковыми угловыми изменениями (2, 10, 50, 200 нг/мл). Анализ кривой, представленной на рисунке 4, показывает, что максимальная вероятность прогрессирования инфекции у пациентов СДС наблюдается в случае достижения концентрации ПКТ в крови более 100 нг/мл. Интервал макси-

мальной вероятности заключен между значениями ПКТ от 50 до 200 нг/мл. Среднее значение коэффициента реактивности у пациентов СДС был 11+1,0 баллов. С ростом значений коэффициента реактивности на один балл отмечено увеличение вероятности прогрессирования инфекции СДС в 0,9 раз (рис. 5). Согласно полученным данным имеется линейное увеличение риска вероятности прогрессирования инфекции у больных СДС по мере роста коэффициента реактивности. Этот риск возрастает при условии достижения значений коэффициента реактивности более 8 баллов, а максимальный диапазон находился в пределах от 8 до 11 баллов.

Таким образом, динамика концентрации прокальцитонина и коэффициента реактивности указывает на определенную высоту риска прогрессирования (регрессирования) инфекционного процесса у пациентов синдромом диабетической стопы. Более того, эти показатели являются независимыми предикторами течения инфекции у па-

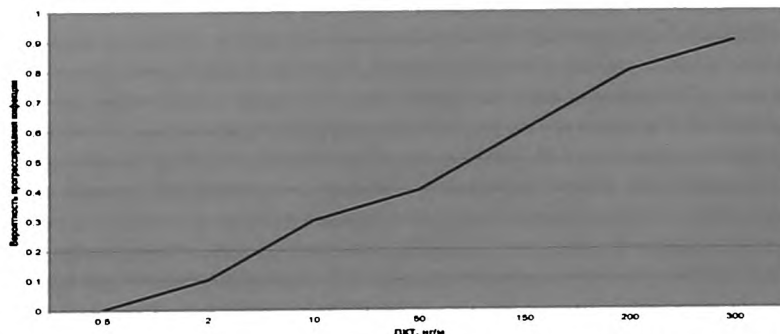


Рис.4. Локальная взвешенная линия зависимости уровня прокальцитонина и вероятности прогрессирования инфекции у больных синдромом диабетической стопы

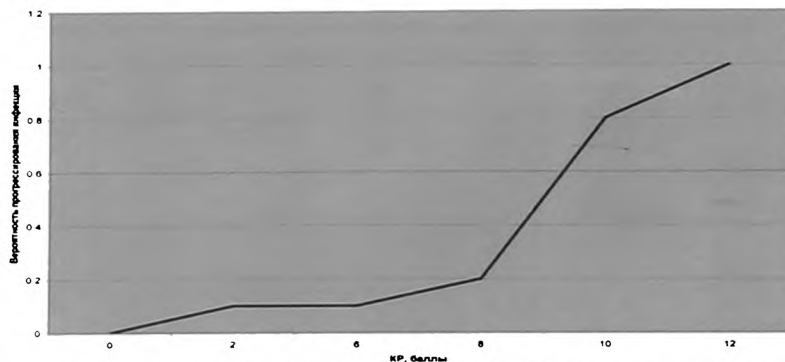


Рис.5. Локальная взвешенная линия зависимости уровня коэффициента реактивности и вероятности прогрессирования инфекции у больных синдромом диабетической стопы

циентов СДС. Вероятность прогнозирования/ регрессирования инфекционного процесса (в возможно с помощью локальных взвешенных линий зависимости ПКТ или КР и риска изменения тяжести инфекционного процесса.

Выводы

1. Течение синдрома системной воспалительной реакции у больных сахарным диабетом имеет определенный фазовый характер. Фаза депрессии системного воспаления, в случае прогрессирования синдрома диабетической стопы, сменяется фазой классического воспаления, которая переходит в фазу выраженного системного воспаления при условии прогрессирования инфекции синдрома диабетической стопы.

2. Независимыми предикторами течения инфекционного процесса у пациентов синдромом диабетической стопы могут быть динамика изменений уровня прокальцитонина и коэффициента реактивности. ■

Плоткин Л. Л., д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней ЧелГМА, г. Челябинск; Белов В. В., к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней Чел ГМА, г. Челябинск; Широбокова М.В., аспирант кафедры хирургических болезней ЧелГМА, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Плоткин Леонард Львович, 454007 Челябинск, Ловина 7-26, тел: 89123252760; e-mail: plotcin@yandex.ru

Литература:

1. Плоткин Л.Л. Органная дисфункция у пациентов абдоминальным сепсисом. Челябинск «Книга» 2007: 254-255
2. Зотова Н.В. Новые интегральные показатели выраженности системной воспалительной реакции при сепсисе (автореф. дисс.). Екатеринбург 2008: 11-14