

# Оценка эффективности озонотерапии с помощью интегральных показателей хронического системного воспаления при вялогранулирующих ранах у военнослужащих

**Засорин А. А.**, к.м.н. кафедра хирургических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Уральская Государственная Медицинская Академия Росздрави», г. Екатеринбург; **Гусев Е. Ю.**, д.м.н. зав. лаб. иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург; **Чернядьев С. А.**, д.м.н. заведующий кафедрой хирургических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург **Макарова Н. П.**, д.м.н. профессор кафедры хирургических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; **Григорьев Н. Н.**, подполковник медицинской службы, начальник отделения хирургических инфекций ФГУ «354 ОБКГ» МО РФ, г. Екатеринбург

## Evaluation of the Efficacy of Ozone therapy using integral indices of chronic systemic inflammation in military man with sluggishly granulating wounds

Zasorin A. A., Chernyadiev S. A., Makarova N. P., Grigoriev N. N.

### 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. 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. В статье авторы дают теоретическое обоснование и практическую целесообразность использования интегральных показателей, рассчитываемых на основе определения в плазме крови четырёх цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов – 6, 8 и 10), а также С-реактивного белка для мониторинга результатов двух альтернативных вариантов лечения вялогранулирующих ран.

**Ключевые слова:** вялогранулирующие раны, синдром системной воспалительной реакции, хроническое системное воспаление, цитокины

### Summary

Elevated concentration of inflammatory histohormones in blood plasma and immune response of protein nature – cytokines – is considered 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 (TNF alpha, IL- 6, 8, 10) and CRP for monitoring of results of two alternative methods of treatment of sluggishly granulating wounds.

**Key words:** sluggishly granulating wounds, syndrome of systemic inflammatory response, chronic systemic inflammation, cytokines

### Введение

С древнейших времен и до настоящего времени перед практикующими докторами стоит проблема закрытия раневых дефектов. Особенно остро вопрос встает когда раны не заживают в течение стандартного временного интервала, что приводит к образованию вялогранулирующих ран, и как следствие, значительному возрастанию затрат на лечение пациентов с данной патологией.

Ответственный за ведение переписки -

Засорин Александр Александрович,

620028, г. Екатеринбург, ул. Татищева, 92-196

сот. тел: 8-902-87-91-349,

zasorin@mail.ur.ru

ей. Используемые в настоящее время традиционные методы лечения эффективны в 75-80% случаев, а длительность лечения составляет от 1,5-2 месяцев и более. При этом не всегда происходит полная эпителизация раневого дефекта и ощутимо сказывается на качестве жизни пациентов [1].

У военнослужащих рядового и сержантского состава срочной и контрактной службы, эта проблема становится особенно актуальной на фоне микротравм, ссадин, потертостей, которые в подавляющем большинстве локализируются на нижних конечностях, а также с появлением новых видов вооружения с большой поражающей силой. Все это делает проблему лечения вялогранулирующих ран актуальной для хирургии [2,3].

В основе клинических проявлений хронического воспалительного процесса при вялогранулирующих ранах на системном уровне лежит системная воспалительная реакция (СВР). Однако, несмотря на очевидность наличия хронических проявлений СВР, в МКБ-10 и национальных классификаторах болезней России и других стран нет синдромов или клинических состояний, отражающих понятия: хроническая СВР, хронический синдром СВР, хроническое системное воспаление (ХСВ). Это обусловлено отсутствием единой общепринятой теории системного воспаления (СВ), как типового патологического процесса, низкой специфичностью общепринятых критериев синдрома СВР (ССВР) к развитию острых критических осложнений при сепсисе, не изученностью значения СВ в развитии хронических заболеваний [4].

Как при остром СВ, так и ХСВ, ключевым звеном патогенеза является СВР, а её интегральным показателем, определённые уровни реактивности (УР) [5], дифференцирующие местную (в очаге воспаления) и системную (микрососудами всех жизненно важных органов) продукцию цитокинов и других гистогормонов воспаления. В обеих ситуациях возможно использовать дополнительные критерии СВР и выявлять маркеры реакции нейроэндокринной системы, маркеры вторичного системного повреждения и других проявлений СВ. Основными отличительными признаками ХСВ являются: компенсированный характер течения процесса, меньшая выраженность изменений показателей (более низкие пороги для проявления критериев), а в том случае когда, эти изменения имеют критичные для острого СВ значения – при ХСВ организм относительно благополучно адаптируется к изменённому состоянию гомеостаза.

Развитию ХСВ противостоит эшелонированная система факторов противовоспалительной резистентности, которая препятствует развитию СВР, а при наличии СВР, тормозит развитие феномена вторичного повреждения и, особенно, микроциркуляторных расстройств в жизненно важных органах и тканях.

Озонотерапия (ОТ) при комплексном подходе к лечению заболеваний, связанных с хирургической инфекцией, является эффективным методом лечебного воздействия [6]. Между тем, эффективность этого метода, прежде всего, обосновывается клиническими критериями, отражающими местную динамику воспалительного

процесса. Интегральные критерии ХСВ, основанные на определении в крови цитокинов, для оценки эффективности ОТ ранее не использовались.

**Цель работы** - оценка интегральных показателей ХСВ, как критериев эффективности ОТ при вялогранулирующих ранах у военнослужащих.

## Материалы и методы

В исследование были включены 46 военнослужащих, проходивших лечение в отделении хирургических инфекций ФГУ «354 ОБКГ» МО РФ за период с 2007 по 2009 г. по поводу вялогранулирующих ран нижних конечностей. У пациентов имели место второй и третий уровни поражения по D. H. Ahrenhold (2003). Средний возраст пациентов составил 19,54±0,46 лет. Образованию вялогранулирующих ран у большинства пациентов предшествовали оперативное лечение нагноившихся гематом и флегмон конечностей, а также микротравмы, вследствие потертостей, нарушения гигиены. Характерной локализацией процесса являлась нижняя и средняя треть голени. Площадь раневой поверхности варьировала от 10 до 25 см<sup>2</sup>. Характерной особенностью данной патологии являлось отсутствие патологии магистральных артерий, а также явлений хронической венозной недостаточности у пациентов. В исследование не включались пациенты, у которых диагностировалась сопутствующая патология. Давность заболевания у всех обследованных была свыше 30 дней. В отделении назначалась традиционная терапия, включавшая в себя местное лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса, симптоматическая терапия. После очищения ран от некротических масс и фибрина закрытие раневой поверхности пациентам проводилась методом свободной кожной пластики, расщепленным кожным лоскутом.

У всех пациентов, включенных в исследование, мы оценивали общепринятые критерии ССВР 1) температура  $\geq 380C$  или  $\leq 360C$ ; 2) частота сердечных сокращений  $\geq 90/мин$ ; 3) частота дыхания  $\geq 20/мин$  или гипервентиляция ( $PaCO_2 \leq 32$  мм рт. ст.); 4) лейкоциты крови  $>12 \times 10^9/мл$  или  $<4 \times 10^9/мл$ , либо  $>10\%$  палочкоядерных нейтрофилов [7,8].

В исследовании рассчитывали два интегральных показателя СВР – коэффициент реактивности (КР), предназначенный для группового статистического анализа, и его производное – уровень реактивности (УР), предназначенного для оценки СВР у конкретных пациентов.

Расчет интегрального показателя цитокинемии - коэффициента реактивности (КР), основывался на исследовании в стабилизированной цитратом плазме крови пяти показателей СВР, а именно, четырех цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) и острофазного С-реактивного белка (СРБ), который косвенно, но с высокой чувствительностью характеризует действие ряда цитокинов, особенно ИЛ-6, на печень [9]. Все показатели СВР определялись в плазме крови иммунохемилюминесцентным методом «Immulite 1000».

Биологическая значимость каждого из исследован-

Таблица 1. Расчёт ИР и КР

Показатель	ПДЗ	Значения ИР – по кратности превышения ПДЗ						
		0	1	2	3	4	5	6
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 $\alpha$	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-х наибольших ИР из 5-и дает значение КР в баллах

ных показателей цитокинов выражалась в цифровых значениях индивидуальных индексов реактивности (ИР) с последующим определением, на основании полученных данных значения КР [10].

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, возраст - M $\pm$  $\sigma$ : 34,1 $\pm$ 10,4 г.). Так, при решении исходной задачи нами были установлены следующие ПДЗ: ИЛ-6 и ИЛ-10 - 5 пг/мл, ФНО $\alpha$  - 8 пг/мл; ИЛ-8 - 10 пг/мл; СРБ - 1 мг/дл. Превышение ПДЗ (одного параметра из пяти) отмечалось у двух людей из 50 обследованных, а именно, ИЛ-8 – 12,0 пг/мл, ФНО $\alpha$  – 9,7 пг/мл. В обоих случаях повышение уровней показателей не достигало значений 2-х ПДЗ.

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

Расчет значений КР (в баллах) осуществлялся по арифметической сумме значений трех наиболее выраженных ИР из пяти, определяемых в каждом конкретном случае. Таким образом, у двух больных с общим диагнозом в формировании КР могут участвовать различные, но наиболее информативные для конкретного случая, показатели (таблица 1).

Для оценки воспалительного процесса при гнойных заболеваниях мягких тканей, 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):

- 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 критичных 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.

Все пациенты были разделены на две сопоставимые группы по 23 больных каждая. Основную группу составили 23 пациентов с вялогранулирующими ранами голени и стопы, которым в комплексе с традиционным лечением проводилась местная и системная ОТ. Для производства озона использовался медицинские озонаторы «Медозонс-БМ» и А-с-ГОКСФ-5-02-ОЗОН. Озонкислородная смесь подавалась в камеру проточным методом постоянно со скоростью 1 л/мин и концентрацией 5 мг/л на выходе из аппарата. Время экспозиции 20 минут. Системная ОТ проводилась внутривенной инфузией 200 мл озонированного физиологического раствора, барботированного озонкислородной смесью концентрацией 5 мг/л на выходе из аппарата в течение 20 минут. Контрольную группу составили 23 больных, которым проводилось традиционное лечение.

Для контроля эффективности ОТ в основной и контрольной группах проводилась оценка общепринятых признаков СВР и лабораторных показателей ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , СРБ с определением интегральных показателей КР и УР на первые и пятнадцатые сутки.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Биостат», SPSS и MS Excel 2000. В каждой из групп, в указанные временные интервалы, определяли следующие величины: среднее значение (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Достоверность отличий во всех методах учитывалась при  $p < 0,05$ . Парное сравнение групп проводилось при помощи U-теста Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у пациентов основной и контрольной групп было выявлено не более одного признака. Из них наиболее часто встречались лейкоцитоз и гипертермия. Признаки синдрома СВР отсутствовали на 15 сутки исследования у всех пациентов обеих групп.

Динамика общепринятых признаков ССВР, в основной и контрольной группах, приведена в таблице 2.

Таким образом, стандартные показатели ССВР не позволяют оценить динамику воспалительного процесса при вялогранулирующих ранах во все сроки наблюдения в исследуемых группах. Это можно объяснить низкой специфичностью этих признаков к прогнозу течения воспалительного процесса, что приводит нередко к игнорированию критериев ССВР при оценке состояния пациентов [11]. В свою очередь, эта практика ведения пациентов хирургических отделений носит вынужденный характер,

Таблица 2. Динамика признаков СВР

Показатели	Группы		Сроки наблюдения	
			1 сутки	15 сутки
температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ :	Основная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	36,81 $\pm$ 0,45	36,62 $\pm$ 0,12
	Контрольная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	36,81 $\pm$ 0,41	36,6 $\pm$ 0,1
ЧСС >90/мин	Основная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	66,09 $\pm$ 5,4	66,5 $\pm$ 5,3
	Контрольная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	66,08 $\pm$ 4,9	64,1 $\pm$ 4,57
ЧД $\geq$ 20/мин	Основная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	16,23 $\pm$ 0,16	16,75 $\pm$ 0,12
	Контрольная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	16,1 $\pm$ 0,61	16,4 $\pm$ 0,43
лейкоциты крови >12 $\times$ 10 <sup>9</sup> /мл	Основная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	7,74 $\pm$ 2,62	6,3 $\pm$ 0,74
	Контрольная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	6,27 $\pm$ 1,15	6,37 $\pm$ 1,64

Примечание: различия между группами Контрольная и Основная, а также внутригрупповые различия не достоверны.

Таблица 3. Динамика маркеров воспалительного процесса у пациентов с вялогранулирующими ранами

Показатели	Группы		Сроки наблюдения	
			1 сутки	15 сутки
СРБ (мг/дл)	Основная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	1,56 $\pm$ 1,54	1,33 $\pm$ 1,48
	Контрольная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	0,4 $\pm$ 0,47	0,84 $\pm$ 0,51
ИЛ-6 (пг/мл)	Основная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	3,38 $\pm$ 2,47	5,07 $\pm$ 4,1
	Контрольная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	3,27 $\pm$ 1,79	1,81 $\pm$ 1,2
ИЛ-8 (пг/мл)	Основная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	12,93 $\pm$ 13,07	9,58 $\pm$ 4,06
	Контрольная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	9,5 $\pm$ 3,76	6,9 $\pm$ 3,78
ИЛ-10 (пг/мл)	Основная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	<5	<5
	Контрольная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	<5	<5
ФНО $\alpha$ (пг/мл)	Основная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	12,02 $\pm$ 3,3*	9,49 $\pm$ 5,79
	Контрольная (n=23)	M $\pm$ $\sigma$	13,29 $\pm$ 2,8*	14,3 $\pm$ 3,1*

Примечание: различия между группами Контрольная и Основная, а также внутригрупповые различия не достоверны;

\* - достоверность различий с нормой  $p < 0,05$

а разработка и внедрение более оптимальных критериев течения воспалительного процесса для объективизации оценки состояния приведет, в конечном итоге, к сокращению материальных затрат на лечение.

В основе патогенеза развития любого 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 двух групп военнослужащих с вялогранулирующими ранами. Общим для исследуемых показателей является большая вариабельность значений (особенно для цитокинов), а следствием этого является низкая степень статистической достоверности результатов анализа, несмотря на различия средних значений в исследуемых группах. В виду этого частные показатели маркеров воспаления имеют объективные ограничения при использо-

вании их для оценки воспалительного процесса, как для межгруппового анализа, так и у конкретного пациента.

Анализ значений лабораторных маркеров воспалительного процесса в основной и контрольной группах демонстрирует достоверный рост значений ФНО $\alpha$  в сравнении с нормой на первые сутки. К пятнадцатому суткам в основной группе наблюдается нормализация данного параметра в сравнении с контрольной группой. При анализе остальных маркеров воспалительного процесса в обеих группах пациентов достоверных межгрупповых различий не получено.

Исходя из полученных при анализе маркеров воспалительного процесса данных, имеет место их вариабельность, значительно затрудняющая интерпретацию значений и диктующая необходимость введения комплексных показателей для оценки состояния пациентов - УР и КР.

Таблица 4. Анализ значений коэффициента и уровня реактивности по группам

группа	сутки	КР	Распределение пациентов по УР (абс)			
		M±σ	0	1	2	3
Норма (n=50)		0,04±0,2	50	0	0	0
Основная (n=23)	1	2,45±1,14 p <sub>0</sub> <0,001	4	18	1	0
	15	2,23±1,3 p <sub>0</sub> <0,001	11	12	0	0
Контрольная (n=23)	1	2,05±0,61 p <sub>0</sub> <0,001	3	18	2	0
	15	2,15±0,81 p <sub>0</sub> <0,001	5*	17*	1	0

Примечание: статистическая значимость различий показателей достоверна - p<0,05 - p<sub>0</sub> - достоверность различий с нормой, \* - различия по УР p<0,05 методом Хи-квадрат с группой «Основная»

В таблице 4 представлен анализ интегральных показателей воспалительного процесса (КР и УР) при вяло-гранулирующих ранах в исследуемые сроки.

Использование для статистического анализа показателя КР, в отличие от частных показателей воспалительного процесса, позволяет выявить достоверность различий между группами контроля и основной группой на первые и пятнадцатые сутки исследования в сравнении с нормой. Частотное распределение величин УР позволяет провести внутригрупповую дифференциацию изучаемого признака – качественных значений ХСВ. Так у пациентов обеих групп ни в одном случае не выявились критические и условно критические уровни СВР. Большинство пациентов на момент начала лечения имеют УР 1 – 76,3% в контрольной и основной группах, УР 0 имеют 17,4% пациентов основной и 13,04% контрольной группы. На 15 сутки лечения в основной группе происходит достоверное снижение пациентов на УР 1 за счет купиро-

вания воспалительного процесса и миграции их на УР 0 под влиянием ОТ.

Таким образом, включение ОТ в комплекс лечебных мероприятий при вялогранулирующих ранах способствует регрессу хронической системной воспалительной реакции.

### Выводы

1. Определение в плазме крови провоспалительных цитокинов и вычисление на этой основе интегральных уровней системной воспалительной реакции может стать надежным методом оценки не только острых, но и хронических проявлений системной воспалительной реакции при монитореивании течения гнойно-септических заболеваний.

2. Использование в комплексе лечебных мероприятий озонотерапии, при вялогранулирующих ранах, способствует регрессу хронической системной воспалительной реакции. ■

### Литература:

- Хрупкин В. И. Дерматопластика раневых дефектов. – М: ГЭОТАР – Медиа; 2009.
- Марьян Г. Г., Корнилов А.Б., Валевский В.В. Проблемы эпидемиологии и профилактики болезней кожи и подкожной клетчатки в войсках. Воен-мед Журн. 2008; 329(3): 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.
- Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н. Системное воспаление как типовой патологический процесс. Вестник уральской медицинской академической науки 2004; 4: 17-20.
- Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В.А. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление 2008; 1: 16-25.
- Ефименко Н. А., Черняховская Н. Е. Озонотерапия в хирургической клинике. М: Российская медицинская академия последипломного образования; 2001.
- Bone R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. JAMA – 1992. – V. 268. – N 24. – P. 3452–3455.
- Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med. – 1996. – V.245. – P.1125–1128.
- Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Зотова Н. В., Колпакова Ю. А. Критические состояния: качественные уровни системной воспалительной реакции. Интенсивная терапия 2006; 1(5): 9-13.
- Пат. 2335771 Российская Федерация, МПК7 G01N 33/53. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий; Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Копалова Ю.А.; заявитель и патентообладатель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН. - 2006124894/14 ; заявл. 11.07.06; опубл. 10.10.08 , Бюл. № 28. – 56 с.