

Том 8, 2010 г., №2

инфекции в хирургии



РАСХИ



РАСХИ

www.sia-r.ru

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

ПРЕЗИДЕНТ РАСХИ
И ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА
ЖУРНАЛА
академик РАН и РАМН
В.С. Савельев



Журнал входит в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (индекс в общероссийском каталоге 29099)

**Издательский холдинг
«Медиа Медика»**

Почтовый адрес:
Москва, 127055, а/я 37
телефон: +7 495 926 2983
E-mail: media@con-med.ru

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ №77-13526

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журналах или на сайте издательства, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены.
©2010 «Медиа Медика»



инфекции в хирургии

Том 8

№2, 2010

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

И.А. Ерюхин
Б.Р. Гельфанд

Заместители главных редакторов:

Н.А. Ефименко, М.Д. Дибиров, С.А. Шляпников

М.С. Алексеев
С.Ф. Багненко
А.В. Бутров
Е.А. Войновский
С.Ю. Голубев (ответственный секретарь)
Е.Г. Григорьев
М.Д. Дибиров
Е.А. Евдокимов
А.А. Еременко
И.И. Затевахин
Р.С. Козлов
А.Л. Левит
О.Д. Мишнев
В.А. Руднов
А.В. Сажин
А.И. Салтанов
Д.Н. Проценко (ответственный секретарь)
Л.Е. Цыпин
А.Е. Шестопалов
А.М. Шулутко
Б.К. Шуркалин
С.В. Яковлев
М.Б. Ярустовский

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. Амирасланов (Москва)
В.Г. Абашин (Санкт-Петербург)
К.А. Апарцин (Иркутск)
А.Г. Бебуришвили (Волгоград)
Н.В. Белобородова (Москва)
В.Б. Белобородов (Москва)
Rinaldo Bellomo (Австралия)
Л.И. Винницкий (Москва)
В.М. Волжанин (Санкт-Петербург)
Е.К. Гуманенко (Санкт-Петербург)
А.А. Звягин (Москва)
А.Б. Земляной (Москва)
Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)
Н.Н. Климко (Санкт-Петербург)
О.Б. Лоран (Москва)
Ю.С. Полушин (Санкт-Петербург)
В.П. Сажин (Рязань)
С.В. Свиридов (Москва)
Я.Н. Шойхет (Барнаул)
А.И. Ярошецкий (Москва)

НЕКРОЛОГ**Брискин Бенуан Семенович**

5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**Нарушение центральной и периферической гемодинамики при остром панкреатите***М.Д.Дибиров, Д.В.Ларищев, А.А.Юанов, В.С.Швидко, Ю.И.Рамзанова*

7

Особенности хирургической тактики, профилактика и лечение осложнений при остром холецистите у лиц старческого возраста*М.Д.Дибиров, И.Е.Родионов, А.А.Юанов, А.М.Абдурахманов, Р.М.Габибов, М.В.Костюченко, В.С.Швидко, Б.М.Бекеров*

12

Интраабдоминальная гипертензия в хирургической практике*В.М.Тимербулатов, Р.Р.Фаязов, Ш.В.Тимербулатов, Э.И.Муслухова, Р.Н.Гареев, Р.М.Сахаутдинов, А.У.Султанбаев*

15

Данные мониторинга и антибактериальная терапия инфицированного панкреонекроза*Т.В.Фадеева, М.В.Садах, С.А.Верещагина, Е.Г.Григорьев*

17

Микробиологическая характеристика пунктатов панкреатогенных жидкостных образований*Д.В.Мизгирев, Б.Л.Дуберман, А.В.Тарабукин, В.Н.Поздеев, Г.И.Пятигорова, Э.В.Недашковский*

24

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на медиаторы воспаления у больных с панкреонекрозом*Б.К.Шуркалин, В.А.Горский, М.А.Агапов, М.В.Хорева, Э.Р.Ованесян, В.А.Индароков, А.С.Никонова, В.В.Греченко*

28

Оценка прогностической и компенсаторной значимости некоторых иммунологических показателей у больных с острым аппендицитом*Т.А.Дружинина, Б.А.Молотиллов, А.С.Ивачев*

32

Двухэтапная профилактика гнойно-воспалительных осложнений при аппендэктомии из мини-доступа*А.А.Чумаков, С.А.Фомин*

36

Этиологическая структура и пути улучшения профилактики инфекционных осложнений у пациентов с политравмой*А.А.Кузин, Т.Н.Суборова, П.И.Огарков, И.М.Самохвалов, В.В.Бояринцев, С.В.Гаврилин, А.С.Самойлов, С.А.Свистунов*

39

Внутрибрюшные послеоперационные осложнения у пострадавших с повреждениями живота при сочетанной травме*В.В.Багдасаров, А.В.Тавадов, Е.А.Багдасарова, Л.А.Гузоева, О.Г.Плугин, Ю.Д.Миньковский, О.В.Игнатенко*

44

Ревизионные операции в травматологии и ортопедии: усиление остеointegrации живота после глубоких инфекционных осложнений*В.В.Бояринцев, А.С.Самойлов, Д.В.Давыдов, А.П.Серета, М.Г.Марченко*

50

Новые подходы к анализу инфекционных послеоперационных и посттравматических осложнений*Н.Ф.Федосова, К.В.Лядов, Г.А.Осипов*

56

Оценка состояния свободнорадикального окисления у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей*О.В.Галимов, С.Р.Туйсин, З.А.Хамитова*

62

Оценка эффективности фармаконутриентов в программе парентерального питания больных с хирургическим сепсисом*А.А.Звягин, С.С.Родионова, В.С.Демидова*

67

Влияние комбинации кларитромицина с имипенемом на формирование микробной биопленки *Pseudomonas aeruginosa**Н.В.Белобородова, И.Т.Байрамов, Д.О.Миленин*

71

Роль бактериальной пленки в течении гнойно-некротического процесса у пациентов с синдромом диабетической стопы*Л.Л.Плоткин, В.В.Белов, В.Н.Бордуновский, М.В.Широбокова, П.И.Христенко, Ю.О.Колесникова*

75

Максимальная стартовая антимикробная терапия нозокомиальной пневмонии: возможности и ограничения у больных с тяжелой травмой*Д.Н.Проценко, А.И.Ярошецкий, О.В.Игнатенко, Б.Р.Гельфанд*

77

РЕФЕРАТ**Преимущества энтерального питания, обогащенного эйкозопентаеновой и гамма-линолевой кислотами у пациентов с синдромом острого повреждения легких (реферат)***P.Singer, M.Theilla, H.Fisher, L. Gibstein, E.Grozovski, J.Cohen*

82

ПРЕЗЕНТАЦИЯ**Особенности развития острых гнойных заболеваний мягких тканей в зависимости от стажа наркомании у больных с асоциальным типом поведения***А.А.Фурса, А.Б.Земляной*

87

ИНФОРМАЦИЯ**Федерация анестезиологов и реаниматологов Российской Федерации**

93

Правила представления и оформления статей для публикации в изданиях ООО «Издательский холдинг «Медиа Медика»

94

Брискин Бенуан Семенович

(6.07.1928 – 29.11.2009)

29.11.2009 г. после непродолжительной болезни на 82-м году жизни умер известный российский хирург, профессор Бенуан Семенович Брискин.

Б.С.Брискин родился 6 июля 1928 г. в Киеве. Его школьные годы пришлось на тяжелую пору Отечественной войны. 2-й Московский медицинский институт окончил в 1952 г. Студентом 3-го курса он пришел в научный студенческий кружок при кафедре общей хирургии, и с того времени с этой специальностью связана вся его жизнь. Немалую роль сыграли и его учителя, известные хирурги профессора Н.А. Богораз, С.Д. Терновский.

Свою врачебную практику он начал на Дальнем Востоке врачом-хирургом в г. Находка. С 1954 г. Б.С.Брискин – врач-хирург Московской городской клинической больницы №33 им. А.А.Остроумова, являющейся клинической базой кафедры хирургических болезней Московского медицинского стоматологического института. С этой кафедрой связаны последующие 54 года его хирургической деятельности.

Б.С.Брискин всегда проявлял большой интерес и способности к научной работе, в 1960 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию, работал заведующим отделением, а с 1966 г. последовательно занимал должности старшего научного сотрудника и доцента кафедры.

После защиты в 1979 г. докторской диссертации, посвященной диагностике и лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений, в 1981 г. он становится профессором, а с 1984 по 2002 г. заведует кафедрой хирургических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета. В 2002 г. в связи с болезнью Б.С. Брискин перешел на должность профессора кафедры и активно руководил хирургической деятельностью ГКБ №81, являющейся второй базой кафедры.

Б.С.Брискин в течение 58 лет врачебной деятельности постоянно вел лечебную работу, вначале в качестве врача-хирурга, позднее в качестве руководителя крупной хирургической клиники. За эти годы он лично выполнил более 5000 сложных хирургических операций, при этом диапазон его хирургической деятельности включал операции на пищеводе, желудке, различных отделах кишечника, желчевыводящих путях и поджелудочной железе, на органах грудной клетки и щитовидной железе и др. Большой вклад он внес в разработку и внедрение в практику органосохраняющих операций на желудке, малоинвазивных операций на желчевыводящих путях, способствовал внедрению новых хирургических технологий, в том числе эндоскопических и с использованием аппаратов механического шва.

Б.С. Брискин был не просто хирургом, он был очень добрым врачом, всегда внимательным к больным. Его постоянные консультации в клинике позволяли поддерживать высокое качество диагностической и лечебной деятельности, обеспечивая хорошие качественные показатели, особенно по неотложной хирургии. Постоянное его участие в консилиумах, обходах больных в отделении реанимации и хирургических отделениях клиники, разборы трудных случаев с врачами всех уровней задавали тон грамотного и высокопрофессионального отношения к больному.

Сформировавшись как хирург и ученый под руководством известных российских хирургов профессоров П.Л.Сельцовского и С.И.Бабичева, Бенуан Семенович имел счастливую возможность многолетнего творческого взаимодействия с рядом крупных клиницистов-хирургов, прежде всего с В.С.Савельевым, В.Д.Федоровым, В.К.Гостищевым, А.С.Ермоловым, Э.И.Гальпериним, И.А.Ерюхиным, С.Ф.Багненко и многими другими известными учеными и клиницистами различных специальностей в Москве, Санкт-Петербурге и других городах России и СНГ.

Б.С.Брискин по праву принадлежит к числу маститых отечественных хирургов, чей вклад в развитие различных разделов клинической медицины и хирургии трудно переоценить. Такая оценка его вклада в разви-



тие медицинской науки и совершенствование клинической хирургии является результатом многолетнего труда вначале в качестве врача-хирурга, затем научного сотрудника, преподавателя и заведующего одной из старейших хирургических кафедр, с которой связаны все годы его врачебной деятельности.

Основные направления научной деятельности Б.С.Брискина: разработка методов повышения эффективности хирургического лечения язвенной болезни, изучение механизмов иммунной защиты и систем адаптации при гнойной инфекции брюшной полости и разработка принципов иммунной коррекции и антибактериальной терапии, разработка и широкое внедрение малоинвазивных способов лечения и хирургических вмешательств, использование низкоэнергетического лазерного излучения при лечении хирургических заболеваний и участие в создании группы современных полупроводниковых лазерных аппаратов.

Его ранние работы по антибиотикотерапии хирургических заболеваний нашли новое развитие в последующие годы, особенно с привлечением широкого спектра иммунологических исследований и разработкой концепции о значении нарушений системы адаптации в развитии вторичного иммунодефицита при инфекции брюшной полости. На этой основе вместе со своими учениками им разработаны обоснованные схемы лечения панкреатита, перитонита, синдрома диабетической стопы и профилактики гнойных послеоперационных осложнений. Широко известны его работы по диагностике и лечению острых заболеваний органов брюшной полости и грудной клетки, хирургической лимфологии, лечению острого деструктивного панкреатита. Доказанные преимущества массивной лекарственной и детоксикационной терапии и отказ от широкой лапаротомии в раннем периоде панкреатогенной токсемии с последующим использованием малоинвазивных операций при развитии гнойных осложнений нашли понимание и поддержку после доклада, сделанного на XXIX съезде российских хирургов в 2000 г.

Известны его работы по хирургическому лечению осложнений диабетической ангиопатии, в том числе и монография, изданная в соавторстве с М.Д.Дибировым в 2002 г., по лечению гнойных осложнений синдрома диабетической стопы.

Научные исследования Б.С.Брискина характеризуют четкость в постановке задач и доказательность полученных результатов, прогрессивность замысла и практическая направленность при внедрении. В научных исследованиях он всегда опирался не только на коллектив кафедры, но и на большую группу практических врачей, многие из которых под его руководством защитили диссертации и активно внедряют результаты исследований в практику. По результатам научных исследований им получено 22 патента и авторских свидетельства на изобретения, опубликовано более 800 научных работ, в том числе и в зарубежных изданиях. Он являлся редактором многих сборников научных работ и автором пяти монографий. Б.С.Брискин неоднократно выступал с докладами на крупных научных форумах в нашей стране и за рубежом, председательствовал на республиканских и региональных съездах и конференциях. Под его руководством выполнены 8 докторских и 32 кандидатские диссертации.

Научный авторитет Б.С.Брискина подтвержден присуждением ему почетного звания заслуженный деятель науки РФ и ряда почетных наград, среди которых орден Ломоносова «За заслуги и личный вклад в развитие и укрепление Государства Российского», орден Вернадского, серебряные медали И.П.Павлова, Пауля Эрлиха, Рудольфа Вирхова и др. Он лауреат премии Правительства Москвы (1998 г.) и награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением». В 2008 г. Б.С.Брискин награжден орденом «Знак Почета».

Он был избран действительным членом Российской академии естественных наук и Академии медико-технических наук, в которой в течение 10 лет руководил отделением эндовидеохирургии.

Б.С.Брискин являлся членом редколлегии журнала «Клиническая геронтология» и членом редакционных советов журналов «Врач», «Эндоскопическая хирургия», «Consilium Medicum», проводил большую работу, являясь членом правления Российского общества хирургов и правления Ассоциации эндоскопической хирургии. Он был избран почетным членом Санкт-Петербургского хирургического общества им. Н.М.Пирогова, Московского хирургического общества, Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ, а также ряда региональных хирургических обществ.

Преодолев трудности, связанные с перенесенной болезнью, он нашел в себе силы вернуться в качестве профессора кафедры к лечебной, научной и педагогической деятельности, являясь примером подражания для сотрудников и учеников.

Светлая память о нашем учителе, руководителе, друге, товарище навсегда сохранится в наших сердцах.

Нарушение центральной и периферической гемодинамики при остром панкреатите

М.Д.Дибиров, Д.В.Ларичев, А.А.Юанов, В.С.Швидко, Ю.И.Рамзанова
Кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Резюме

Изучено состояние центральной и периферической гемодинамики у 80 больных с острым панкреатитом. При оценке тяжести состояния больных по шкале SAPS II выявлено, что у 52% была легкая, у 34% средне-тяжелая и у 14% тяжелая форма течения острого панкреатита.

В зависимости от тяжести течения отмечены достоверные нарушения микроциркуляции и центральной гемодинамики. У всех больных (в 100% случаев) с тяжелой формой панкреатита и у 24% со среднетяжелой формой отмечены прогностически неблагоприятные спастико-стазические и застойные изменения микроциркуляции.

При тяжелом панкреатите сократительная функция миокарда уменьшается с превалированием гипокинетического типа кровообращения.

Исходя из полученных данных, при остром панкреатите в комплекс лечения должны быть включены низкомолекулярные гепарины (клексан, фраксипарин, фрагмин), антиоксиданты (мексидол) и антагонисты кальция (нифедипин) в течение 10–14 сут.

Ключевые слова: острый панкреатит, центральная гемодинамика, микроциркуляция, типы кровообращения, лечение острого панкреатита, антагонисты кальция.

Введение

Острый панкреатит (ОП) относится к числу наиболее частых хирургических заболеваний. На его долю приходится от 10 до 30% ургентной патологии органов брюшной полости [6, 11, 13, 18]. В структуре основных нозологических форм хирургических стационаров Москвы больные с ОП традиционно занимают (25%) 3-е место после острого холецистита (28%) и острого аппендицита (26%). По темпам роста заболеваемости ОП опережает все другие неотложные заболевания органов брюшной полости (P.Lankisch и соавт., 1996; J.Neoptolemos и соавт., 1998; В.С.Савельев и соавт., 2004).

Эндогенная интоксикация и как следствие этого расстройство макро- и микрогемодинамики являются основными звеньями патогенеза при разных формах ОП, которые определяют его тяжесть, быстроту течения и прогноз [15, 17, 22]. Одним из уровней реализации патологических эффектов панкреатогенной токсемии являются генерализованные макро- и микроциркуляторные нарушения, которые лежат в основе развития синдрома полиорганной недостаточности при ОП [23–25, 27].

Гемодинамические нарушения появляются на ранних стадиях и сопровождают все периоды заболевания [1, 3, 4, 10, 14]. Так, для панкреатогенного шока характерны такие генерализованные расстройства кровообращения, как транзиторная гипертензия, сменяющаяся стойкой гипотонией, повышение вязкости крови за счет дефицита объема циркулирующей плазмы, обусловленное экссудацией жидкости в серозные полости и клетчатку брюшинного пространства [5, 12, 15, 19].

Нарушение гемодинамики, как правило, сочетается с болевым синдромом. Боль возникает при отеке и перерастяжении капсулы поджелудочной железы, раздражении нервно-рецепторных окончаний при повышении давления в главном ее протоке. Боль провоцирует выброс катехоламинов, которые также вызывают расстройства микроциркуляции и способствуют централизации кровообращения.

При ОП возникают тяжелые повреждения сердечно-сосудистой системы в виде генерализованной вазодилатации, увеличения проницаемости капилляров, угнетения сократительной способности миокарда (В.М.Михайлов, 2001).

Снижение артериального давления может стать причиной развития коронарной недостаточности с характерными изменениями на электрокардиограмме: снижением интервала S–T, появлением отрицательного или двухфазного зубца T.

При некротическом поражении сердечной мышцы могут появиться стойкие нарушения сердечного ритма: у 7–18% больных регистрируется экстрасистолия и мерцательная аритмия (Ю.А.Нестеренко, 2004). Кроме того, в условиях ишемии и снижения кровотока поджелудочная железа продуцирует кардиодепрессивный фактор, угнетающий сократительную способность миокарда.

На начальных этапах развития ОП характерным является гиперкинетический тип гемодинамики для поддержания адекватного кровотока и газообмена, а по мере прогрессирования заболевания и формирования панкреонекроза наблюдается снижение фракции изгнания и формируется гипокинетический тип гемодинамики.

По мере утяжеления заболевания нарастающая гиперпродукция NO приводит к цитотоксическому эффекту – образованию токсичных пероксинитритов, нарушению функций митохондрий, фрагментации ДНК и активации апоптоза эндотелиальных и сосудистых клеток и, соответственно, к более быстрому прогрессированию заболевания и неблагоприятному исходу. Кроме того, высокие концентрации NO оказывают прямое токсическое действие на миокард, активируя процессы интерстициального роста и фиброза, что вызывает ремоделирование сердца и еще большее усугубление процессов центральной гемодинамики [7, 8].

Наиболее глубокие изменения при ОП происходят на уровне микроциркуляторного русла. Они характеризуются замедлением линейной скорости кровотока, агрегацией и стазом форменных элементов крови, повышением проницаемости сосудов. Микроциркуляторные нарушения носят генерализованный характер, имеют определенную стадийность и, как правило, детерминированы формой панкреатита и тяжестью деструктивных изменений в железе. Грубые изменения микроциркуляции приводят к

гипоксии тканей, извращению тканевого обмена и создают «порочный круг» синдрома «взаимного отягощения» различных функциональных и морфологических дисфункций [2, 8, 9, 20, 26]. По данным Г.П.Гидирима, ОП в 60,8–96,5% наблюдений сопровождается внеорганными осложнениями, связанными с ферментной токсемией и системной микроангиопатией.

При нарастании гипоксии усиливается вазомоторная активность сосудистой стенки и уменьшается сократительная активность собственных мышечных компонентов капиллярного русла. Вследствии этого ведет к замедлению линейной скорости кровотока, агрегации и стазу форменных элементов крови, повышению проницаемости сосудов. Микроциркуляторные нарушения носят генерализованный характер, имеют определенную стадийность и, как правило, детерминированы формой панкреатита и тяжестью деструктивных изменений в железе. Грубые изменения микроциркуляции приводят к гипоксии тканей, извращению тканевого обмена и являются одной из причин развития синдрома полиорганной недостаточности при ОП [21, 25].

Снижение роли активных и увеличение роли пассивных механизмов микроциркуляции у пациентов с ОП свидетельствуют о преобладании у них застойных явлений в микроциркуляторном русле при развитии панкреонекроза. К явлениям застоя быстро присоединяются реологические расстройства, связанные с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов и снижением их деформации в потоке, нарушения функции тромбоцитов и локальный стаз в микрососудах – в конечном итоге страдает нейроэндокринная функция эндотелия. Сосудистый стаз, микротромбозы и ухудшение реологических свойств крови уже на 1–3-и сутки приводят к увеличению общего периферического сопротивления, которое у больных с геморрагическим панкреонекрозом превышает норму на 68% [12, 13, 20].

Общепризнанным элементом патогенетической терапии ОП наряду с антибактериальной и детоксика-

ционной терапией является необходимость коррекции нарушений микрогемодинамики [21]. С этой целью в комплекс лечебных мероприятий при ОП включают назначение вазоактивных препаратов (антагониста кальция), антикоагулянтов, антиоксидантов.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей нарушений микрогемодинамики и центральной гемодинамики при разных формах ОП и в зависимости от степени тяжести ОП.

Статистика

Центральная гемодинамика и микроциркуляция обследованы у 66 мужчин и 14 женщин. Возраст пациентов колебался от 19 до 82 лет (средний возраст $45,4 \pm 9,2$ года).

Распределение больных по тяжести проводилось по шкале SAPS II (1993 г.), состоящей из 15 клинико-лабораторных критериев, каждый из которых оценивается от 0 до 26 баллов (на один показатель). Имеется прямая корреляционная связь между количеством баллов и частотой летальности: минимальный балл 0, максимальный балл 160, более 50 баллов – прогноз неблагоприятный, более 90 баллов – максимальный уровень летальности. Все больные были разделены на три группы: 1-я группа (легкое течение ОП) – 0–20 баллов по шкале SAPS II (прогнозируемый процент летальности 0–10), 2-я (среднетяжелое течение) – 21–50 баллов (прогнозируемый процент летальности 11–25), 3-я (панкреонекроз) – 51 балл и более (прогнозируемый процент летальности 26–80).

Подобное деление связано и с разными подходами к лечению по мере утяжеления состояния при ОП. В табл. 1 представлено распределение больных по степеням тяжести шкалы SAPS II.

Выбор метода лечения и последовательность проведения различных его видов определялись тяжестью ОП. У пациентов всех групп (деление по шкале SAPS II) лечение начинали с консервативных мероприятий, в последующем, при инфицированном панкреонекрозе, перитоните больным проводили оперативное вмешательство.

Консервативное базисное лечение в 1-й группе (по шкале SAPS II) включало: обеспечение функционального покоя поджелудочной железе (голод), местную гипотермию, анальгетики, спазмолитики. Пациенты данной группы в коррекции центральной гемодинамики и микроциркуляции не нуждались.

У пациентов 2-й группы (по шкале SAPS II) к указанной терапии подключали ингибиторы секреции поджелудочной железы (октреотид), антибиотики широкого спектра действия для профилактики гнойно-некротических осложнений. Проводили профилактику стрессовых язв (омепразол внутривенно).

При гипотонии и нарушении пассажа по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) в 1–3-и сутки от начала заболевания части пациентов 2-й группы (40%) и всем пациентам 3-й группы для улучшения микроциркуляции и центральной гемодинамики вводили дексаметазон 4 мг внутривенно 2 раза в сутки; антиоксиданты (мексидол), антикоагулянты (клексан 40 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 7–10 сут). После нормализации пассажа по ЖКТ назначали нифедипин перорально в средней суточной дозе 20 мг.

Больных с деструктивным и инфицированным панкреатитом (3-я группа по шкале SAPS II) лечили в отделении реанимации и интенсивной терапии. Лечебные мероприятия включали: создание физиологического покоя, установку зонда в начальный отдел тонкой кишки для раннего энтерального питания, обеспечение адекватного кровоснабжения тканей благодаря увеличению сердечного выброса, коррекцию гиповолемии, трансфузии альбумина, свежесмороженной плазмы, при эндотоксикозе III–IV степени – экстракорпоральные методы детоксикации (программированный плазмаферез или гемофильтрация). Сразу после поступления назначали антибиотики (карбапенемы – тиенам, меронем в течение 14–28 сут). При иммунодефиците назначали иммуномодуляторы (иммуноглобулин, Т-активин).

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включающее расспрос, осмотр, перкуссию, аускультацию и пальпацию дыхательной, сердечно-сосудистой систем, органов ЖКТ. Кроме того, использовали специальные методики, позволяющие оценить особенности микроциркуляции и центральной гемодинамики как дополнительные прогностические факторы течения ОП.

Таблица 1. Распределение больных по группам, основанное на шкале SAPS

Группа	Клинические группы	Абс.	%
1-я	Легкое течение, 0–20 баллов	42	52,5
2-я	Среднетяжелое течение, 21–50 баллов	27	33,8
3-я	Тяжелое течение (панкреонекроз), 51 балл и выше	11	13,7
	Всего...	80	100

Исследования проводились в первые сутки заболевания и на 14-е сутки терапии ОП.

Состояние микроциркуляции изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Оценивали статистические параметры ЛДФ, выполняли окклюзионную пробу, на основании которой определяли гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ).

Анатомическое расположение поджелудочной железы исключает прямое изучение органной микроциркуляции, поэтому мы использовали методику изучения микроциркуляции при ОП методом ЛДФ в биологически активных точках.

Результаты анализа доплерограмм больных с подтвержденным диагнозом ОП в точках Чжан–Мэнь (в области свободных концов XI ребра) и Хе–Гу (на локтевой поверхности II пястной кости в месте перехода диафиза в проксимальный эпифиз) сопоставляли с данными, полученными при эхокардиографии.

Для исследования нарушений центральной гемодинамики использовали эходопплерокардиографию, которую проводили в двухмерном и М-модальном режиме на аппарате Vivid 3 Expert.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета компью-

терных программ Excel 7,0 для Microsoft и программы для статистического анализа данных в среде Windows SPSS 11, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При проведении параметрического анализа использовали парный *t*-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполняли по методу Пирсона.

Результаты и обсуждение

Характер выявленных нами изменений показателей микроциркуляции и центральной гемодинамики оценивали в зависимости от тяжести течения ОП.

При проведении ЛДФ у исследуемых пациентов выявлены ГТМ, представленные в табл. 2.

Анализируя показатели микроциркуляции, можно сделать вывод о том, что изменения в виде снижения роли активных и увеличения роли пассивных механизмов регуляции микроциркуляции, уменьшения вазомоторной активности микрососудов и резерва капиллярного кровотока, нарастания эндотелиальной дисфункции происходят по мере прогрессирования ОП: для пациентов 1-й и 2-й групп основным патофизиологическим механизмом является увеличение нейрогенного компонента в регуляции микрососудов и повышение их тонуса,

а для пациентов 3-й группы характерно присоединение застойных явлений в веноулярном звене и возрастание роли пассивной модуляции, направленной на разгрузку этого звена. Снижение вклада активных механизмов микроциркуляции у пациентов 3-й группы можно рассматривать и как следствие повреждения интрамуральных нервно-мышечных образований на фоне эндотоксикоза.

Обследуя больных с ОП, нам удалось выявить некоторые особенности гемодинамических параметров у пациентов трех групп (по шкале SAPS II), разделенных с учетом степени тяжести заболевания. Оценка состояния миокарда при ОП показала наличие ряда изменений показателей состояния левого желудочка (табл. 3).

В частности, у пациентов 3-й группы установлено статистически достоверное увеличение конечного систолического размера на 16% ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к увеличению конечного диастолического размера по сравнению с пациентами 1-й группы, у которых все гемодинамические параметры были в пределах нормы.

Отмечена тенденция к увеличению конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка сердца у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с пациентами 1-й группы, отмечены также

Таблица 2. ГТМ у больных с ОП

Гемодинамический тип	Группа по шкале SAPS II					
	1-я (n=42)		2-я (n=27)		3-я (n=11)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Спастический	15	36	9	33	1	7
Спастико-гиперемический	15	36	11	40	2	20
Спастико-стазический	12	28	4	17	6	53
Застойный	0	2	7		2	20
Гиперемический	0	1	3	0		

Таблица 3. Особенности параметров центральной гемодинамики у больных с ОП (левый желудочек)

Показатель	1-я группа по шкале SAPS II (n=42)	2-я группа по шкале SAPS II (n=27)	Δ%	3-я группа по шкале SAPS II (n=11)	Δ%
КДР, мм	45,1±2,3	46,1±3,2	+2,2	48,3±1,6	+7,1
КСР, мм	31,3±2,5	33,2±2,4	+6,1	36,3±1,3*	+16,0
КДО, мл	120,0±11,3	122,4±15,3	+2,0	126,7±12,5	+5,6
КСО, мл	33,4±2,1	35,9±4,0	+7,5	36,0±4,2	+7,8
ФВ, %	59,9±5,0	64,1±4,2	+7,0	51,3±5,8	-14,3
LVET, мс	0,32±0,04	0,33±0,08	+3,1	0,36±0,07	+12,5
IVRT, мс	65,3±10,2	69,4±3,1	+6,3	74,2±3,6	+13,6
IVCT, мс	72,3±3,1	64,3±4,2	-11,1	61,1±4,1*	-15,5
DTE, мс	191,0±20,2	180,2±16,3	-5,6	168,0±19,6	-12,0

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с 1-й группой. Δ% – по сравнению с пациентами 1-й группы. КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ – фракция выброса левого желудочка.

разнонаправленные сдвиги показателей времени изоволюмического сокращения и расслабления левого желудочка – IVRT и IVCT (в большей степени динамика отмечена у пациентов 3-й группы, у которых и клинически имеются более выраженные нарушения гемодинамики, вплоть до развития шока).

Можно сказать, что формируется *гиперкинетический тип кровообращения* с компенсаторным увеличением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений. Противоположная ситуация наблюдается у пациентов 3-й группы: у них отмечается снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка по сравнению с пациентами 1-й группы ($51,3 \pm 5,8\%$). Сниженной оказалась и систолическая (LVET) функция левого желудочка, причем прослеживалась тенденция к более выраженному ее нарушению также у пациентов 3-й группы.

Таким образом, можно сделать вывод, что по мере прогрессирования ОП с возможным формированием панкреонекроза и вследствие этого развития эндогенной интоксикации изменяются структура и функции сердца, увеличиваются изменения сократительной функции миокарда, происходит перестройка общей гемодинамики с превалированием гипокINETического типа, что приводит к формированию на периферии стазических и застойных явлений, что также подтверждается данными ЛДФ. Клинически можно наблюдать стойкую гипотонию, тахикардию. Можно предположить, что идет развитие дистрофии миокарда в связи с эндотоксикозом.

На фоне комплексной проводимой терапии у пациентов 1-й группы ($n=42$) в клинической картине заболевания были выявлены следующие изменения: в 1-е сутки от начала лечения у 74,5% пациентов болевой приступ был купирован, у 12,6% сохранялся до 3–4-х суток, у 12,9% продолжался до 7 дней, однако интенсивность его в динамике уменьшилась. У 9,3% больных отмечалась рвота в течение последних 3 сут, что можно объяснить более медленным восстановлением нарушенных функций поджелудочной железы в отличие от купирования воспалительного процесса, вызывающего болевой синдром. Лишь в 0,9% наблюдений сохранялась ригидность передней брюшной стенки длительностью до 3 сут. Ни в одном случае тахикардия не превышала 100 ударов в минуту, у 2,7% пациентов сохранялась гипертермия длительностью до 1 нед.

Клиническая эффективность у больных 1-й группы была расценена как хорошая у 25 (59,9%) больных, удовлетворительная – у 17 (40,1%) пациентов. Летальных исходов в данной группе не было (табл. 4).

Во 2-й группе больных на фоне лечения ($n=27$) отмечалась следующая динамика: в 1-е сутки от начала лечения у 34,6% пациентов болевой приступ был купирован, у 41,4% сохранялся до 3–4-х суток, у 24,0% был длительностью до 7 дней. Достаточно хорошую динамику в плане купирования болевого синдрома можно объяснить подключением к стандартной, общепризнанной те-

рапии ОП антагониста кальция нифедипина в среднесуточной дозе 20 мг. Анальгезирующий эффект нифедипина, по всей видимости, можно объяснить его миолитическим действием на сфинктер Одди и мышечную оболочку стенки протоков поджелудочной железы, что уменьшало вторично гипертензию в них.

Несмотря на достаточно высокий клинический эффект консервативной терапии, у пациентов 2-й группы летальность составила 3,7% (1 пациент). Таким образом, клиническая эффективность во 2-й группе расценена как хорошая у 10 (61,5%) больных, удовлетворительная – у 16 (38,5%) и неудовлетворительная – у 1 (3,7%) пациента.

В 3-й группе пациентов ($n=11$) имела место следующая динамика жалоб: в среднем улучшение состояния и самочувствия отмечалось лишь к 7-му дню госпитализации – уменьшение болевого синдрома в первые трое суток от начала заболевания отмечалось у 64,6% больных, купирование к 7-му дню заболевания – у 69,4% пациентов. У 14,9% пациентов болевой синдром был полностью купирован к 10-му дню заболевания, а у 15,5% сохранялся в виде периодических ноющих болей либо чувства тяжести в эпигастрии до выписки из стационара. Синдром диспепсии сохранялся до 7 дней у 34,5% больных. Тахикардия длительностью до 2 нед сохранялась у 45,6% больных, гипертермия длительностью до 3 нед имела место у 6,7% больных.

На фоне проводимой комплексной терапии ОП отмечено уменьшение доли тяжелых форм нарушений микроциркуляции и их трансформация в менее тяжелые (табл. 5).

Возможно, это связано с назначением нифедипина, антикоагулянтов и антиоксидантов, о которых можно говорить как о препаратах корректирующего действия на показатели микроциркуляции, что связано с увеличением перфузии и уменьшением ишемии тканей, рег-

Таблица 4. Клиническая эффективность терапии у больных с ОП

Группа (по шкале SAPS II)	Клиническая эффективность, %		
	хорошая	удовлетворительная	неудовлетворительная
1-я	59,9	40,1	0
2-я	61,5	38,5	3,7
3-я	27,3	54,6	18,2

Таблица 5. Динамика ГТМ (в %) у больных с ОП на фоне лечения

ГТМ	Группа (по шкале SAPS II)					
	1-я		2-я		3-я	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спастический	36	31	33	22	6	4
Спастико-гиперемический	36	30	40	46	21	35
Спастико-стазический	28	24	17	9	53	31
Застойный	0	0	7	2	20	6
Гиперемический	0	12	3	16	0	24
Нормоциркуляторный	0	3	0	5	0	0

рессией застойных и стазических явлений, улучшением функции эндотелия.

На фоне терапии отмечается также и положительная динамика показателей центральной гемодинамики: времени изоволюмического сокращения и расслабления левого желудочка – IVRT и IVCT, а также систолической (LVET) функции левого желудочка, причем прослеживалась тенденция к более выраженному ее улучшению также у пациентов 3-й группы (на 5,5%).

Изменения параметров ультразвукового исследования сердца у пациентов 1-й группы были малозначимы, так как изначально были в пределах нормальных значений.

Изменения показателей центральной гемодинамики были статистически незначимыми. Все же больные 2-й и 3-й групп с исходно более высоким баллом по шкале SAPS II, у которых имелись и более серьезные нарушения внутрисердечной гемодинамики, достигли и более выраженной положительной динамики на фоне лечения, по данным эхокардиографии.

Анализируя изложенное, можно отметить, что большая клиническая эффективность отмечена у пациентов 2-й группы (61,5%). Это можно объяснить включением в стандартную терапию антагониста кальция нифедипина, который за счет торможения тока ионов кальция через мембрану гладких мышц сосудов приводит к уменьшению накопления кальция внутри клеток и вызывает расширение периферических кровеносных сосудов. Последнее обуславливает уменьшение общего периферического сопротивления сосудов и, следовательно, уменьшение нагрузки на сердце, улучшение микроциркуляции во внутренних органах, в частности в поджелудочной железе, обладает миолитическим действием на сфинктер Одди и мышечную оболочку стенки протоков поджелудочной железы, уменьшая вторично гипертензию в них, что субъективно отмечается пациентом в виде уменьшения болевого синдрома в брюшной полости.

Выводы

1. В скорпомощных многопрофильных стационарах тяжесть состояния пациентов с ОП наиболее оптимально оценивать по шкале SAPS II и разделить данную категорию больных на три группы: 1-я группа (легкое течение) – 0–20 баллов, 2-я группа (средне-тяжелое течение) – 21–50 баллов,

3-я группа (тяжелое течение) – от 51 балла и более.

2. У всех больных с ОП по мере прогрессирования воспалительного процесса отмечается ухудшение показателей микроциркуляции и центральной гемодинамики, что доказывается проведением методик ЛДФ и эхокардиографии.

3. У пациентов 1-й (67%) и 2-й (73%) групп по балльной шкале SAPS II преобладающими в системе микроциркуляции являются прогностически наиболее благоприятные спастический и спастико-гиперемический типы микроциркуляции.

4. У 24% пациентов 2-й группы и у всех пациентов с тяжелым панкреонекрозом (3-я группа) определены самые тяжелые и прогностически неблагоприятные типы микроциркуляции – спастико-стазический и застойный, что свидетельствует о снижении роли активных и увеличении роли пассивных механизмов микроциркуляции.

5. При тяжелом панкреонекрозе (пациенты 3-й группы) уменьшается сократительная функция миокарда (на 14,4%) и происходит перестройка общей гемодинамики с превалированием гипокинетического типа кровообращения.

6. У пациентов 1-й группы и 67% пациентов 2-й группы все гемодинамические параметры и состояние микроциркуляции находятся в пределах нормы и им проводится стандартная базисная терапия.

7. Включение в комплексную терапию ОП антагонистов кальция (нифедипин), антикоагулянтов и антиоксидантов у пациентов 2-й и 3-й групп приводит к улучшению микроциркуляции, показателей центральной гемодинамики, положительно влияет на клиническое течение заболевания.

Литература

1. Акилов Х.А., Ваккасов М.Х. Выбор метода лечения при поздних осложнениях панкреонекроза. Сб. научных трудов 2-го конгресса хирургов-гепатологов Украины. Киев, 2000: 497–500.
2. Акилов Х.А., Ваккасов М.Х., Далимов И.З. Внутриаортальная катетерная терапия в комплексном лечении деструктивного панкреатита. Вестн. врача общ. практ. 2000; 1: 75–7.
3. Алиев М.А., Сейсембаев М.А., Рамазанов М.Е. Мининвазивные хирургические вмешательства в лечении осложнений острого панкреатита. В сб.: Тезисы международного конгресса хирургов «Актуальные проблемы современной хирургии». М., 2003: 53.
4. Андреев М.И. Перипанкреатический инфильтрат и его лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2002.
5. Ачкасов Е.Е. Постнекротические осложнения острого панкреатита: клиника, диагностика, профилактика, лечение. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2008.

6. Брискин Б.С., Букатко В.Н. Использование лазерной доплеровской флоуметрии для оценки эффективности лечения острого панкреатита. Научно-практич. журн. 2003; 11: 20–25.

7. Брискин Б.С., Букатко В.Н. Оценка состояния микроциркуляции при остром панкреатите методом лазерной доплеровской флоуметрии. Сиб. мед. обозр. 2002; 4: 8–10.

8. Брискин Б.С., Букатко В.Н., Никитин А.Н. Методологические основы лазерной доплеровской флоуметрии при остром панкреатите. Диагностика и лечение гнойных осложнений панкреонекроза. Материалы городского семинара НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. М., 2000; 135: 55–61.

9. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Демидов Д.А. Ранние видеолaparоскопические и малоинвазивные вмешательства как путь снижения летальности в хирургии острого панкреатита. Эндоскопич. хирур. 1999; 2: 12.

10. Букатко В.Н. Хирургическое лечение острого панкреатита с использованием электромагнитного излучения миллиметрового и светового диапазонов. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.

11. Галимзянов Ф.В. Диагностика и санация поражений забрюшинной клетчатки при некротизирующем панкреатите. Сб. тезисов Международного конгресса хирургов «Актуальные проблемы современной хирургии». М., 2003: 32.

12. Горбунов Ю.В. Оптимизация хирургической тактики при остром панкреатите. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2003.

13. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2000.

14. Мартов Ю.Б., Кирковский В.В., Мартов В.Ю. Острый деструктивный панкреатит. М.: Медицинская литература, 2001.

15. Нестеренко Ю.А., Лищенко А.Н., Михайлюсов С.В. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита. М., 1998.

16. Нестеренко Ю.А., Шаповалюк С.Г., Лаптев В.В. Панкреонекроз: клиника, диагностика, лечение. М., 1994.

17. Рыбаков Г.С., Дибиров М.Д., Брискин Б.С. и др. Деструктивный панкреатит: тактика лечения в зависимости от фазы развития заболевания. Мед. академ. журн. 2002; 7(3. Прил. 10): 188–90.

18. Савельев В.С., Масленников М.Ф., Кубышкин В.А. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения панкреонекроза. Хирургия. 1983; 7: 11–7.

19. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Хирургическое лечение распространенного панкреонекроза. Анн. хирур. 1998; 1: 34–9.

20. Светухин А.М., Звягин А.А., Слетнев С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть 1. Хирургия. 2002; 9: 51–7.

21. Сигал З.М., Вальтер В.О. Диагностика и лечение органических гемодинамических нарушений при остром панкреатите. Хирургия. 1988; 1: 53–8.

22. Beger HG, Bittner R, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. J Gastroenterology 1986; 2: 433–8.

23. Krievane S, Gschwanter M, Beckerbim P. et al. Complications after surgery for necrotizing pancreatitis: risk factors and prognosis. Eur J Surg 1999; 10: 952–57.

24. Farkas G, Marton J, Mandy Y. Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis. Br J Surg 1996; 7: 930–3.

25. Keene A, Cullen D. Therapeutic intervention scoring system. J Crit Care Med 1983; 11: 1.

26. Aube C, Delorme B, Yzet T et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective, comparative study. AJR. Am J Roentgenol 2005; 1: 55–62.

27. Thumshirn M, Gyr K. Classification of pancreatitis. A critical review and outlook. J Dig Surg 1994; 11: 193–7.

Особенности хирургической тактики, профилактика и лечение осложнений при остром холецистите у лиц старческого возраста

М.Д.Дибиров, И.Е.Родионов, А.А.Юанов, А.М.Абдурахманов, Р.М.Габибов, М.В.Костюченко, В.С.Швидко, Б.М.Бекеров

Кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии (зав. – профессор М.Д.Дибиров) Московского государственного медико-стоматологического университета

По данным ведущих клиник, у лиц старческого возраста острый холецистит является одной из частых причин госпитализации, возникновения осложнений и летальности [1, 2]. Доля этих пациентов составляет 30–40% от общего числа больных с острым холециститом, а летальность среди пациентов старше 75 лет достигает 8–20% против 0,1–0,5% среди больных моложе 70 лет [3–7]. В последние годы отмечено повышение удельного веса в общей популяции населения лиц старшей возрастной группы, которая в России по разным регионам составляет от 14 до 20%. Частота осложненных форм острого холецистита у больных старше 75 лет превышает 50% из-за особенностей течения и присущей этой категории больных запоздалой госпитализации. По данным литературы, частота деструктивных форм холецистита у больных старше 75 лет составляет 90%, у больных пожилого возраста (60–74 года) – 74%, а у больных моложе 60 лет – 42% [8]. Послеоперационные осложнения у больных старческого возраста составляют 24–30%, в пожилом возрасте – 20–25%, у лиц моложе 60 лет – 10–12% [2, 9]. Прогрессивное ухудшение функций органов и систем, тяжелая полиморбидность, вторичный иммунодефицит оказывают существенное отрицательное влияние на течение и исход основного заболевания.

Проблемы компенсации и адаптации старческого организма сложны, и каждый пациент старческого возраста находится в относительной компенсации, т.е. «на грани срыва». В любой момент, даже при небольшом «толчке» происходит декомпенсация той или другой функции организма и обострение сопутствующей патологии. В этих

условиях оперативное лечение, даже малотравматичное, представляет для старого больного большой риск. Наибольший риск при оперативных вмешательствах представляют следующие особенности, общие и местные изменения геронтологического больного.

Макрогемодинамика

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются: артериальная гипертензия, ограничение кровоснабжения органов и тканей из-за атеросклеротического процесса с уменьшением диаметра мелких артерий, снижением перфузионного давления, ростом периферического сопротивления с 1300 до 2200–2400 дин/см/с. Из-за этого снижается венозный приток крови к сердцу и, соответственно, уменьшается сердечный выброс с 6 до 4,1–4,5 л/мин. Значительно уменьшается ударный объем с 85–87 до 65–75 мл, что указывает на функциональную недостаточность сократительной функции миокарда. Снижаются темпы развития компенсаторных реакций на различные внешние и внутренние воздействия, часто формируется скрытая сердечная недостаточность на фоне склероза и гипотрофии миокарда, уменьшения мышечной массы миокарда на 30–40%. Нарушается АВ-проводимость, снижается метаболизм миокарда и интенсивность процессов окислительного фосфорилирования и синтез макроэргических связей с переходом на анаэробный гликолиз [10, 11].

Изменения микроциркуляции

Значительная перестройка с возрастом отмечается в капиллярной сети: гиалиноз, фиброз, утолщение интимы, которые приводят к полной облитерации и уменьшению

количества функционирующих капилляров на единицу площади тканей. Развивается циркуляторная гипоксия тканей.

Изменения в легких

В легких у подавляющего большинства наблюдаются эмфизема, снижение функции внешнего дыхания, нарушения механизмов сосудистой регуляции, в связи с которыми развиваются признаки «старческой» гипоксии. Регулярное курение, пневмосклероз, хронические обструктивные болезни легких, одышка являютсяотягчающими спутниками старческого возраста. Анатомическое «мертвое пространство» увеличивается с 120–130 до 150–160 см³, уменьшается жизненная емкость легких с 3,5–4,8 до 2,8–3,5 л [12].

Изменения функции печени и почек

Возрастные изменения в паренхиме печени характеризуются выраженным жировым гепатозом, атрофией паренхимы, уменьшением количества гепатоцитов, обеднением васкуляризации из-за артериовенозного шунтирования портальной крови с гипоксией печеночных клеток. Со стороны почек из-за инволюции к 70–75 годам только 40% нефронов остаются без патологии, в анамнезе у большинства пациентов отмечается стертая почечная недостаточность на фоне возрастных изменений клубочковой и канальцевой филтрации. Детоксикационная функция печени и почек в этом возрасте снижается на 30–40% [2].

Изменения в эндокринных органах

Инволюция тимуса, склероз поджелудочной железы и надпочечников приводят к снижению иммуни-

тета, развитию сахарного диабета, срыву адаптационной реакции на стресс.

Изменения в центральной нервной системе

Обусловлены цереброваскулярной недостаточностью. Кровоток мозга снижается на 10–20% от нормы [13]. Большое значение имеет стеноз или окклюзия сонных и вертебральных артерий с постоянной угрозой ишемического инсульта и лейкоэнцефалопатии.

Желудочно-кишечный тракт

Отмечается резкое снижение тонуса желудка и кишечника с развитием рефлюксной болезни. Очень часто выявляется атрофия обкладочных клеток желудка, энтероцитов, псевдомембранозный колит с частым развитием дисбактериоза.

Обмен веществ

В старческом возрасте снижается тургор кожи, гидрофильность тканей, из-за чего плохо переносится гиповолемия и дегидратация. Основной обмен снижается на 50–60%. Часто отмечаются гипопротениемия, анемия и электролитные нарушения.

Сопутствующая патология

У больных старческого возраста выявляются в среднем 4–7 сопутствующих заболеваний, требующих соответствующей коррекции. При лечении хирургических больных старческого возраста необходимо проводить специальную профилактику осложнений и учитывать факторы риска, от которых зависят выбор методов обследования и лечения.

При обследовании до операции всем больным с острым холециститом кроме ультразвукового исследования (УЗИ), электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) по показаниям выполняются эзофагогастродуоденоскопия, коагулограмма, биохимические анализы, отражающие функцию печени, почек, поджелудочной железы, определяется степень эндотоксикоза, оценивается тяжесть состояния по APACHE II, SAPS II и шкале Глазго.

Кроме изложенного, при хирургическом лечении больных с острым холециститом старческого возраста необходимо иметь в виду:

- высокий риск ингаляционного наркоза;
- риск, связанный с наличием нескольких сопутствующих заболеваний (полиморбидность) и труд-

ностями в подборе лекарственной терапии при этом;

- повышенный риск местных и общих инфекционных осложнений в связи с имеющимся у лиц пожилого и старческого возраста вторичным иммунодефицитом;
- наличие у 40–50% пациентов сахарного диабета;
- повышенную опасность возникновения интра- и послеоперационных венозных тромбозов и тромбозов легочной артерии;
- частое обострение хронических заболеваний и быструю декомпенсацию относительно скомпенсированных функций жизненно важных органов и систем;
- возможность возникновения опасных для жизни желудочно-кишечных кровотечений из острых язв и эрозий, легче развивающихся у рассматриваемого контингента при операционном и интоксикационном стрессе на фоне нарушений микроциркуляции и гемокоагуляции;
- угрозу развития билиарного панкреатита.

При обследовании у 60% больных старческого возраста выявлялись более 4 серьезных сопутствующих заболеваний, у 22% – 3, 1 или 2 – у 13%. Наиболее часто диагностированы: ишемическая болезнь сердца – 78%, сахарный диабет – 40%, цереброваскулярная недостаточность – 26%, патология почек и мочевыделительной системы – 34%, заболевания дыхательной системы – 32%, язвенная болезнь и острые эрозии и язвы – 30%. Только у 5% больных не было серьезной сопутствующей патологии, которая представляла бы риск при выполнении операции.

Из общего числа поступивших больных доставлены до 24 ч от начала заболевания 62 (27%), от 24 до 48 ч – 78 (37%), через 3–5 сут – 60 (26%), после 5 сут – 28 (12%) больных.

При первом УЗИ у 106 (46%) больных выявлены сонографические признаки деструкции стенок желчного пузыря, у 122 (56%) – воспаление желчного пузыря без деструкции. При этом стертая и атипичная клиническая картина отмечена у 35% больных. С диагнозом острого инфаркта миокарда доставлены 46 (20%) пациентов. При обследовании (УЗИ, ЭКГ, ЭхоКГ, кардиоспецифические ферменты) в течение 1-х суток позволило у всех больных снять диагноз инфаркта миокарда и выявить острый холецистит с холецистотоксическим синдромом. Высокая температура ($>38^{\circ}\text{C}$) и озноб отмечены у 23%, субфебрильная

температура – у 62%, нормальная – у 15% больных.

Боли локализовались: в эпигастрии у 32% поступивших, в правом подреберье – у 48%, в области сердца – у 20%. Рвота была у 64% больных, тошнота – у 89%, иктеричность склер – у 22%, тахикардия – у 92%. Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево отмечен у 65%, токсическая зернистость – у 60%, гипербилирубинемия – у 18%, повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы – у 32% больных. Амилаза крови была повышена у 12%, диастаза мочи – у 16% больных. Обследование проводили параллельно с интенсивной консервативной терапией, включающей детоксикацию, антибактериальную, спазмолитическую терапию, коррекцию гиповолемии, электролитных нарушений, сопутствующей патологии, что являлось одновременно и предоперационной подготовкой. При билиарном панкреатите и острых эрозиях и язвах назначали ингибиторы протеаз и противоязвенную терапию.

Из 228 больных с острым холециститом старше 75 лет по экстренным показаниям в 1-е сутки оперированы 62 (27,2%). Из них дренирование проведено у 40 (65%), холецистэктомия – у 22 (35%) пациентов с деструкцией желчного пузыря и перитонитом.

Основную часть больных – 128 (56%) – оперировали на 2–5-е сутки. Дренирование проведено у 30 (23%), холецистэктомия – у 98 (67%) больных. На 5–10-е сутки оперированы 38 человек, дренирование выполнено у 5 (13%), холецистэктомия – у 33 (87%). Определяется четкая закономерность количества холецистэктомии от сроков операции и тяжести состояния, так как в первые 3 сут оперируются самые тяжелые больные с выраженным местным или распространенным воспалительным процессом.

Из оперированных по экстренным показаниям в 1-е сутки умерли 4 (27%) из 15 больных, по срочным показаниям – 8 (53%) и отсроченным показаниям – 3 (20%). Таким образом, 80% летальных исходов у больных старческого возраста приходилось на наиболее тяжелую категорию, которую вынуждены были оперировать до 5-х суток от момента поступления.

Из 75 больных с двухэтапными операциями умерли 3 (4%), при одномоментной холецистэктомии – 12 (7,8%).

Сопоставление гистоморфологических и визуальных изменений в желчном пузыре показало, что

желчно-каменная болезнь была у 169 (74%), бескаменный сосудистый холецистит – у 59 (26%). Гангрена желчного пузыря обнаружена у 64 (28%), флегмона – у 141 (62%), катаральные явления – у 27 (10%), перипузырные абсцессы – у 68 (30%), местный перитонит – у 78 (34%), распространенный перитонит – у 30 (13%) пациентов.

Послеоперационные осложнения из 228 оперированных больных возникли у 31 (13,5%). Нагноение раны отмечено у 7, перитонит – у 3, эвентрация – у 4, панкреонекроз – у 3, тромбоэмболия легочной артерии – у 2, сердечно-сосудистая недостаточность – у 4, печеночно-почечная недостаточность – у 4, сепсис – у 2 пациентов. Умерли 15 (6,5%) больных. Причинами смерти явились: перитонит – у 3, печеночно-почечная недостаточность – у 3, инфаркт миокарда – у 2, острое нарушение мозгового кровообращения – у 2, тромбоэмболия легочной артерии – у 1, полиорганная недостаточность – у 4 больных.

Профилактика осложнений и их лечение

У больных с крайне высоким риском необходимо применять двухэтапное лечение: 1) дренирование желчного пузыря под ультразвуковым наведением, лапароскопически или через минидоступ, 2) после стабилизации состояния, через 2–4 нед, выполняется холецистэктомия лапароскопически, через минидоступ или традиционным способом. Такое этапное лечение, проведенное у 75 (33%) пациентов, позволило уменьшить количество послеоперационных осложнений в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Для снижения риска ингаляционного наркоза у больных данной группы целесообразно проводить спинальную или эпидуральную анестезию. Этот вид обезболивания применен у 166 (73%) из 228 больных старческого возраста с острым холециститом, что позволило свести на нет послеоперационные легочные, кардиальные и мозговые

осложнения, связанные с проведением анестезии.

Профилактику тромботических и тромбоэмболических осложнений проводили у всех больных, для чего выполняли:

- тщательное дооперационное изучение гемокоагуляции;
- обследование состояния венозной системы нижней полой вены (ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование);
- назначение реологической внутривенной инфузионной терапии до операции (реополиглюкин – 400 мл, трентал – 5 мл, курантил – 2–4 мл);
- обязательное тугое эластичное бинтование нижних конечностей от пальцев до паховых складок за сутки до операции и в течение 30 сут после операции;
- продолжение инфузионной терапии после операции в течение 3–5 сут, назначение через 4–6 ч после операции больным низкомолекулярных гепаринов: фраксипарин 0,3 мг 2 раза в сутки или клексан 0,4–0,8 мг 1 раз в сутки;
- активизацию больного в постели сразу после операции, вставание и ходьбу со 2-х суток.

При возникновении тромбозов в системе нижней полой вены проводили регулярное (1–2 раза в сутки) динамическое УЗИ венозной системы и при флотации тромба или его быстром росте в проксимальном направлении – перевязку большой подкожной, поверхностной бедренной, наружной подвздошной вены или установку кава-фильтра.

Из 136 больных, которым применяли целенаправленную профилактику, венозный илеофemorальный тромбоз отмечен только у 2 (1,2%) больных. У 1 больного выполнена рентгеноэндоваскулярная имплантация кава-фильтра. Второму больному при окклюзивном тромбозе проводили консервативную терапию в течение 3 мес (в стационаре 30 сут и амбулаторно 2 мес) с хорошим эффектом.

В контрольной группе из 92 больных, которым не проводили полноценной профилактики, тромботи-

ческие осложнения выявлены у 12 (13%) пациентов, при этом тромбоэмболия легочной артерии развилась у 2 (2,1%) больных, со смертельным исходом в 1 случае. Перевязка магистральных вен выполнена у 5 человек.

При выраженном эндотоксикозе у больных пожилого и старческого возраста с перитонитом у 16 (6,7%) проведены плазмаферез и гемофильтрация.

Снижение иммунореактивности, которое потребовало до- и послеоперационной коррекции, отмечено у 70% больных. Иммунокоррекцию проводили путем введения в течение 5 сут Т-активина, имунофана, полиоксидония, иммуноглобулинов и переливания нативной плазмы.

Для профилактики послеоперационного панкреатита всегда назначали октреотид, сандостатин или даларгин, начиная интраоперационно и в течение 3 сут после операции.

Профилактику острых эрозий и язв проводили путем назначения Н₂-блокаторов (Квамател) с момента поступления и в течение 5–7 сут после операции.

Литература

1. Гальперин ЭИ, Ветшев ПС. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар, 2009.
2. Алиев СА. Хирургия. 1998; 4: 25–9.
3. Брискин БС, Ломидзе ОВ. Клинический геронтолог. 2008; 4: 30–3.
4. Ермолов АС, Шулутоко АМ, Прудков МИ и др. Хирургия. 1998; 2: 11–3.
5. Рыбачков ВВ, Кабанов ЕН, Лимина МИ. Клинический геронтолог. 2008; 4: 57–61.
6. Чернов ВН, Суздальцев ИВ, Кубанов СИ и др. Клинический геронтолог. 2008; 4: 26–9.
7. Чумаков АА, Козлов СВ, Плотта АВ и др. Клинический геронтолог. 2008; 4: 67–70.
8. Луценко СМ, Милица НН. Клинический хирург. 1984; 4: 14–8.
9. Привалов ВА, Шрамченко ВА, Губницкий АИ. Хирургия. 1998; 7: 28–30.
10. Коркушко ОВ, Асанов ЭО, Писарук АВ и др. Кровообращение и гемостаз. 2007; 2: 15–9.
11. Лазебник ЛБ, Конев ЮВ, Кузнецов ОО. В кн.: Практическая гериатрия. М., 2002; 68–88.
12. Косаченко ВМ. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2006.
13. Федоровский НМ. Клинический геронтолог. 2003; 2: 36–40.

— * —

Интраабдоминальная гипертензия в хирургической практике

В.М.Тимербулатов, Р.Р.Фаязов, Ш.В.Тимербулатов, Э.И.Муслухова, Р.Н.Гареев,
Р.М.Сахаутдинов, А.У.Султанбаев

Кафедра хирургии с курсом эндоскопии Института последипломного образования
Башкирского государственного медицинского университета Росздрава, Уфа

Введение

В последнее время в медицинской литературе все чаще встречаются публикации, посвященные вопросам диагностики и лечения интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) и синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) [1–7]. По их данным, клиническая диагностика СИАГ достаточно сложная и субъективная: данный синдром можно заподозрить при резком увеличении объема живота с последующим развитием полиорганной недостаточности (дыхательной, печеночно-почечной, сердечно-сосудистой, а также энцефалопатии) [8, 9]. Окончательный диагноз устанавливают после измерения интраабдоминального давления (ИАД) [10]. ИАД определяется как установившееся давление, заключенное в брюшной полости [11]. В настоящее время измерение и интерпретацию его показателей при ведении больных хирургического профиля выполняют в единичных клиниках страны, о чем свидетельствуют публикации по данной теме [1, 2, 8]. Практические хирурги недостаточно осведомлены о проблеме ИАГ и роли ИАД у хирургических больных. В клинической практике ИАД измеряется крайне редко и, следовательно, не предпринимаются попытки коррекции ИАГ [8]. В настоящее время нет единых тактических подходов в диагностике и лечении данного состояния.

Учитывая актуальность проблемы, нами выполнено исследование, в котором изучена возможность улучшения показателей лечения больных с острыми абдоминальными состояниями путем ранней диагностики ИАГ, ее коррекции в до-, интра- и послеоперационном периодах.

Материалы и методы

В исследование вошли 348 больных с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложненными ИАГ. Данные больные госпитализированы в экстренном порядке в отделения абдоминальной хирургии, общей хирургии и колопроктоло-

гии больницы скорой медицинской помощи г. Уфы в период с 2003 по 2009 г. Среди пациентов было 139 (40%) мужчин, 209 (60%) женщин, причем более 60% больных были старше 60 лет. По причине развития ИАГ пациенты распределились следующим образом: острая обтурационная толстокишечная непроходимость – 89 (25,6%) больных, острая спаечная кишечная непроходимость – 42 (12,1%), осложнения гастродуоденальных язв – 54 (15,5%), перитонит – 42 (12,1%), травмы органов брюшной полости – 45 (12,9%), острое нарушение мезентериального кровообращения – 31 (8,9%), другие заболевания – 45 (12,9%). Исследование показателей ИАД проводилось при поступлении в приемном отделении, после операции в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а у 126 (36,2%) больных – интраоперационно.

Как наиболее точный и достоверный способ диагностики ИАГ нами использовалось измерение уровня давления в мочевом пузыре. По данным литературы, этот метод считается «золотым стандартом» измерения ИАД [12–14].

При трудностях катетеризации и травмах мочевого пузыря, аденоме предстательной железы и нарушениях целостности тазового кольца давление измеряли в прямой кишке или в желудке. Измерения проводили от 2 до 8 раз в сутки в зависимости от тяжести состояния больных и динамики ИАД.

Первичное измерение выполняли манометром для измерения ИАД собственной конструкции в силу его портативности, удобства в использовании и независимости от внешних источников электрического питания. Данный манометр состоит из градуированной трубки, шприца и трехходового крана. Мониторинг ИАД в послеоперационном периоде проводили инвазивным измерителем низких давлений ИиНД 500/75 «Тритон» отечественного производства и закрытой системой для измерения давления в брюшной полости фирмы «Spiegelberg» (Германия), датчик которого в

ряде случаев интраоперационно устанавливали в брюшную полость через дренажную трубку.

Вместе с тем оценивали показатели деятельности сердечно-сосудистой системы, параметров дыхания, гомеостаза, диуреза. Общность патологических механизмов, развивающихся при ИАГ, определяла сходство подходов к коррекции возможных нарушений со стороны дыхания и кровообращения.

Все больные были прооперированы. Оперативные вмешательства выполнялись под интубационным наркозом с использованием миорелаксантов. С целью декомпрессии верхних отделов желудочно-кишечного тракта всем больным до операции устанавливали назогастральный зонд. Лапароскопические оперативные вмешательства выполняли, если ИАД не превышало 15 мм рт. ст., ввиду того что карбоксиперитонеум усиливает выраженность ИАГ и тканевой гипоксии.

При острой обтурационной толстокишечной непроходимости 12 больным выполнена обструктивная резекция толстой кишки, у 35 больных оперативное вмешательство завершено выведением двустольной колостомы, у 42 наложен первичный межкишечный анастомоз после проведения открытой декомпрессии толстой кишки. С целью уточнения распространенности опухолевого процесса 16 больным выполнена диагностическая лапароскопия.

Действенными методами хирургической коррекции ИАГ у больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью явились: в дооперационном периоде эндоскопическая «туннелизация» обтурирующей просвет опухоли посредством лазерной коагуляции (у 8 больных); лапаротомия и зондовая декомпрессия толстой кишки, основанная на ирригации толстой кишки физиологическим раствором с сорбентом с последующей активной аспирацией ее содержимого (у 74 больных).

При спаечной кишечной непроходимости у 33 больных выполнен лапароскопический адгезиолизис, в

5 случаях – через лапаротомный доступ, у 4 выполнена резекция тонкой кишки с адгезиолизисом через лапаротомный доступ.

При перфоративных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки у 41 больного ушивание перфорационного отверстия выполнено через лапароскопический доступ, у 6 – через мини-лапаротомный, у 7 – через лапаротомный.

При острых нарушениях мезентериального кровообращения 12 больным оперативное вмешательство выполнено через лапаротомный доступ, 19 – диагностическая лапароскопия с последующей конверсией в лапаротомию, у 18 больных – резекция кишки.

Все оперативные вмешательства, выполненные через широкий лапаротомный доступ, завершались интубацией кишечника с использованием двухпросветных назогастроинтестинальных и аноректальных зондов.

При разделении больных в зависимости от уровня ИАД использовали классификацию ИАГ, предложенную D.Meldrum и соавт. [15], предусматривающую четыре степени повышения ИАД: I степень – 10–15 мм рт. ст., II – 16–25 мм рт. ст., III – 26–35 мм рт. ст., VI – более 35 мм рт. ст.

Результаты и обсуждения

Результаты первичной оценки уровня ИАД у больных, поступивших в приемное отделение клиники, оказались следующими.

У 194 (55,8%) больных уровень ИАД находился в пределах 10–15 мм рт. ст., что соответствовало I степени ИАГ, у 115 (33%) – в пределах 16–25 мм рт. ст. – II степени гипертензии. У 30 (8,6%) больных уровень ИАД соответствовал III степени (26–35 мм рт. ст.), а у 9 (2,6%) – IV степени ИАГ (более 35 мм рт. ст.), т.е. СИАГ, соответствующий III и IV степени гипертензии, имел место в 11,2% наблюдений.

Последующее мониторирование ИАД позволило оценить его динамику в послеоперационном периоде, судить о его тяжести в сопоставлении с другими общеклиническими, функциональными, лабораторными и другими параметрами (шкала Глазго, оценка по критериям АРАСНЕ, прогноз по методике искусственных нейронных сетей и др.).

У 303 (87,1%) больных в раннем послеоперационном периоде в течение 5 сут отмечали постепенное снижение ИАД в среднем на 4–5 мм рт. ст. за сутки. Такую динамику в послеоперационном периоде следует

считать прогностически благоприятной: она свидетельствует об эффективности проводимой интенсивной терапии и, как правило, об отсутствии послеоперационных осложнений или купировании дооперационного осложнения или основного заболевания. У 45 (12,9%) больных отмечалась регрессия ИАД. При этом 39 (11,2%) больным с ИАГ выполнена релапаротомия в связи с развитием внутрибрюшных осложнений – перитонита, несостоятельности швов анастомозов, ранней спаечной кишечной непроходимости. При этом релапаротомия, помимо устранения причин осложнения, выполняла роль декомпрессии брюшной полости. Возможно, благодаря своевременно проведенной декомпрессии брюшной полости 312 (89,7%) больных выписаны с благоприятным исходом. У 36 (10,3%) пациентов все проведенные мероприятия, включая декомпрессивную лапаротомию и полный объем интенсивной терапии, не позволили избежать летального исхода. Необходимо отметить, что в последней группе больных в ряде случаев дежурный персонал недооценивал состояние пациентов и показатели ИАД, в связи с чем лапаротомия выполнялась с опозданием.

Следует подчеркнуть, что в ряде случаев увеличение ИАД в послеоперационном периоде явилось признаком неблагополучия в брюшной полости. Так, у 27 (7,8%) больных с положительной динамикой после выполненного оперативного вмешательства повторное повышение ИАД на 4–5-е сутки явилось индикатором ранних послеоперационных осложнений, требующих выполнения повторных оперативных вмешательств. Отмечено также, что летальный исход наступал при быстром увеличении ИАД (скорость 2–3 мм рт. ст./ч) в течение ближайших 7–8 ч.

При I и II степени ИАГ в послеоперационном периоде проводили консервативное лечение, включающее активную аспирацию из кишечных зондов, как правило, парентеральную интенсивную терапию, эпидуральную блокаду. Данный объем неотложной помощи позволял купировать гипертензию в указанных стадиях, не допуская ее прогрессирования.

При III и IV степени ИАГ наряду с указанными мероприятиями по жизненным показаниям выполняли декомпрессивную лапаротомию, а в послеоперационном периоде проводили дополнительно миоплегию

(введение миорелаксантов) на фоне искусственной вентиляции легких с целью увеличения COMPLAINTS брюшной полости.

При I и II степени ИАГ летальный исход имел место в 11 случаях, при III степени – у 9 больных. При IV степени (9 больных) благоприятных исходов не было. Таким образом, при III–IV степени ИАГ, т.е. в условиях развившегося компартмент-синдрома, или СИАГ, летальность составила 46,2%.

Мониторирование ИАД в послеоперационном периоде показало, что динамика его показателей зависит от исходного давления. Чем выше давление, тем медленнее его снижение, что связано с присоединением реперфузионного и дистресс-синдромов. Поэтому необходимо учитывать, что, помимо хирургической коррекции, интенсивная посиндромная терапия является также основополагающим элементом успеха лечения синдрома абдоминальной компрессии.

Выводы

1. Мониторирование ИАД позволяет объективно судить о течении послеоперационного периода.
2. Постепенное снижение ИАД в среднем на 4–5 мм рт. ст./сут в течение первых 4–5 дней послеоперационного периода является прогностически благоприятным признаком, свидетельствующим об эффективности интенсивной терапии, об отсутствии послеоперационных осложнений и о стабилизации основного патологического процесса.
3. При быстром увеличении ИАД (со скоростью 2–3 мм рт. ст./ч) возникает необходимость в безотлагательной декомпрессии брюшной полости, так как длительность абдоминального компартмент-синдрома на протяжении 7–8 ч является неблагоприятным прогностическим критерием.
4. При I–II степени ИАГ эффективно консервативное лечение, при III–IV степени (СИАГ), как правило, дополнительно требуется выполнение экстренной декомпрессивной лапаротомии.

Литература

1. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Чубченко С.В., Игнатенко О.В. Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние проблемы в 2007 г. *Инф. в хир.* 2007; 5 (3): 20–9.
2. Тимебулатов В.М., Кунафин М.С., Фаязов Р.Р. и др. Современные подходы в решении проблемы компартмент-синдрома в абдоминальной хирургии. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2007; 2 (2): 110–3.

3. Зинец С.И. Прогнозирование, диагностика и минимально инвазивное хирургическое лечение послеоперационных интраабдоминальных осложнений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2007.

4. Калантаров Т.К., Бабаян К.В. Применение декомпрессивной фасциотомии в лечении больных с острой толстокишечной непроходимостью. Вестн. Рос. воен. мед. акад. 2008; 4 (24): 167–8.

5. Богданов А.А. Синдром абдоминального компартмента. Хирург. 2006; 9: 10–3.

6. Губайдуллин Р.Р. Нарушения в системе транспорта кислорода и пути их коррекции у больных с внутрибрюшной гипертензией в периоперационном периоде. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.

7. Роцин Г.Г., Мищенко Д.Л., Шлапак И.П., Пагава А.З. Синдром абдоминальной компрессии: клинико-диагностические аспекты. Укр. журн. экстрем. мед. им. Г.О.Можаяева. 2002; 3 (2): 67–73.

8. Зубрицкий В.Ф., Щелоков А.Л., Крюков А.А., Забелин М.В. Диагностическая значимость мониторинга внутрибрюшного давления в выборе лечебной тактики у больных перитонитом. Инф. в хирур. 2007; 3: 52–4.

9. Grubben AC, van Baardwijk AA, Broering DC, Hoofwijk AG. Pathophysiology and clinical significance of the abdominal compartment syndrome. Zentralbl Chir 2001; 126 (8): 605–9.

10. Kirkpatrick AW, Brenneman FD, McLean RF et al. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? Can J Surg 2000; 43 (3): 207–11.

11. Cheatham ML, Ivatury RR, Malbrain ML, Sugrue M. Options and challenges for the future. Abdominal Compartment Syndrome. R Ivatury, M Cheatham, M Malbrain, M Sugrue (eds). Georgetown, 2006: 295–300.

12. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. Intensive Care Med 2004; 30: 357–71.

13. Ertel W, Trentz O. The abdominal compartment syndrome. Der Unfallchirurg 2001; 104 (7): 560–8.

14. Gallagher JJ. Description of the procedure for monitoring intra-abdominal pressure via an indwelling urinary catheter. Crit Care Nurs 2000; 20 (1): 87–91.

15. Meldrum DR, Moore FA, Moore EE et al. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. Am J Surg 1997; 174 (6): 667–73.

Данные мониторинга и антибактериальная терапия инфицированного панкреонекроза

Т.В.Фадеева, М.В.Садах, С.А.Верещагина, Е.Г.Григорьев

Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии

Восточно-Сибирского научного центра РАМН;

ГОУ ВПО Росздрава Иркутский государственный медицинский университет;

ГУЗ Иркутская областная клиническая больница

Резюме

Проведен сравнительный анализ результатов микробиологических исследований у 90 больных с инфицированным панкреонекрозом за период с 2006 по 2008 г. и уровня антибиотикорезистентности микробных возбудителей к современным антимикробным химиопрепаратам, применяемым у данной категории больных.

Микробный пейзаж панкреатических гнойников в 43,7% наблюдений представлен ассоциациями микроорганизмов, а в 16,7% отмечено их изменение в течение заболевания. Препаратами выбора являются карбапенемы и цефалоспорины III–IV поколения в сочетании с антианаэробными и противогрибковыми препаратами.

Ключевые слова: инфицированный панкреонекроз, госпитальная микрофлора, антимикробная химиотерапия.

Введение

Среди висцеральных гнойных процессов особое место в связи с тяжестью заболевания (40–70%) и стабильно высокой частотой летальных исходов (19–80%) занимают инфекционные осложнения панкреонекроза, тяжесть которых имеет прямую зависимость от рас-

пространенности некротического процесса по паренхиме поджелудочной железы, девитализации висцеральных тканевых структур – наиболее благоприятного локуса для вегетации инфекта [1–3].

Согласно современным представлениям, основным источником инфицирования, развития бактериального воспаления в поджелудочной железе являются микроорганизмы, колонизирующие желудочно-кишечный тракт. Возможна активация и латентно существующей в тканях поджелудочной железы условно-патогенной микрофлоры [2, 4].

В связи с активизацией хирургической тактики, многократными программными вмешательствами, чрескожными пункциями важную роль также играют нозокомиальные возбудители, высокорезистентные к современным антимикробным препаратам [1, 3, 5].

Неблагоприятная эволюция заболевания и отсутствие эффективных способов профилактики инфекционных осложнений острых панкреатитов объясняют внимание к этой проблеме. Очевидно, что и проблема рационального применения антибиотиков в последние годы приобретает все большую значимость.

Основой выбора антибактериальных препаратов являются данные микробиологических исследований. Однако спектр этиологических агентов и их антибиотикорезистентность, как правило, устанавливаются в период с 2–3-х суток и более от начала интенсивной терапии, что нередко теряет практический смысл. В этой связи общепризнанным является использование эмпирического подхода, который предполагает назначение антибиотиков еще до микробиологического подтверждения инфекционного процесса. Это требует постоянного мониторинга доминирующей микрофлоры и ее чувствительности к наиболее распространенным химиопрепаратам, что позволяет своевременно скорректировать тактику этиотропной антибактериальной терапии. При этом необходимо иметь региональные данные этиологической значимости и уровня антибиотикорезистентности ведущих возбудителей к современным антимикробным препаратам.

Цель работы – на основании результатов ретроспективного исследования проанализировать этиологическую структуру возбудителей, оценить их антибиотикорезистентность и обосновать рациональный выбор препаратов для проведения

эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии при инфицированном панкреонекрозе.

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ микробного пейзажа отделяемого дренажей, раны, содержимого брюшной полости, секционного материала и выявлен уровень антибиотикорезистентности ведущих возбудителей к современным антимикробным препаратам у больных с инфицированным панкреонекрозом за период с 2006 по 2008 г.

Всего обследованы 90 пациентов [62 (68,9%) мужчины и 28 (31,1%) женщин] в возрасте от 21 до 79 лет (средний возраст $44,7 \pm 1,4$ года; $p < 0,05$). Выполнено 273 бактериологических исследования клинического материала, проанализировано 384 микробных штамма.

Комплекс бактериологических исследований предусматривал в первую очередь посевы материала на твердые и селективные питательные среды с целью получения чистой культуры и количественного определения микроорганизмов. Критерием этиологической значимости возбудителей, выделенных из разных биологических материалов, считали 10^5 КОЕ/мл и более.

Предпочтение отдавали твердым питательным средам, важнейшими из которых являются 5% кровяной агар, молочно-желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро. Выделение анаэробных микроорганизмов осуществляли на анаэробном кровяном агаре, к основе которого добавляли 5% раствор гемолизированной крови, витамин К из расчета 10 мкг/мл и гемин 5 мкг/мл,

а также на Schaedler-arape («Becton Dickinson», США) в анаэробных камерах «Gas Pak» («Becton Dickinson Microbiology Systems», США).

Одновременно проводили первичную микробиологическую оценку интенсивности обсеменения биологических субстратов, соотношения грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и их морфологических форм, выраженности фагоцитоза – микроскопию с окраской по Граму.

Верификацию микроорганизмов и их чувствительность к различным антибактериальным препаратам (метод серийных разведений в бульоне) осуществляли на 96-луночных планшетах с помощью автоматизированных бактериологических анализаторов «Autosceptor» («Becton Dickinson», США) и «ATB Expression» («Biomérieux», Франция) согласно прилагаемым к ним инструкциям по эксплуатации.

Из микроорганизмов, выделенных при повторном обследовании, в исследование включали только штаммы, отличающиеся по видовой принадлежности или спектру антибиотикорезистентности от штаммов, выделенных при первичном обследовании.

Определяли количественные значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антимикробных средств, выявляли специфические механизмы резистентности, проводили ее экспертную оценку. Качественную интерпретацию МИК и видовую идентификацию контролировали стандартными культурами, полученными из Института им. Л.А.Тарасевича, и международным стандартом NCCLS.

Результаты и обсуждение

Микробиологическая характеристика инфицированного панкреонекроза представлена в таблице.

Результаты бактериологических исследований свидетельствуют о том, что микробный пейзаж панкреатических гнойников в 43,7% наблюдений представлен ассоциациями (2–4) микроорганизмов, а в 16,7% отмечено их изменение в течение заболевания. В 23% (63) случаев посевы оказались без роста.

Установлено, что основными возбудителями панкреатической инфекции являются грамотрицательные микроорганизмы. В общей структуре выделенных возбудителей их удельный вес составил 65,7%.

Анализ видового состава показал, что ведущая роль принадлежит *E. coli* (16,2%) и особенно группе неферментирующих бактерий (*Ps. aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* – 37,6, 24,7 и 10% соответственно). Грамотрицательная аэробная микрофлора представлена также *Klebsiella pneumoniae* (9,04%), *Serratia marcescens* (6,2%), *Citrobacter freundii* (4,3%), *Proteus spp.* (3,8%), *Enterobacter spp.* (1,9%), *Smaltophilia* (1,43%).

Среди грамположительной микрофлоры основным источником инфицирования, развития воспаления в поджелудочной железе являлись *S. aureus* (17,14%, причем 9,8% из них – оксациллин-резистентные) и *E. faecium* (19,04%). Далее следовали *S. epidermidis* (4,76%), *E. faecalis* (4,76%), *S. haemolyticus* (1,9%). В 10% случаев в очаге гнойного воспаления определена микотическая инфекция.

Результаты наших исследований подтвердили, что одним из основных возбудителей панкреатического инфицирования является микрофлора желудочно-кишечного тракта в условиях его пареза и утраты барьерной функции в результате тяжелого нарушения микробной эндоекологии толстой кишки, трансэпителиальной миграции бактерий. Выделенные в процессе лечения (повторных хирургических вмешательств, чрескожных пункций) полирезистентные госпитальные штаммы *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter spp.*, *MRSA*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* свидетельствуют о нозокомиальном характере инфицирования панкреатических некрозов.

В связи с этим при гнойных осложнениях у больных, перенесших ранние операции по поводу острого панкреатита, необходимо еже-

Характеристика микрофлоры при инфицированном панкреонекрозе (n=273)

Вид микроорганизмов	Частота встречаемости	
	n	%
<i>E. coli</i>	34	16,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	9,04
<i>Enterobacter spp.</i>	4	1,9
<i>Citrobacter freundii</i>	9	4,3
<i>Serratia marcescens</i>	13	6,2
<i>Proteus spp.</i>	8	3,8
<i>P. aeruginosa</i>	79	37,6
<i>Pseudomonas spp.</i>	52	24,7
<i>Acinetobacter spp.</i>	21	10
<i>S. maltophilia</i>	3	1,43
<i>S. aureus</i>	36	17,14
<i>S. epidermidis</i>	10	4,76
<i>S. haemolyticus</i>	4	1,9
<i>E. faecalis</i>	10	4,76
<i>E. faecium</i>	40	19,04
<i>Candida spp.</i>	21	10
Грамположительная палочка	4	1,9
<i>Bacteroides spp.</i>	17	8,09
Всего...	384	

дневное бактериологическое исследование содержимого, поступающего по дренажам из полости живота [4].

Динамическое исследование высеваемости аэробной микрофлоры в течение последних трех лет показало, что произошло снижение этиологической значимости *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus*, в то же время значительно возросла роль госпитального штамма *Serratia marcescens*, а также псевдомонадной инфекции. Роль *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Candida albicans* как фактора риска развития панкреатической инфекции практически не изменилась (рис. 1).

Анализ воздействия разных групп антибактериальных препаратов на возбудителей инфекционного процесса в динамике выявил их множественную резистентность к современным антимикробным агентам (рис. 2).

При выборе антибактериальных препаратов необходимо учитывать их адекватную пенетрирующую способность в ткани поджелудочной железы и очаги некротического поражения, эффективность в отношении большинства возбудителей панкреатогенной инфекции [1]. В соответствии с этими требованиями препаратами выбора при инфицированном панкреонекрозе принято считать цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы, уреидопенициллины,

карбоксипенициллины, а в качестве антианаэробного препарата – метронидазол [5–10].

Результаты мониторинговых исследований свидетельствуют о высокой резистентности грамотрицательной микрофлоры к III поколе-

нию цефалоспоринов (рис. 3). Так, резистентность *E. coli* за период 2006–2008 гг. увеличилась с 74 до 89%, *Klebsiella pneumoniae* – с 79 до 91%. За анализируемый период возросла доля *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*, устойчивых к цефалос-

Рис. 1. Основные возбудители инфицированного панкреонекроза в динамике (2006–2008 гг.).

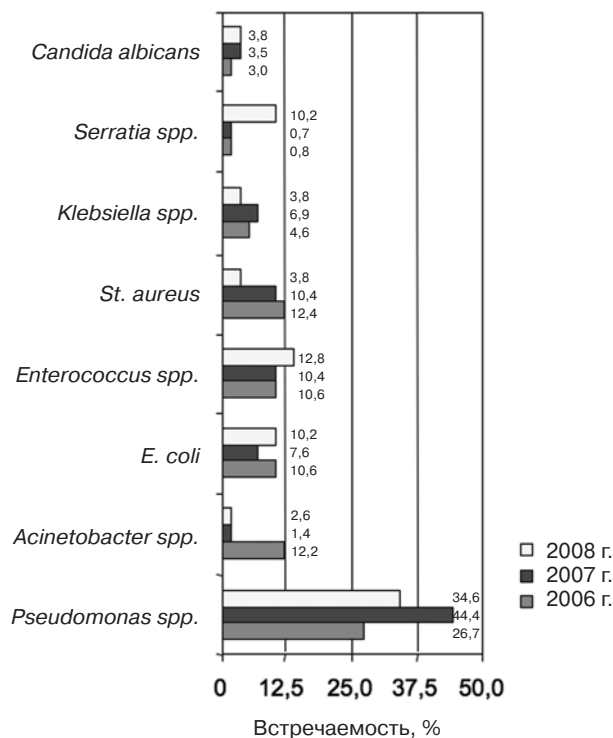
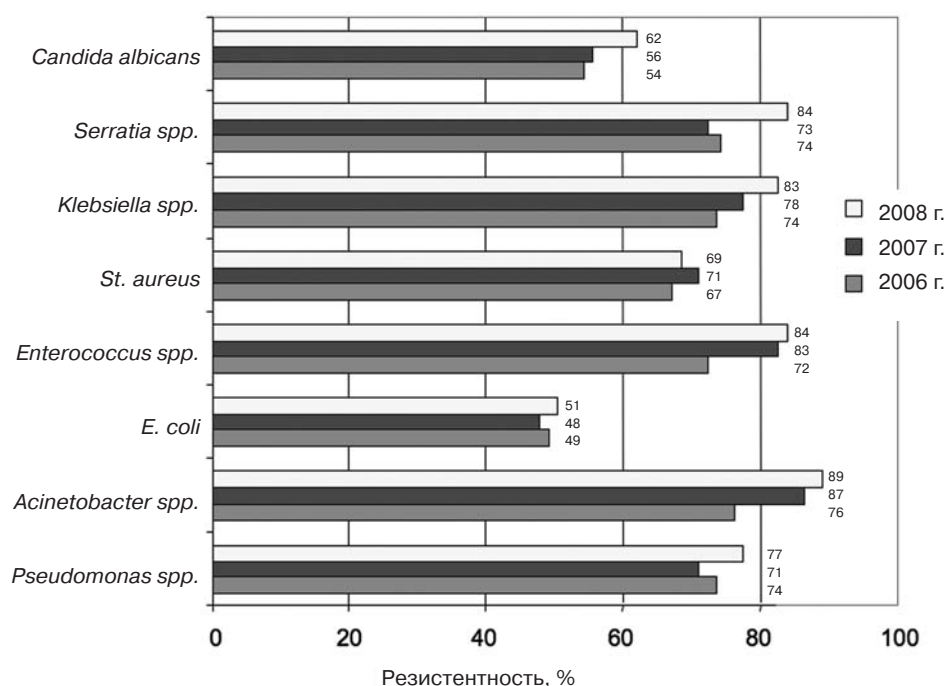


Рис. 2. Полирезистентность основных возбудителей инфицированного панкреонекроза в динамике (2006–2008 гг.; $p \leq 0,05$).



поринам III поколения (с 86 до 93%). Более эффективным, чем цефотаксим и цефтриаксон, при развитии псевдомонадной инфекции в панкреатической ткани считается цефтазидим. Согласно нашим данным, на протяжении последних 3 лет к цефтазидиму также сохраняется довольно высокая резистентность (73–87%).

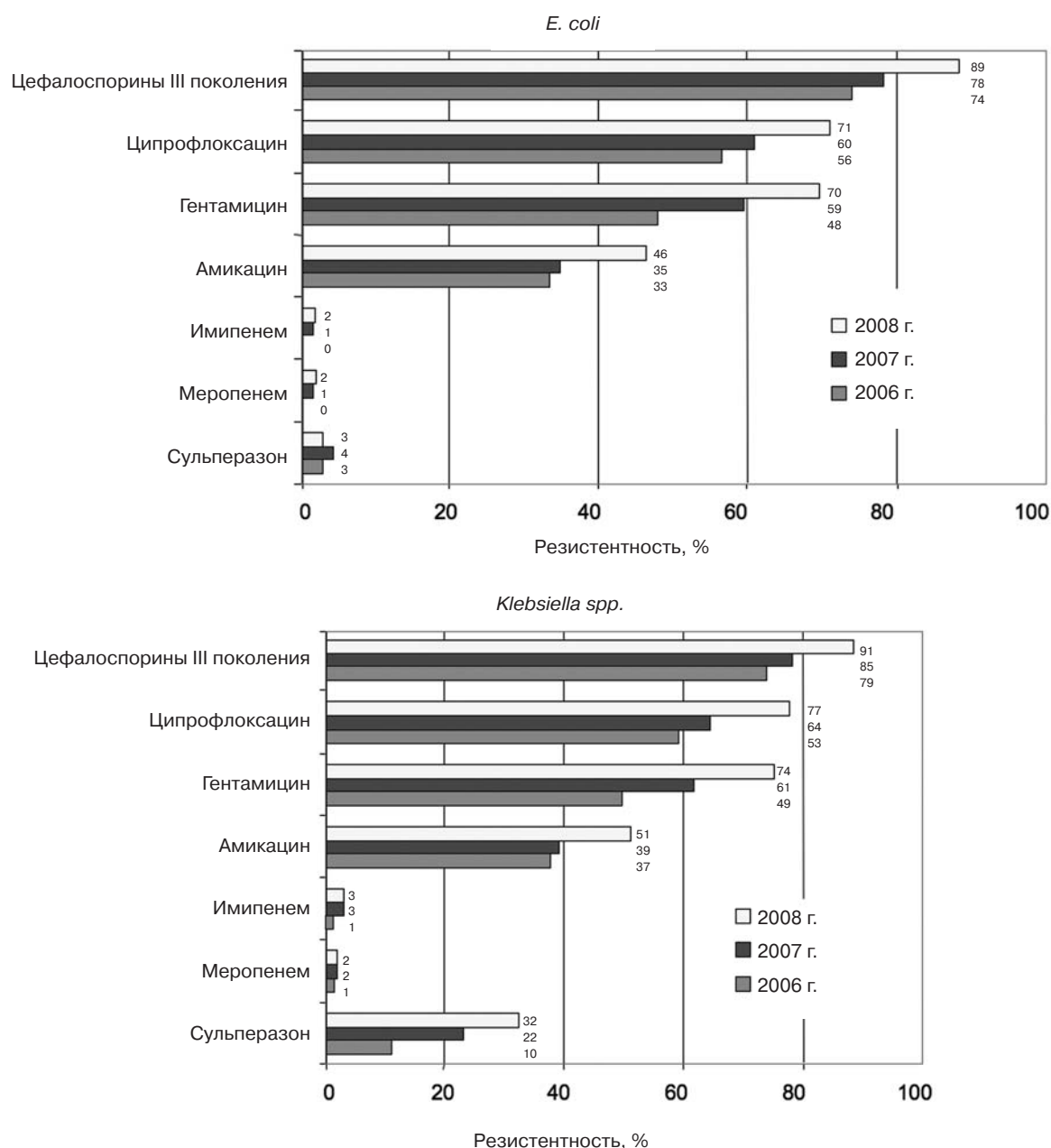
Эффективным антибактериальным препаратом при лечении панкреатогенной инфекции является сульперазон (цефоперазон/сульбактам). Результаты исследований свидетельствуют о том, что на протяже-

нии 3 лет наиболее высокая активность сульперазона выявлена только в отношении *E. coli*: к нему чувствительно 96–97% выделенных штаммов. Активность сульперазона в отношении других ведущих возбудителей значительно снизилась: резистентность *Klebsiella spp.* увеличилась с 10 до 32%, *Acinetobacter spp.* – с 7 до 17%, *Pseudomonas spp.* – с 10 до 20%. Резистентность к цефалоспину IV поколения цефепиму представителей семейства *Enterobacteriaceae* в 2006 г. составила 51%, в 2007 г. – 73%, в 2008 г. она достигла 80%. Наиболее резистентными к цефепи-

му оказались неферментирующие грамотрицательные бактерии – НГОВ (*Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*). Их устойчивость в течение анализируемого периода варьировала в пределах 68–83%. Резистентность псевдомонад к защищенным уреидопенициллинам (пиперациллин/тазобактам) составила 96–98%, карбоксипенициллинам (тикарциллин/клавуланат) – 92–95%, амоксилаву (амоксициллин/клавуланат) энтеробактерий – 97–99%, НГОВ – 81–99%.

Одно из ведущих мест среди антимикробных средств для лечения

Рис. 3. Полирезистентность к антибиотикам основных представителей грамотрицательной микрофлоры при инфицированном панкреонекрозе в динамике ($p \leq 0,05$).



различных гнойно-воспалительных процессов занимают фторхинолоны. Широким спектром действия обладает цiproфлоксацин. Однако если среди выделенных нами микроорганизмов резистентность к цiproфлоксацину в 2006 г. составила 56%, то в 2008 г. она увеличилась до 77%. К левофлоксацину резистентно 46–50% энтеробактерий. Недостаточна активность фторхинолонов и в отношении грамполо-

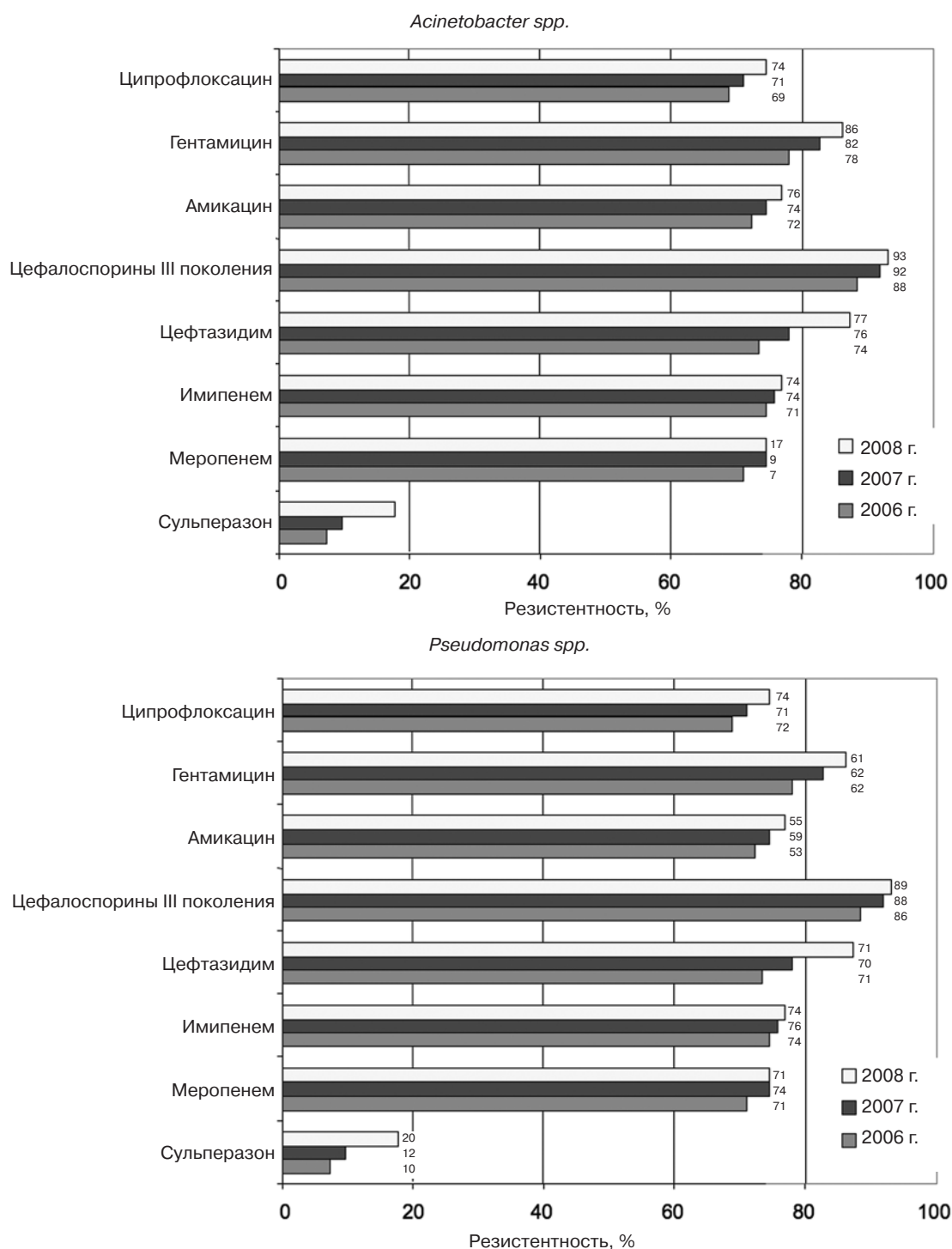
жительной микрофлоры: цiproфлоксацина (56–97%), норфлоксацина (55–82%), левофлоксацина (63–75%).

В настоящее время даже к карбапенемам, имеющим широкий спектр антибактериальной активности, наблюдается неуклонное снижение чувствительности практически всех клинически значимых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, но в

большей степени НГОБ. По нашим данным, численность устойчивых к имипенему *P. aeruginosa* возросла до 74–76%, к меропенему – до 71–74%. Среди выявленных *Acinetobacter spp.* устойчивость к имипенему в 2006–2008 гг. составила 74–77%, к меропенему – 71–74% соответственно.

В процессе мониторингового исследования антибиотикорезистентности грамположительной микро-

Продолжение рис. 3. Полирезистентность к антибиотикам основных представителей грамотрицательной микрофлоры при инфицированном панкреонекрозе в динамике ($p \leq 0,05$).

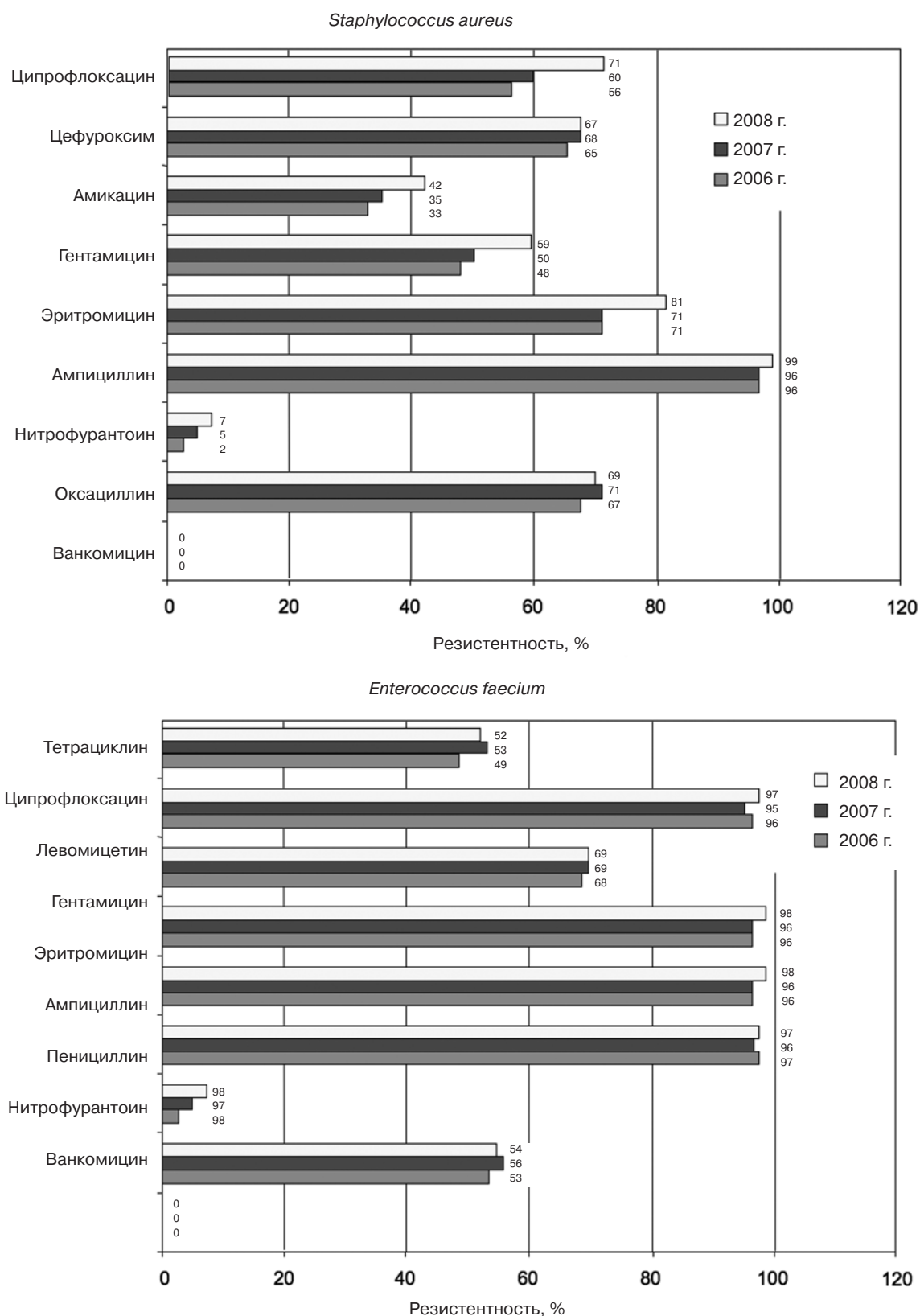


флоры нами выявлены 93–95% штаммов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих β -лактамазы, в результате чего они абсолютно устойчивы к антибиотикам пенициллинового ряда (рис. 4). Существенной

оказалась возросшая резистентность к оксацилину (67–71%), которая рассматривалась как маркер резистентности ко всему классу β -лактамных антибиотиков и признак госпитальности исследуемых

штаммов. Активность других антибиотиков в отношении исследуемых штаммов вариабельна: характерен высокий уровень устойчивости к цефалоспорином (65–68%), ампициллину (96–99%), амоксикла-

Рис. 4. Полирезистентность к антибиотикам основных представителей грамположительной микрофлоры при инфицированном панкреонекрозе в динамике ($p \leq 0,05$).



ву (97–99%) эритромицину (71–81%). Выделенные штаммы *Staphylococcus aureus* проявили максимальную чувствительность к нитрофурантоину. Однако если в 2006 г. резистентными к нему были 2% штаммов, то в 2008 г. резистентность составила 7%. В течение анализируемого периода стафилококки проявили 100% чувствительность к фузидиевой кислоте.

Энтерококки являются частью нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. В последние годы отмечается повышение частоты нозокомиального носительства этого микроорганизма, связанное, по-видимому, с большей его резистентностью ко многим антибактериальным препаратам (49–98%). У всех штаммов *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* не выявлено резистентности к ванкомицину, имипенему, сульперазону (см. рис. 4).

Известно, что антибиотики группы аминогликозидов обладают минимальной проникающей способностью в ткани поджелудочной железы. Неуклонное повышение резистентности выделенной нами грамотрицательной (с 33% в 2006 г. до 86% в 2008 г.) и грамположительной (с 35 до 59% соответственно) микрофлоры в очередной раз подтверждает концепцию о нецелесообразности назначения аминогликозидов при инфицированном панкреонекрозе.

В целях снижения риска развития грибковой суперинфекции в схему

лечения инфицированного панкреонекроза необходимо включать антимикотические средства системного действия. За анализируемый период резистентность *Candida spp.* к противогрибковым препаратам увеличилась с 54 до 62% (см. рис. 2), препаратом выбора может быть лишь флуконазол.

Заключение

Ключевой задачей хирургического лечения гнойных осложнений острого панкреатита является радикальное удаление девитализированных и инфицированных тканей с обязательным бактериологическим исследованием гнойно-некротического субстрата.

Результаты проведенного нами 3-летнего микробиологического мониторинга подтвердили ведущее значение в развитии инфицированного панкреонекроза грамотрицательных микроорганизмов, энтерококков и стафилококков, высокорезистентных к современным антимикробным препаратам. Особенно обращает на себя внимание тенденция к росту удельного веса госпитальных штаммов псевдомонадной инфекции, что является крайне неблагоприятным фактом. Согласно проведенной нами экспертной оценке антибиотикорезистентности верифицированной микрофлоры, препаратами выбора являются карбапенемы (имипенем, меропенем), ванкомицин, сульперазон с обязательным дополнением флуко-

назола; в случае присоединения стафилококковой инфекции – нитрофурантоин, фузидиевая кислота. Учитывая роль интестиногенной транслокации в развитии инфицированного панкреонекроза, в схему антимикробной терапии целесообразно включать препараты, обладающие антианаэробным эффектом (метронидазол).

Литература

1. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. и др. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. М., 2002.
2. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Инфицированный панкреонекроз. Инф. в хир. 2003; 1 (2): 34–9.
3. Beger NG, Bittner R, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. Gastroenterology 1986; 91 (2): 433–8.
4. Хирургия послеоперационного перитонита. Под ред. Е.Г. Григорьева, А.С. Когана. Иркутск, 1996.
5. Бурневич С.З., Гельфанд Б.Р., Орлов Б.Б. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы. Вестн. хир. 2000; 2: 116–22.
6. Uhl W, Isenmann R, Buchler M. Infections complications pancreatitis: diagnosing, treating, preventing. Newhoriz 1998; 6 (Suppl. 2): 72–9.
7. Ho HS, Freu GF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Arch Surg 1997; 132: 487–93.
8. Delcenserie R, Yzet T, Dicroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. Pancreas 1996; 13 (2): 198–201.
9. Powell JJ, Miles R, Siriwardena AK. Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis. Brit J Surg 1998; 85: 582–7.
10. Sainio V, Kempainen E, Puollakkainen P et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. Lancet 1995; 346 (9): 663–7.

Микробиологическая характеристика пунктатов панкреатогенных жидкостных образований

Д.В.Мизгирев, Б.Л.Дуберман, А.В.Тарабукин, В.Н.Поздеев, Г.И.Пятигорова, Э.В.Недашковский
Северный государственный медицинский университет;
МУЗ «Первая городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Архангельск

Введение

Верификация инфицированности очагов деструкции поджелудочной железы (ПЖ) определяет прогноз и результаты лечения острого панкреатита (ОП) [1]. Один из важнейших принципов всех диагностических и лечебных алгоритмов при его осложнениях – выделение больных с панкреатической инфекцией [2, 3]. Несмотря на все более широкое внедрение в клиническую практику биохимических и иммуноло-

гических методов определения инфицированности очагов деструкции ПЖ, патогномоничных маркеров инфицированности не выявлено, единственным точным средством определения инфицированности является исследование пунктата, полученного при чрескожной диагностической пункции (ЧДП). Выполнение тонкоигльной ЧДП под контролем ультразвукового (УЗИ) или компьютерно-томографического (КТ) исследования с по-

следующим изучением материала признано «золотым стандартом» диагностики инфекционных осложнений ОП [3].

Целью исследования явились оценка частоты инфицированности панкреатогенных жидкостных образований (ЖО), идентификация возбудителей с определением чувствительности к основным группам антибиотиков для оптимизации эмпирической антибиотикотерапии.

Методы

В период с 2003 по 2005 г. проводилось проспективное исследование пунктатов панкреатогенных ЖО. Всего у 113 больных выполнено 154 ЧДП, выборка тотальная.

Показанием к выполнению ЧДП являлось подозрение на ЖО по данным УЗИ и/или КТ, вне зависимости от наличия клинических признаков панкреатической инфекции.

При УЗИ (аппараты ALOKA ECHO CAMERA SSD 630 или Medison SonoAce Pico) или КТ (GENERAL ELECTRIC CYTEC 2000i) определяли проекцию патологического очага на кожу и выбирали наиболее короткий и безопасный путь иглы к этому очагу. Для ЧДП использовали иглы «Westcott» толщиной 20 G (англ. gauge – калибр) и иглы В.Г.Ив-шина толщиной 16 G. Далее пунктировали очаг, для исследования брали необходимое количество материала. КТ-навигацию использовали, если невозможно было выполнить вмешательство по данным УЗИ (парез кишечника, отсутствие ультразвукового «окна»). Под контролем КТ ЧДП выполнена в 28 (18,2%) случаях, при УЗИ – в 126 (81,8%). Точку для ЧДП выбирали индивидуально, в зависимости от локализации и размеров ЖО, взаимоотношения с окружающими органами. У 19 (16,8%) больных ЧДП была произведена через стенки желудка или двенадцатиперстную кишку, у 4 (3,5%) – через паренхиму печени, у 2 (1,8%) – через ткань печени и стен-

Частота выделения микроорганизмов из ЖО

Вид микроорганизмов	%
Грамположительные микроорганизмы	69,2
Энтерококки	29,5
<i>E. faecium</i>	2,6
<i>E. faecalis</i>	17,9
<i>E. casseliflavus</i>	1,3
<i>E. bovis</i>	1,3
<i>E. avium</i>	1,3
<i>Enterococcus spp.</i>	5,1
Стафилококки	25,6
<i>S. aureus</i>	8,9
<i>S. epidermidis</i>	10,3
<i>S. saprophyticus</i>	6,4
Стрептококки	14,1
<i>S. pyogenes</i>	6,4
<i>S. anhaemolyticus</i>	6,4
<i>S. pneumonia</i>	1,3
Грамотрицательные микроорганизмы	56,4
Энтеробактерии	42,3
<i>E. coli</i>	17,9
<i>Serratia spp.</i>	2,6
<i>Citrobacter spp.</i>	1,3
<i>Enterobacter spp.</i>	6,4
<i>Klebsiella spp.</i>	8,9
<i>Hafnia spp.</i>	1,3
<i>Proteus spp.</i>	1,3
<i>Morganella morganii</i>	1,3
<i>Providencia</i>	1,3
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	14,1
<i>Alcaligenes spp.</i>	3,9
<i>Pseudomonas spp.</i>	8,9
<i>Moraxella spp.</i>	1,3
Анаэробы	15,4
<i>Bacteroides spp.</i>	6,4
<i>Peptococcus spp.</i>	3,9
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	5,1
Прочие	2,6
<i>Corynebacterium pseudodiphthericum</i>	1,3
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1,3
Грибы	7,7
В ассоциации	33,3

ки желудка, у 4 (3,5%) больных зафиксировано прохождение иглы через левый плевральный синус.

Микробиологическое исследование материала, полученного при ЧДП, проводили с типированием возбудителя до вида по общепринятым методикам и определением чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом. При выполнении ЧДП и получении материала одноразовым герметично закупоренным шприцем объемом 2–5 мл брали 1–2 мл отделяемого. Материал в течение 1 ч доставляли в бактериологическую лабораторию, где выделяли и типировали возбудителей до вида и определяли чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом. Оценивали чувствительность микрофлоры к следующим антибиотикам: гентамицину, азлоциллину, ванкомицину, клиндамицину, пенициллину, цефотаксиму, ципрофлоксацину, ампициллину, эритромицину, цефуроксиму, оксациллину, цефазолину. При выделении грибковой флоры определяли чувствительность к леворину, нистатину, амфоглюкамину, низоралу, дифлюкану, клотримазолу.

Статистические данные

Результаты исследований сохраняли в виде электронных баз данных в формате «Microsoft Access». Статистическую обработку результатов проводили с использованием прикладной программы «SPSS 11.0.1». Обработка вариационных рядов включала расчет средних величин (M), стандартной ошибки средней, медианы (Md), 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

ЧДП выполнялась в среднем через $9,3 \pm 0,72$ (Md 7; 95% ДИ 7,9–10,7) дня с момента поступления в стационар. Объем полученной жидкости варьировал от 1 до 1200 мл, в среднем составляя $190,7 \pm 22,7$ мл (Md 70 мл; 95% ДИ 145,7–235,7 мл). Получаемый пунктат по органолептическим признакам (цвет, мутность, вязкость, однородность, запах, наличие включений) был отнесен к одной из следующих групп: серозные пунктаты (n=33, 23,8%), бурые пунктаты (n=63, 45,3%), гнойные пунктаты (n=43, 30,9%). При анализе данных микробиологических исследований рост бактерий из пунктатов ЖО зарегистрирован в 78 (58,6%) случаях, в 55 (41,4%) случаях микроорганизмы не выявлены. Монокультура выделена в 52 (66,7%) случаях, ассоциации микроорга-

низмов – у каждого третьего больного. Этиологическая структура выделенных микроорганизмов представлена в таблице.

При определении чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам установлено, что энтерококки обладали наибольшей устойчивостью к оксациллину (92,3%), цефуроксиму (87,5%), цефазолину (80%), гентамицину (60%), цефотаксиму (78,6%), клиндамицину (69,2%). Наиболее чувствительными энтерококки оказались к ванкомицину (92,9% штаммов чувствительны, 7,1% умеренно чувствительны, резистентных штаммов не выявлено), азлоцилли-

ну (69,2% штаммов чувствительны, 7,7% – умеренно чувствительны, 23,1% – резистентны; рис. 1).

Представители семейства *Enterobacteriaceae* были резистентны к клиндамицину в 100% случаев, выявлена высокая устойчивость к эритромицину (94,1%), пенициллину (85,7%), ампициллину (78,6%), цефуроксиму (58,3%; рис. 2).

Обнаружена высокая резистентность грамотрицательных бактерий к гентамицину (40% штаммов устойчивы, 20% – умеренно чувствительны, 40% – чувствительны), азлоциллину (35,7% штаммов устойчивы, 28,6% – умеренно чувствительны, 35,7% – чувствительны).

Рис. 1. Чувствительность энтерококков: 1 – гентамицин; 2 – пенициллин; 3 – ампициллин; 4 – оксациллин; 5 – азлоциллин; 6 – цефазолин; 7 – цефуроксим; 8 – цефотаксим; 9 – ванкомицин; 10 – клиндамицин; 11 – эритромицин; 12 – ципрофлоксацин.

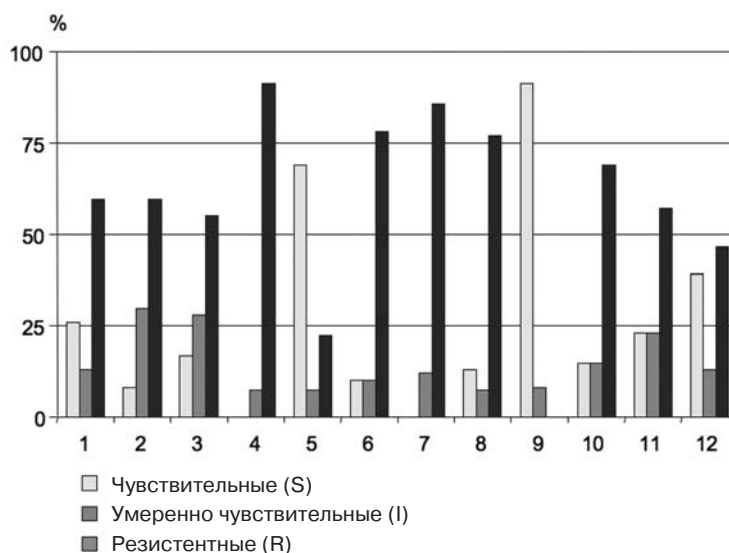
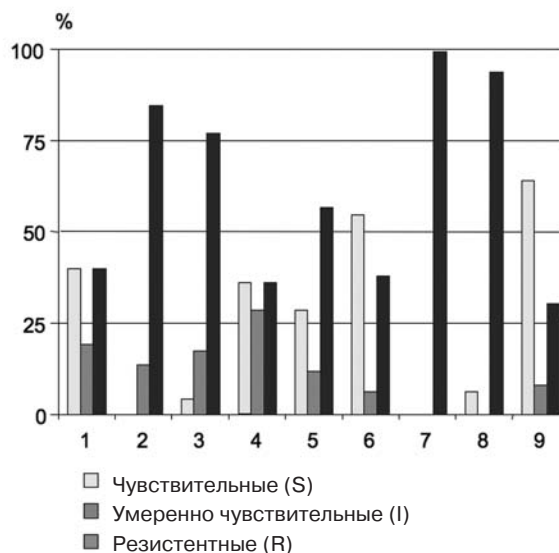


Рис. 2. Чувствительность энтеробактерий: 1 – гентамицин; 2 – пенициллин; 3 – ампициллин; 4 – азлоциллин; 5 – цефуроксим; 6 – цефотаксим; 7 – клиндамицин; 8 – эритромицин; 9 – ципрофлоксацин.



Выделенные энтеробактерии были чувствительны к цефотаксиму (55,6%), 5,6% штаммов были умеренно чувствительны и 38,8% штаммов резистентны к данному антибиотику. К ципрофлоксацину были чувствительны 65% штаммов, 5% – умеренно чувствительны, 30% – резистентны. На рис. 2 представлена чувствительность грамотрицательных бактерий к антибиотикам.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии были устойчивы к пенициллину, ампициллину, цефуроксиму, клиндамицину и эритромицину в 100% случаев. Выявлена их высокая устойчивость к гентамицину и цефотаксиму (80% штаммов резистентны, 20% – умеренно чувстви-

тельны), ципрофлоксацину (80% штаммов резистентны, 20% – чувствительны). К азлоцилину были чувствительны 66,7% штаммов, нечувствительны – 33,4% штаммов. Антибиотикорезистентность неферментирующих грамотрицательных бактерий представлена на рис. 3.

Стафилококки были наиболее чувствительны к цефуроксиму (42,9% штаммов чувствительны, 14,2% – умеренно чувствительны, 42,9% – резистентны), цефтриаксону (60% штаммов чувствительны, 20% – умеренно чувствительны, 20% – резистентны) и цефазолину (75% штаммов чувствительны, 12,5% – умеренно чувствительны, 12,5% – резистентны). Высокая устойчивость от-

мечена в отношении ампициллина (100%), канамицина (85,7%) и гентамицина (83,3%; рис. 4).

Стрептококки были наиболее чувствительны к гентамицину (50% штаммов чувствительны, 16,7% – умеренно чувствительны, 33,3% – резистентны), цефоперазону (42,8% штаммов чувствительны, 14,4% – умеренно чувствительны, 42,8% – резистентны). В то же время устойчивость стрептококков к некоторым антибактериальным препаратам была значительной: так, к цефуроксиму были резистентны 80% штаммов, к канамицину – 71,4%, к цефтриаксону – 57,2%, к цефазолину – 55,6% штаммов. Чувствительность стрептококков к антибактериальным препаратам представлена на рис. 5.

Выделенные грибы в 100% случаев были устойчивы к амфотерицину В и дифлюкану. Наибольшую чувствительность продемонстрировал низорал (66,7% чувствительных штаммов).

При суммировании данных антибиотикограмм без учета видов возбудителей выявлено, что исследуемая микрофлора обладает высокой резистентностью к используемым антибиотикам (рис. 6).

Наиболее высокая чувствительность микрофлоры зарегистрирована к азлоцилину (54,9% штаммов чувствительны, 16,1% – умеренно чувствительны, 29% – резистентны). К ципрофлоксацину были чувствительны – 47,2% штаммов, умеренно чувствительны – 5,6%, резистентны – 47,2%; к цефтриаксону 44,2% штаммов были чувствительны, 7% – умеренно чувствительны, 48,8% – резистентны. Максимальная резистентность микрофлоры выявлена в отношении клиндамицина (83,9%), пенициллина (77,4%), эритромицина (78%), оксациллина (96,7%), канамицина (79,1%). Таким образом, «идеального» для эмпирической антибиотикотерапии препарата среди тех, чувствительность к которым исследовалась, не выявлено. Антибактериальные препараты целесообразно назначать по результатам микробиологического исследования материала, полученного при ЧДП.

Обсуждение

Идентификация инфицирования парапанкреатических участков деструкции и ЖО наряду с визуализацией масштаба и характера поражения ПЖ является важнейшей задачей для успешного ведения больных ОП. Как показали наши исследования, с внедрением в клиническую практику ЧДП под контролем

Рис. 3. Чувствительность неферментирующих грамотрицательных бактерий: 1 – гентамицин; 2 – пенициллин; 3 – ампициллин; 4 – азлоциллин; 5 – цефуроксим; 6 – цефотаксим; 7 – клиндамицин; 8 – эритромицин; 9 – ципрофлоксацин.

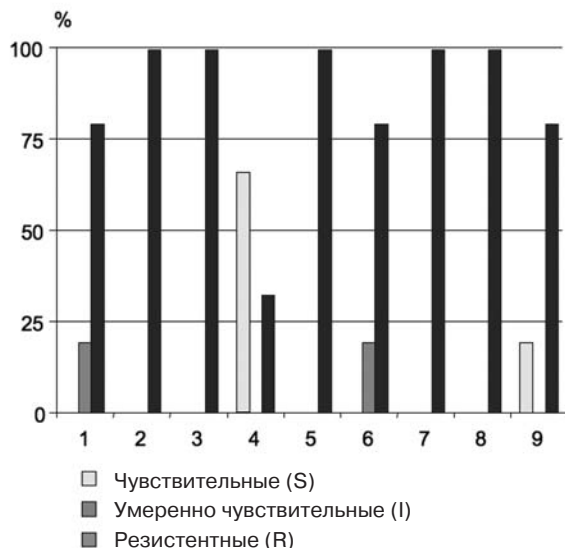
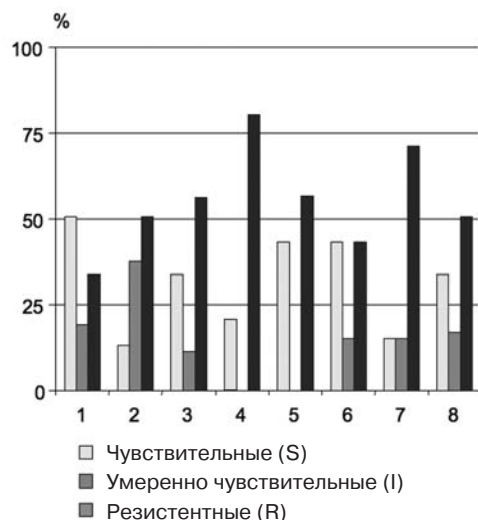


Рис. 4. Чувствительность стафилококков: 1 – гентамицин; 2 – ампициллин; 3 – цефазолин; 4 – цефуроксим; 5 – цефтриаксон; 6 – цефоперазон; 7 – канамицин; 8 – ципрофлоксацин.



УЗИ или КТ своевременная диагностика панкреатической инфекции стала возможной.

По нашим наблюдениям, органолептические свойства пунктата не всегда свидетельствуют о наличии/отсутствии инфекции. По органолептическим свойствам пунктаты были разделены на серозные ($n=33$; 23,8%), бурые ($n=63$; 45,3%) и гнойные ($n=43$; 30,9%). Полученные данные демонстрируют значительную частоту инфицированности бурых (54,2%) и серозных (35,5%) пунктатов. Бурый цвет содержимого ЖО обусловлен геморрагическим компонентом, характерным для протектического типа деструкции тканей.

При микробиологическом исследовании микрофлоры не выявлено в 41,4% пунктатов, 58,6% пунктатов были инфицированы, ассоциации микроорганизмов выделены в 29,5% случаев.

Необходимость получения данных по составу возбудителей инфекции и их антибиотикорезистентности при развитии гнойных осложнений ОП не вызывает сомнений. Микробиологическая структура при исследовании пунктатов была представлена в основном энтерококками, стафилококками, грамотрицательными бактериями. Бактериальный спектр и частота выделения смешанной флоры в нашей работе согласуются с данными литературы. Посевы с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам являются основой выбора рациональной антибактериальной терапии. По нашим данным, более 40% штаммов энтерококков было резистентно к цефалоспорином, гентамицину и ципрофлоксацину. Более высокую чувствительность демонстрировали азлоциллин (23,1% штаммов резистентны, 7,7% – умеренно чувствительны) и ванкомицин (92,9% штаммов чувствительны). Отмечено появление энтерококков с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (7,1%), что свидетельствует о селекции ванкомицинрезистентных энтерококков. В связи с этим с целью сохранения эффективности антибиотиков из группы резерва применять ванкомицин необходимо только после определения чувствительности к препарату.

Полученные нами результаты подтверждают мнение других исследователей, что резистентность грамотрицательной микрофлоры представляет серьезную проблему. Выделенные из пунктатов энтеробактерии показали хорошую чувстви-

тельность к ципрофлоксацину и цефотаксиму, в то же время резистентность ко многим цефалоспорином, гентамицину и макролидам достигала 35–100%.

Особенно тревожной представляется картина антибиотикорезистентности неферментирующих грамотрицательных бактерий. Например, только к азлоциллину резистентность этой микрофлоры составила 33,3%, к препаратам β -лактамной группы было нечувствительно 80–100% штаммов. Полученные результаты диктуют необходимость определения индивидуальной чувствительности в каждом конкретном случае. По-видимому, эмпирически до получения резуль-

татов микробиологического исследования необходимо включать в антибиотикотерапию острого некроза ПЖ карбапенемы и пefлоксацин, применение которых признается многими авторами перспективным [4].

Выделенные из пунктатов стафилококки показали высокую чувствительность к цефалоспорином, в частности, препаратом выбора, по результатам исследования, может являться цефазолин (75% штаммов высокочувствительны, 12,5% – умеренно чувствительны и 12,5% – резистентны).

Частота выделения анаэробов в нашем исследовании составила 15,4%. Возможно, этот показатель

Рис. 5. Чувствительность стрептококков: 1 – гентамицин; 2 – ампициллин; 3 – цефазолин; 4 – цефуроксим; 5 – цефтриаксон; 6 – цефоперазон; 7 – канамицин; 8 – ципрофлоксацин.

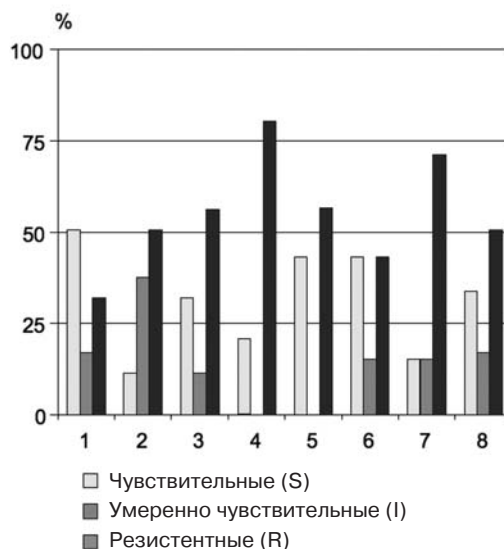
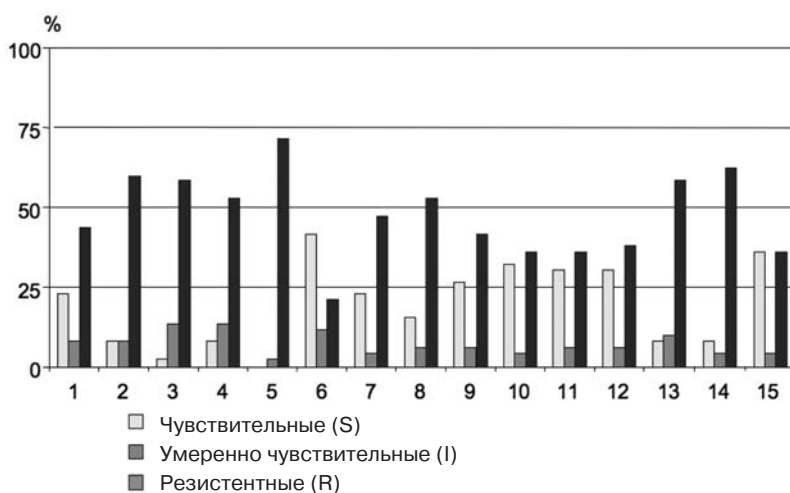


Рис. 6. Чувствительность выделенных микроорганизмов: 1 – гентамицин; 2 – канамицин; 3 – пенициллин; 4 – ампициллин; 5 – оксациллин; 6 – азлоциллин; 7 – цефазолин; 8 – цефуроксим; 9 – цефотаксим; 10 – цефтриаксон; 11 – цефоперазон; 12 – ванкомицин; 13 – эритромицин; 14 – клиндамицин; 15 – ципрофлоксацин.



является заниженным вследствие недостаточной выделяемости анаэробов, что отражается и на значительном количестве негативных посевов при гнойных осложнениях панкреатита. Ассоциации микроорганизмов (от 2 до 5 видов) выделены в 33,3% случаев, что соответствует данным литературы.

Суммируя полученные нами данные по антибиотикорезистентности, можно сказать, что они не позволяют выбрать какой-либо «универсальный» антибиотик для стартовой терапии ОП и при лечении его гнойных осложнений. Необходимо применение ЧДП, изучение микрофлоры пунктата с определением антибиотикограммы в каждом конкретном случае.

Литература

1. Толстой АД, и др. *Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение.* СПб: Изд-во «Ясный свет».
2. *Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости.* Под ред. В.С.Савельева. М.: Трида-Х, 2006.
3. *Хирургические инфекции: руководство.* Под ред. И.А.Ершова, Б.Р.Гельфанда, С.А.Шляпкина. СПб: Питер, 2003.
4. *Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003: методические рекомендации.* *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (4): 302–17.
5. Габидуллин ЗГ, и др. *Характеристика свойств, определяющих персистенцию моно- и ассоциированных культур условно-патогенных энтеробактерий.* *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2006; 4: 62–4.
6. Гапару Х. Основы рационального выбора антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях (лекция). *Клин. микробиол. и антимикр. химиотер.* 2002; 4 (3): 278–87.
7. Гучев ИА. Современные препараты в лечении инфекций, вызванных оксацилиноустойчивыми стафилококками и энтерококками. *Инф. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7 (2): 43–55.
8. Митрохин СД. Значение энтеробактерий в инфекционной патологии человека. *Инф. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7 (2): 69–73.
9. Решебко Г.К. и др. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. *Клин. микробиол. и антимикр. химиотер.* 2006; 8 (3): 243–59.
10. Рожков М.С. и др. Локальный многоуровневый мониторинг резистентности возбудителей хирургической инфекции. *Вестн. хир. им. И.И.Грекова.* 2006; 165 (3): 89–92.
11. Фадеев С.Б. и др. Бактериологические особенности в течение деструктивного панкреатита. *Ан. хир. гепатол.* 2002; 7 (1): 231–8.
12. Шагинян ИА, Чернуха МЮ. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7 (3): 271–85.
13. Hsueh PR et al. Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a University Hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage, and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 43–9.
14. Isaji S et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13 (1): 48–55.
15. Isenmann N, Beger HG. Role of bacterial translocation and antibiotic treatment in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2001; 1: 79–89.
16. Monkemuller KE et al. Biochemical analysis of pancreatic fluid collections predicts bacterial infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20 (11): 1667–73.
17. Slavin J, Neoptolemos JP. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis – what are the facts? *Lang Arch Surg* 2001; 386: 155–9.

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на медиаторы воспаления у больных с панкреонекрозом

Б.К.Шуркалин, В.А.Горский, М.А.Агапов, М.В.Хорева, Э.Р.Ованесян, В.А.Индароков, А.С.Никонова, В.В.Греченко

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, ГKB №55, Москва

Введение

Острый деструктивный панкреатит (ОДП) остается одной из самых актуальных проблем urgentной хирургии. Это связано в первую очередь с неуклонным увеличением частоты заболеваемости острым панкреатитом (ОП): в Российской Федерации с 1998 по 2008 г. число больных увеличилось в 2 раза (В.С.Савельев, 2008).

Как известно, в основе патогенеза ОП лежит внутрипротоковое аутоактивирование панкреатических ферментов. После повреждения панкреатоцитов запускается весь каскад воспалительной реакции. Последовательность развития патофизиологических реакций, возможность спонтанного купирования аутолиза и, наоборот, взаимоактивация

липолиза и протеолиза объясняют отмечаемую многими исследователями склонность к волнообразности течения ОП, приводящую к неминуемому пересечению и взаимному потенцированию процессов [1].

Следующим этапом патогенеза ОП является развитие типичной картины асептической воспалительной реакции, в которой активированные панкреатические ферменты играют роль факторов аллергии.

Протеолитические ферменты приводят к феномену эндотелиальной дисфункции, сопровождающемуся активированием свертывающей, противосвертывающей, калликреин-кининовой систем. В итоге развивается сначала спазм, а затем

парез микроциркуляторного русла, приводящие к сдвиг-феномену, а затем к нарушению проходимости микроциркуляторного русла, отеку и ишемии паренхимы поджелудочной железы. Исходом перечисленного является выброс провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-α – ФНО-α и др.), активация процессов перекисного окисления липидов, незавершенный фагоцитоз, выделение NO, активных форм кислорода, острофазовых белков [2].

Ведущую роль в патогенезе ОП играют медиаторы воспаления: провоспалительные цитокины, а также циклооксигеназа (ЦОГ) и другие медиаторы [3]. Результатами их влияния являются увеличение сосуди-

стой проницаемости, миграция лейкоцитов, локальное повреждение тканей, генерализация воспалительной реакции, повреждение почек, легких и других органов и, в особо тяжелых случаях, полиорганной недостаточности [4].

В связи с изложенным целью данной работы являлось изучение влияния ингибитора ЦОГ лорноксикама на выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в периферической крови здоровых доноров *in vitro* и у больных с ОП.

Материалы и методы

Исследование проведено на кафедрах экспериментальной и клинической хирургии и иммунологии медико-биологического факультета РГМУ.

Пациенты

Исследование эффективности препарата лорноксикам провели у 110 больных с ОДП, наблюдавшихся в клинике на протяжении 2006–2008 гг. Всем пациентам проводилась консервативная терапия ОП, согласующаяся с приказом №181 Департамента здравоохранения г. Москвы. Пациенты были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 45 больных, в комплексную терапию которых включали лорноксикам. Вторая группа (группа сравнения) была сформирована из 65 пациентов, которые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не получали. В соответствии с классификацией Атланты (1992 г.) в модификации IX съезда хирургов Российской Федерации балльными критериями по шкале Ranson (1–4 и 5–8 баллов) и APACHE II (7–14 и не менее 15 баллов) каждая группа была разделена на две подгруппы –

среднетяжелого и тяжелого течения.

В подгруппе среднетяжелого течения основной группы (28 больных) лорноксикам вводили внутривенно в течение первых 3 сут в дозе 32, 24 и 16 мг соответственно. Больным подгруппы тяжелого течения основной группы (17 пациентов) препарат вводили в круглую связку печени по разработанной методике. В конце диагностической лапароскопии под визуальным контролем катетеризировали круглую связку. Инфузию лорноксикама, разведенного в 100 мл физиологического раствора, осуществляли через инфузомат в течение первых 3 сут в дозе 32, 24 и 16 мг соответственно. При этом суточную дозу препарата делили на два введения, что позволяло проводить длительную непрерывную инфузию.

Выделение мононуклеарных клеток

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной периферической крови (25 ЕД/1 мл крови) здоровых доноров и больных с ОДП в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина («Pharmacia», $\rho=1,077 \text{ г/см}^3$).

Определение концентрации цитокинов

Концентрацию цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и ФНО- α – определяли в супернатантах культур клеток и сыворотках крови с использованием иммунокоммерческого анализа с помощью коммерческих тест-систем «Biosource».

Статистическая обработка

Результаты обрабатывали статистическими методами с использованием программы «Statistica», выражали как среднее арифметическое для анализируемой группы по-

казателей (M) \pm стандартное отклонение (σ), либо в виде медианы (Me) и 25 и 75 квартилей. Для оценки достоверности различий применяли непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Различия средних показателей считали достоверными при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

На первом этапе исследовали влияния лорноксикама на выработку провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-12) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови здоровых доноров.

Лорноксикам достоверно ингибирует выработку ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6. Максимальная ингибция продукции этих цитокинов достигается при действии лорноксикама в дозе 150 мкг/мл (табл. 1).

Стимулированная выработка ФНО- α мононуклеарными клетками периферической крови здоровых доноров составила 1050 ± 581 пг/мл. При добавлении лорноксикама в концентрации 150 мкг/мл индуцированная выработка ФНО- α достоверно подавлялась и составила 212 ± 136 пг/мл. Лорноксикам в концентрации 100 мкг/мл достоверно ингибировал выработку ИЛ-1 с 2012 ± 533 до 670 ± 185 пг/мл, в концентрации 150 мкг/мл способствовал дальнейшему подавлению выработки ИЛ-1 до 201 ± 96 пг/мл.

Индукционная секреция ИЛ-6, как и описанных выше цитокинов, также подавляется лорноксикамом. Однако уровень подавления лорноксикамом ИЛ-6 был существенно ниже, чем в случае с ФНО- α и ИЛ-1: снижение показателя происходило в среднем на $50,2 \pm 26,1\%$ (от 1624 ± 615 до 786 ± 90 пг/мл цитокина).

Таблица 1. Подавление лорноксикамом выработки про- и противовоспалительных цитокинов *in vitro* (M $\pm\sigma$)

Цитокин		Стимулированная выработка, пг/мл	Ингибирование, %		
			лорноксикам, 10 мкг/мл	лорноксикам, 100 мкг/мл	лорноксикам, 150 мкг/мл
ФНО- α	ЛПС	612 ± 262	Не влияет	$12,85 \pm 8,72$	$33,43 \pm 29,77$
	ПГ	1050 ± 581	Не влияет	$29,71 \pm 13,27$	$70,86 \pm 19,96^*$
ИЛ-1	ЛПС	568 ± 305	$14,84 \pm 9,50$	Не влияет	$42,69 \pm 27,30$
	ПГ	2012 ± 533	$18,48 \pm 14,19$	$65,70 \pm 20,37^*$	$85,71 \pm 5,19^*$
ИЛ-6	ЛПС	1736 ± 443	$9,35 \pm 6,09$	$4,76 \pm 3,64$	$29,47 \pm 7,29$
	ПГ	1624 ± 615	$13,09 \pm 7,09$	$15,05 \pm 4,18$	$50,22 \pm 26,11^*$
ИЛ-8	ЛПС	11153 ± 4050	$7,41 \pm 5,67$	$36,50 \pm 31,44$	$60,63 \pm 22,51^*$
	ПГ	9958 ± 4316	$10,93 \pm 6,55$	$43,16 \pm 28,53$	$70,63 \pm 12,67^*$
ИЛ-10	ЛПС	84 ± 61	Не влияет	$50,45 \pm 30,93$	$80,82 \pm 18,37^*$
	ПГ	36 ± 23	$13,97 \pm 8,24$	$18,25 \pm 14,34$	$86,92 \pm 8,88^*$
ИЛ-12	ЛПС	474 ± 120	$11,68 \pm 9,99$	$78,12 \pm 18,23^*$	$85,11 \pm 11,08^*$
	ПГ	362 ± 125	$4,53 \pm 3,47$	$58,83 \pm 40,17$	$91,22 \pm 5,00^*$

Примечание. *Достоверность различий с уровнем значимости 0,05. ЛПС – липополисахариды; ПГ – простагландины.

Лорноксикам достоверно в зависимости от дозы ингибировал выработку хемокина ИЛ-8. Максимальный ингибирующий эффект лорноксикама на индуцированную выработку ИЛ-8 наблюдался в дозе 150 мкг/мл (см. табл. 1).

При изучении действия лорноксикама на выработку ИЛ-12 выявили, что выработка ИЛ-12 мононуклеарами снижается дозозависимо, так же как в случае с ИЛ-8. Максимально выраженный достоверный эффект наблюдался в дозе 150 мкг/мл (см. табл. 1).

При развитии системной воспалительной реакции происходит выработка не только провоспалительных, но и противовоспалительного цитокинов, в частности ИЛ-10 [5]. Исследование влияния лорноксикама на выработку ИЛ-10 показало, что в дозе 150 мкг/мл препарат достоверно ингибирует выработку ИЛ-10.

Таким образом, установлено, что лорноксикам достоверно ингибирует *in vitro* выработку как провоспалительных, так и противовоспалительного цитокинов мононуклеаров здоровых доноров. Макси-

мальный ингибирующий эффект лорноксикама на TLR-опосредованную выработку цитокинов наблюдался в концентрации 150 мкг/мл (см. табл. 1).

На следующем этапе мы исследовали влияние лорноксикама на выработку провоспалительных и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов у больных с ОДП в динамике заболевания.

Одним из важных моментов является путь введения препарата, обеспечивающий максимальную топическую биодоступность лорноксикама. В подгруппе легкого течения основной группы лорноксикам вводили внутривенно, больным подгруппы тяжелого течения основной группы – в круглую связку печени (лимфотропно).

Данных литературы о применении НПВП для лечения ОДП путем их введения в круглую связку печени мы не нашли.

Консервативное лечение больных проводилось по принятой в клинике и согласующейся с приказом №181 Департамента здравоохранения г. Москвы консервативно-выжидательной методике, которая учитывала патогенетические варианты развития ОДП.

Содержание цитокинов в периферической крови пациентов с ОП оценивали на 1 и 6-е сутки заболевания (табл. 2).

Выявлен повышенный уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных. На 1-е сутки заболевания уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в основной группе был выше, чем у больных, получавших стандартную базисную терапию (рис. 1, 2).

Известно, что повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 коррелируют с тяжестью течения ОП [6]. Среди обследованных в основной группе преобладали пациенты с тяжелым течением ОП. После проведенного лечения с использованием лорноксикама уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в основной группе достоверно снижался к 6-м суткам заболевания (см. рис. 1, 2), в то время как в группе сравнения уровень ФНО-α в сыворотке крови не изменился (рис. 3), а концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 продолжала увеличиваться. Уровень ИЛ-10 в основной группе и группе сравнения составил 2,3 и 2,2 пг/мл соответственно и к 6-м суткам снизился в обеих группах (рис. 4).

Таким образом, проведенное лечение с лорноксикамом у больных с ОП приводит к снижению выброса цитокинов уже в 1-е сутки заболевания и нормализации этих показателей к 6-м суткам.

Таблица 2. Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотках крови больных с ОП

Цитокин	Основная группа	Группа сравнения
ФНО-α		
1-е сутки	17,3 (9,2–25,4)	16,5 (12,4–20,5)
6-е сутки	14,2 (11,3–17,2)	17,3 (14,9–19,7)
ИЛ-6		
1-е сутки	313,29 (60,9–565,7)*	8,2 (6,1–10,3)
6-е сутки	31,81 (1,01–6,61)	54,4 (0–108,7)
ИЛ-8		
1-е сутки	66,7 (54,1–79,4)*	16,1 (1,2–30,9)
6-е сутки	32,66 (26,3–39,03)	38,5 (10,4–66,7)
ИЛ-10		
1-е сутки	2,2 (0,61–3,79)	2,3 (0,63–3,93)
6-е сутки	0,02 (0–0,04)	0,4 (0,16–0,64)

Примечание. Данные представлены как медиана и 25 и 75% квартили (в скобках). *Достоверность различий с уровнем значимости ($p < 0,05$).

Рис. 1. Динамика уровня ИЛ-6 в периферической крови пациентов с ОДП.

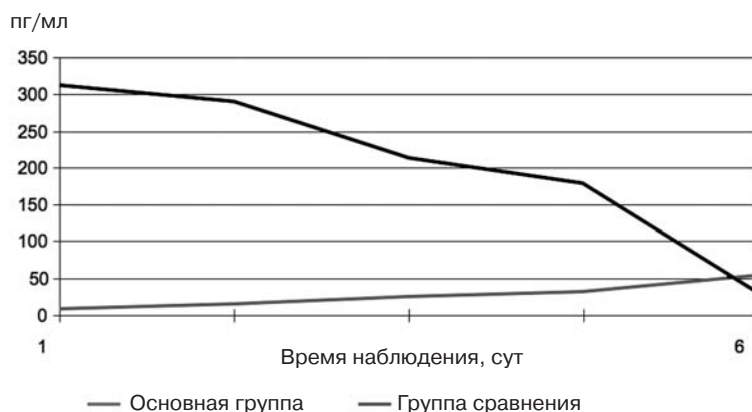
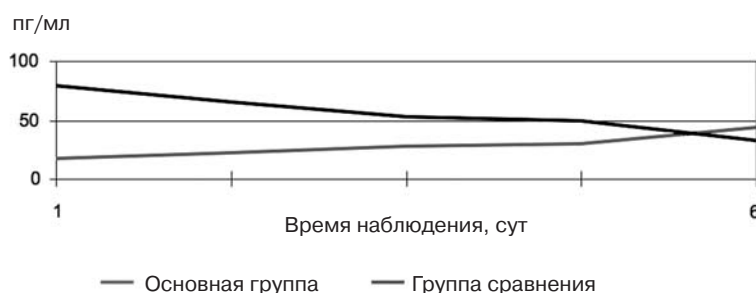


Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-8 в периферической крови пациентов с ОДП.



В подгруппе тяжелого течения основной группы летальные исходы отмечены в 3 (17,7%) случаях. В подгруппе тяжелого течения группы сравнения общая летальность составила 10 (41,6%), из нее послеоперационная – 3 (12,5%).

В подгруппе тяжелого течения основной группы анальгетическая терапия была представлена лорноксикамом с трамадолом, а в подгруппе тяжелого течения группы сравнения – неопиоидными анальгетиками с трамадолом. При этом в подгруппе тяжелого течения основной группы у 12 (71,4%) больных была слабая умеренная боль и только у 3 (17,7%) пациентов зафиксирована сильная боль. В то же время в подгруппе тяжелого течения группы сравнения слабая и умеренная боль отмечена у 14 (58,4%) пациентов, сильная – у 7 (29,2%) и 1 (4,2%) больного сохранялась нестерпимая боль.

Осложнения ОДП представлены в табл. 3.

Достоверным было только снижение образования псевдокист поджелудочной железы. Остальные различия на нашем материале оказались недостоверными.

Однако мы также отметили достоверное уменьшение распространенности инфицированных форм ОДП в основной группе. При этом в подгруппе среднетяжелого течения основной группы гнойных осложнений панкреонекроза не зафиксировано. В подгруппе тяжелого течения основной группы у 2 (11,7%) пациентов отмечено образование панкреатогенных абсцессов. В группе сравнения у 12 пациентов имелись гнойные осложнения панкреонекроза: у 3 (7,3%) и 9 (37,5%) для подгрупп среднетяжелого и тяжелого течения соответственно.

Обсуждение

В результате проведенного исследования обнаружено, что лорноксикам достоверно ингибирует выработку как провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-α), так и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 мононуклеаров периферической крови *in vitro*. Значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов служит аргументом в пользу выраженного противовоспалительного эффекта лорноксикама и его способности воздействовать не только на метаболизм арахидоновой кислоты, но и на пути активации иммунокомпетентных клеток.

Исследование влияния лорноксикама на выработку цитокинов у

больных с ОП показало, что в группе пациентов, получавших лорноксикам дополнительно к стандартной базисной терапии, к 5–6-м суткам уровень провоспалительных цитокинов падал, в то время как у пациентов, не получавших лорноксикам, на 5–6-е сутки значение этого показателя не изменялось или увеличивалось. Эти данные хорошо коррелируют с результатами, полученными на мононуклеарах здоровых доноров *in vitro*. У больных с ОП в обеих группах содержание ИЛ-10 в сыворотке крови снижалось на 6-е сутки заболевания. В ряде работ показано, что ИЛ-10 играет важную роль в определении про-

гноза ОП. Тяжелый панкреатит часто ассоциирован с иммуносупрессией, в результате увеличивается риск развития инфекционного осложнения, органной недостаточности [7]. Таким образом, применение лорноксикама на начальных этапах развития ОП позволяет предотвратить развитие системной воспалительной реакции.

Исследование молекулярных механизмов патогенеза ОП открывает новые перспективы в поиске маркеров диагностики, прогнозирования тяжести течения заболевания и возникновения осложнений и в дальнейшем может служить новой терапевтической мишенью.

Таблица 3. Осложнения ОДП

Осложнение	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
Острые язвы,				
желудочно-кишечные кровотечения	1	2,2	2	3
Псевдокиста pancreas	3	6,7	11	16,9
Панкреатический свищ	1	2,2	3	4,6
Аррозивное кровотечение	1	2,2	5	7,7
Вторичный сахарный диабет	10	22,2	18	27,7

Рис. 3. Динамика уровня ФНО-α в периферической крови пациентов с ОДП.

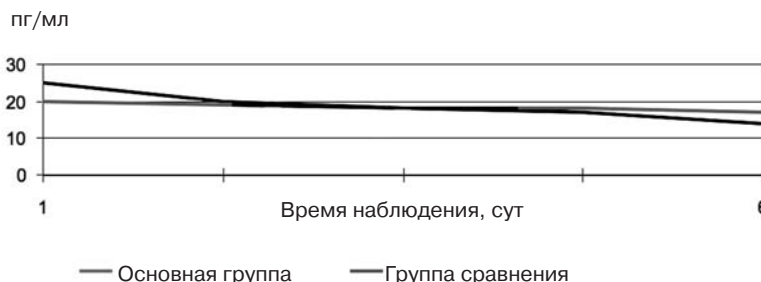
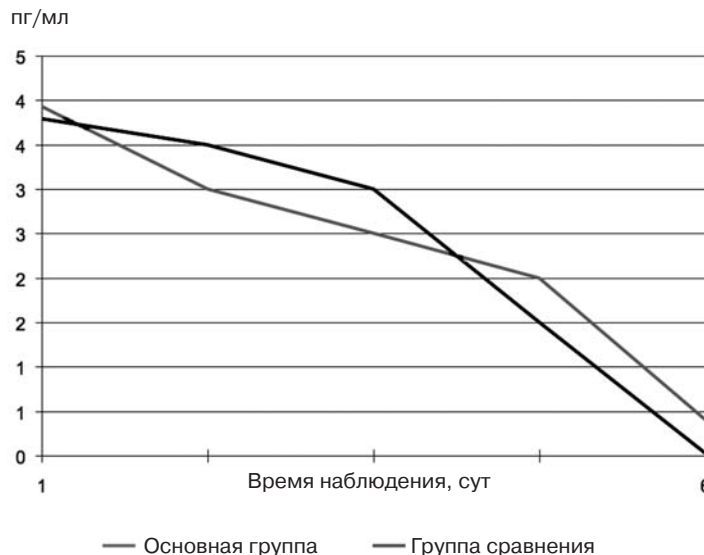


Рис. 4. Динамика уровня ИЛ-10 в периферической крови пациентов с ОДП.



Литература

1. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 343–56.
2. Wilson PG, Manji M, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis as a model of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (Suppl A): 51–63.
3. Sabroe I, Parker LC, Dower SK, Whyte MK. The role of TLR activation in inflammation. *J*

Pathol 2008; 214(2): 126–35.

4. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1–5.
5. Granger J, Remic D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 2005; 24 (suppl. 1): 45–51.
6. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др. Влияние лигандов Toll-подобных рецепторов на выработку *in vitro* провос-

палительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови здоровых людей и больных с общей вариабельной иммунологической недостаточностью. *Журн. микробиол.* 2007; 1: 38–42.

7. Sawa H, Ueda T, Takeyama Y et al. Role of Toll-like receptor 4 in the pathophysiology of severe acute pancreatitis in mice. *Surg Today* 2007; 37: 867–3.

Оценка прогностической и компенсаторной значимости некоторых иммунологических показателей у больных с острым аппендицитом

Т.А.Дружинина, Б.А.Молотиллов, А.С.Ивачев
Пензенский институт усовершенствования врачей

Резюме

Цель работы заключалась в оценке основных звеньев защиты организма от пиогенной инфекции у больных с острым аппендицитом. У 37% обследованных больных выявлено снижение функциональной активности гуморального иммунного ответа, что, однако, не явилось прогностически значимым дефектом в развитии гнойных раневых осложнений. Обнаружена компенсаторная реакция со стороны факторов врожденного иммунитета. Повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина Е сопровождался более высокой частотой развития деструктивных форм аппендицита и гнойных раневых осложнений.

Ключевые слова: нейтрофил, фибронектин, иммуноглобулин М, иммуноглобулин Е, острый аппендицит.

Введение

Острый аппендицит – острое воспалительное заболевание червеобразного отростка, чаще неспецифической инфекционной природы [1], для развития которого необходимы определенные патологические изменения в макроорганизме. Участие иммунных механизмов в патогенезе этого заболевания и их влияние на течение послеоперационного периода способствовали тому, что оценке иммунного статуса больных с острым аппендицитом посвящено большое количество исследований. Однако остается недостаточно ясной зависимость возникновения гнойно-воспалительных

осложнений от состояния наиболее значимых механизмов защиты; практически не изучены при гнойных инфекциях компенсаторные взаимодействия иммунных факторов защиты организма.

Цель нашей работы заключалась в комплексной оценке основных звеньев защиты организма от пиогенной инфекции у больных с острым аппендицитом для прогноза послеоперационных осложнений инфекционного генеза.

Материалы и методы

Обследованы 100 больных с различными формами острого аппендицита: поверхностный (n=14), флегмонозный (n=69), гангренозный (n=17). Возраст больных от 15 до 58 лет. Обследование пациентов проводили до операции и на 7-е сутки послеоперационного периода.

Для оценки факторов врожденного иммунитета исследовали функциональную активность нейтрофилов в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), опсоническую активность комплекса в системе альтернативного пути активации (АПАК) по методу А.Н. Маянского и соавт. [2], концентрацию фибронектина плазмы (ФН) методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами производства НПО «Иммунотех». Гуморальный иммунный ответ оценивали по следующим показателям: концентрация иммуноглобулинов (Ig) А, М, G методом G.Manchini, концентрация общего IgE методом ИФА, уровень циркулирующих иммунных комп-

лексов (ЦИК) осаждением 3% раствором полиэтиленгликоля. В связи с преобладанием в микрофлоре при остром аппендиците энтеробактерий и, в частности кишечной палочки, исследовали титр сывороточных антител (АТ) к *Escherichia coli* методом латекс-агглютинации наборами «ЛАТЕСТ-Е» НПЦ «Медицинская иммунология».

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6» с использованием методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха от 25 до 75%. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В результате комплексного обследования опсонофагоцитарной системы и гуморального иммунного ответа выявлено, что наиболее часто встречающимся дефектом иммунной защиты у больных с острым аппендицитом является снижение уровня сывороточного IgM. До операции уровень этого иммуноглобулина по сравнению со значениями в контрольной группе доноров (Me 1,6 г/л; от 1,2 до 2,1 г/л) был снижен в 37% случаев. В связи с выраженным дефицитом IgM, его высокой антибактериальной активностью и в соответствии с целью работы этот показатель был использован в качестве основного критерия деления больных на группы. Группу 1 составили больные (n=71) со значениями

ми IgM 0,9 г/л и более – 1,6 г/л (1,2–2,2 г/л). Группу 2 составили 29 пациентов со значениями IgM менее 0,9–0,64 г/л (0,56–0,75 г/л). У больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы наблюдали статистически значимый более низкий уровень ЦИК ($p=0,0003$) и титр АТ к *E. coli* ($p=0,008$).

При этом частота раневых осложнений инфекционного генеза (нагноений ран и инфильтратов) в 1-й и 2-й группах была практически одинаковой (13,7 и 14,1% соответственно). Следовательно, дефицит IgM, являясь показателем сниженной функциональной активности В-клеточного звена иммунитета, неоднозначен как показатель прогноза развития гнойных раневых осложнений. По-видимому, дефицит IgM компенсируется у ряда больных другими факторами иммунной защиты.

Для подтверждения данного положения и оценки возможных компенсаторных механизмов был проведен сравнительный анализ иммунологических показателей у больных с неосложненным течением послеоперационного периода и различным уровнем IgM. С этой целью выделены 2 группы: в группе 1а ($n=42$) уровень сывороточного IgM составил 1,7 г/л (1,2–2,3 г/л), в группе 2а ($n=14$) – 0,68 г/л (0,58–0,86 г/л). Показатели оценивали до операции и на 7-е сутки послеоперационного периода.

Результаты исследований показали, что в группе 1а клинически удовлетворительное состояние больных сопровождалось адекватной реакцией иммунологических показателей: достоверным снижением спонтанного НСТ-теста ($p=0,006$), повышением индекса опсонического резерва комплемента в системе АПАК ($p=0,028$), прослеживалась тенденция к снижению концентрации ФН и ЦИК. В группе 2а различия в исследуемых показателях до операции и на 7-е сутки послеоперационного периода не были статистически значимыми, однако прослеживалась противоположная динамика иммунологических показателей: повышение спонтанного НСТ-теста, концентрации ФН, уровня ЦИК, Ig A, M, G. В то же время индекс опсонической активности комплемента снижался к 7-м суткам только при нарастании уровня ЦИК. Наиболее интересным был сравнительный анализ некоторых показателей у больных групп 1а и 2а на момент выписки больных из стационара (рис. 1).

Так, у пациентов группы 2а наряду с отчетливо просматриваемой про-

тивоположной динамикой показателей спонтанного НСТ-теста выявлено достоверное повышение ($p=0,012$) числа нейтрофилов, находящихся в состоянии «респираторного взрыва», и плазменного ФН ($p=0,001$).

Таким образом, повышение активности факторов врожденного иммунитета, по всей вероятности, компенсирует дефицит IgM, что

клинически проявляется в неосложненном течении послеоперационного периода больных группы 2а.

Поиск показателей, являющихся «факторами риска» в развитии гнойно-воспалительных осложнений, послужил основой для изучения иммунологических характеристик, отражающих участие аллергических реакций в патогенезе острого аппендицита. С этой целью было

Рис. 1. Динамика показателей НСТ-теста и концентрации ФН в группах больных с различным уровнем IgM и неосложненным течением послеоперационного периода.

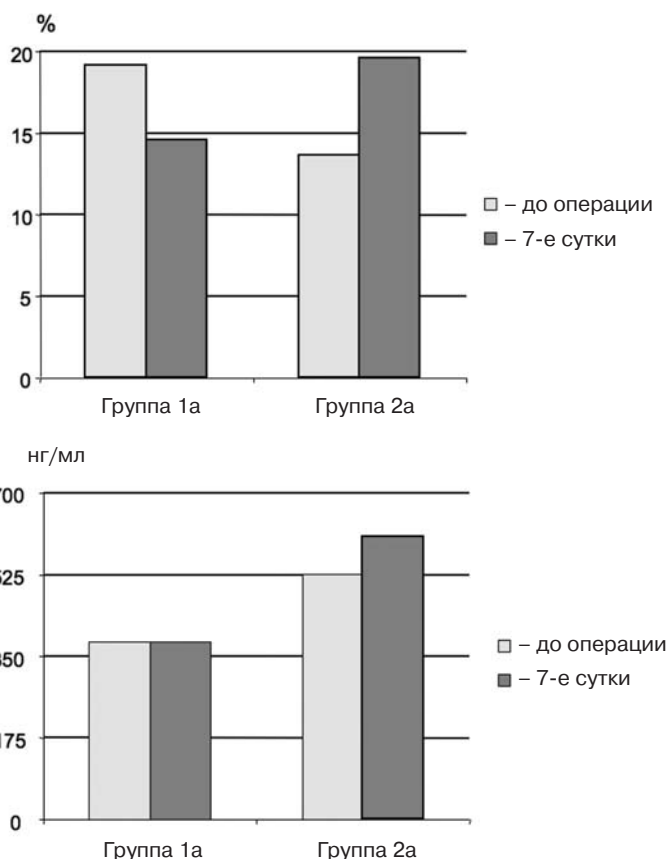
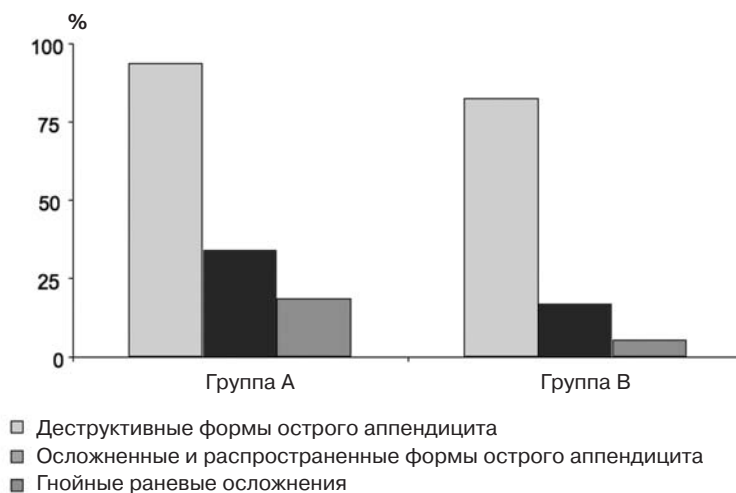


Рис. 2. Зависимость развития деструктивных, осложненных форм острого аппендицита и гнойных раневых осложнений.



проведено определение общего IgE в сыворотке крови 67 больных до операции. Повышение уровня IgE обнаружено у 32 больных, что составило 47,8% от числа обследованных, которые выделены в группу А. Уровень общего IgE в этой группе составил 333,5 МЕ/мл (215–560 МЕ/мл). У больных с повышенным уровнем IgE в 2 (6,25%) случаях диагностированы катаральные, в 30 (93,75%) – деструктивные формы острого аппендицита, которые у 11 (34%) пациентов сопровождалось развитием местного перитонита или выходом воспаления за пределы отростка (рис. 2).

У 6 (18,8%) больных в послеоперационном периоде развились гнойные раневые осложнения. Более благоприятное течение послеоперационного периода наблюдали у 35 пациентов с нормальными значениями IgE – 45,0 МЕ/мл (25,0–75,0 МЕ/мл), которые составили группу В. У 6 (17,2%) пациентов диагностировали поверхностную воспалительную реакцию, деструктивные формы аппендицита наблюдали у 29 (82,8%), осложненные формы – у 6 (17,2%) больных. Нагноение раны зарегистрировано в 2 (5,7%) случаях.

Оценка иммунологических показателей, характеризующих основные звенья защиты организма от гнойной инфекции, позволила выявить в обеих группах аналогичные статистически значимые различия по сравнению с группой здоровых доноров (см. таблицу).

При сравнительном анализе иммунологических показателей в группах А и В больных статистиче-

ски значимые различия были обнаружены только в содержании общего количества лейкоцитов крови ($p=0,02$) и абсолютного количества нейтрофилов ($p=0,038$).

В группе А больных с высокими значениями IgE выявлена его отрицательная коррелятивная связь с уровнем IgG ($r=-0,4$; $p=0,025$). При оценке коррелятивных взаимосвязей показателей, характеризующих протективный иммунный ответ, была установлена положительная корреляция титра антител к *E. coli* с уровнем IgM ($r=0,6$; $p=0,012$), ЦИК ($r=0,62$; $p=0,009$) и спонтанным НСТ-тестом ($r=0,59$; $p=0,016$).

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что наиболее часто встречающимся дефектом иммунной защиты у больных с острым аппендицитом является снижение IgM, дефицит которого может быть связан как с его потреблением, так и снижением числа IgM-продуцирующих клеток. В нормальном аппендиксе большинство плазматических клеток составляют IgM-продуцирующие клетки с их локализацией в центральных отделах фолликулов [3, 4]. При флегмонозном воспалении аппендикса обнаружено снижение в стенке отростка IgM- и IgA-содержащих клеток и увеличение IgG- и IgE-содержащих лимфоцитов [3, 5]. В этом плане представляют интерес современные данные о B_1 -лимфоцитах, локализующихся в брюшной полости и продуцирующих низкоаффинные естественные антитела изотипов IgM и IgA антибактериального назначения [6].

При этом выявленный у больных до операции дефицит IgM, сочетающийся со снижением других показателей, характеризующих функциональную активность В-клеточного звена иммунитета, не являлся прогностически значимым тестом в развитии гнойных раневых осложнений, что послужило причиной поиска компенсаторных механизмов защиты от гнойной инфекции. Анализ иммунологических показателей в группах больных без осложнений в послеоперационном периоде с различным уровнем IgM показал, что у больных с дефицитом IgM на момент выписки из стационара наблюдали статистически значимые более высокие показатели реактивности нейтрофилов и концентрации ФН. Функциональная активность IgM, ФН и нейтрофильных гранулоцитов сходным образом проявляется в опсонизации, элиминации патогена и связывании эндотоксина. Эндотоксинсвязывающая активность IgM общеизвестна и широко используется в клинической практике. Участие же нейтрофилов в связывании эндотоксина наиболее полно изучено в работах последних лет, когда были детально охарактеризованы антимикробные пептиды гранул, в частности бактерицидный, увеличивающий проницаемость белок (Bpi) [7]. ФН также способен восполнять дефицит IgM, поскольку обладает рядом общих функциональных характеристик: имеет участки для связывания с *E. coli*, стафилококком и другими микроорганизмами, вызывающими развитие гнойной инфекции [8, 9], а также способен соединяться с эндотоксином [10].

Сравнительная оценка иммунологических показателей до операции в группах больных с различным уровнем сывороточного IgE

Исследуемые показатели Me (25–75%)	Группа		
	А	В	здоровые доноры
сп. НСТ-тест, %	18 (13–24)*	23 (13–40)*	9 (7–11)*
инд. НСТ-тест, %	56 (50–64)	57 (53–76)	58 (49–66)
Опсоническая активность комплемента (индекс)	1,0 (0,84–1,09)	0,91 (0,8–1,15)	0,975 (0,94–1,0)
ФН, нг/мл	460* (380–504)	428* (332–470)	292,0* (276–376)
ЦИК, у. е.	33,0 (21,0–53,0)	29,0 (18,0–45,0)	31,0 (24,0–35,0)
IgA, г/л	1,6 (1,2–2,2)	1,5 (1,15–2,7)	1,65 (1,5–2,2)
IgM, г/л	1,2* (0,85–1,6)	1,2* (0,9–1,8)	1,6* (1,2–2,1)
IgG, г/л	10,5 (9,7–12,2)	10,0 (8,0–12,0)	11,0 (10,0–13,5)
АТ к <i>E. coli</i> (титр)	1:120 (1:80–1:480)	1:640 (1:320–1:640)	Пул сыворотки здоровых доноров 1:20
Абсолютное количество нейтрофилов, кл/л	$8,94 \times 10^9/\text{л}^*$, ** (5,78–11,55 $\times 10^9/\text{л}$)	$6,06 \times 10^9/\text{л}^*$, ** (4,81–8,68 $\times 10^9/\text{л}$)	$3,2 \times 10^9/\text{л}$ (2,5–3,5 $\times 10^9/\text{л}$)
Абсолютное количество лимфоцитов, кл/л	$1,43 \times 10^9/\text{л}$ (1,01–2,04 $\times 10^9/\text{л}$)	$1,57 \times 10^9/\text{л}$ (0,9–2,37 $\times 10^9/\text{л}$)	$1,8 \times 10^9/\text{л}$ (1,5–2,4 $\times 10^9/\text{л}$)
Количество лейкоцитов, кл/л	$12,25 \times 10^9/\text{л}^*$, ** (8,8–17,0 $\times 10^9/\text{л}$)	$10,0 \times 10^9/\text{л}^*$, ** (8,4–12,0 $\times 10^9/\text{л}$)	$5,6 \times 10^9/\text{л}^*$, ** (4,5–6,6 $\times 10^9/\text{л}$)

p^* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; p^{**} – статистически значимые различия в группах 1 и 2.

Оценка уровня Ig другого изотипа – IgE – показала его повышение в 47,8% случаев, что отражает данные ряда авторов об увеличении процентного содержания в собственной пластинке слизистой оболочки отростка IgE-содержащих клеток при деструктивных формах поражения отростка [3, 5] и подтверждает участие в патогенезе острого аппендицита реакций гиперчувствительности немедленного типа.

Повышенную частоту гнойных раневых осложнений у больных с повышенным уровнем IgE можно объяснить изначально более тяжелыми формами поражения червеобразного отростка с участием реакций реагинового типа. На выраженный характер воспалительного процесса в группе А указывают и более высокие показатели общего количества лейкоцитов и нейтрофилов в крови до операции.

Протективный иммунитет против возбудителей пиогенной инфекции обусловлен, как известно, кооперативным взаимодействием нейтрофилов, комплемента и антител (для острой инфекции преимущественно IgM класса). При этом участие (позитивное или негативное) IgE в реакциях протективного иммунитета остается практически неизученным. При сравнительной оценке показателей, характеризующих основные звенья защиты организма от гнойной инфекции, не установлено выраженных изменений в иммунной защите у больных с различной концентрацией сывороточного IgE. Кроме того, в обеих группах наблюдали повышение уровня аналогичных иммунологических показателей по сравнению с показателями в контрольной группе, что свидетельствовало об активации защитных реакций организма (исключение составил сниженный уровень IgM, что было проанализировано нами ранее).

По данным И.А.Ерюхина и соавт. [11], при гнойно-воспалительных заболеваниях иммунный ответ в ряде случаев протекает в сенсibilизированном организме по типу реакций гиперчувствительности. В нашем случае это были больные группы А с повышенным уровнем

IgE. В данной группе уровень IgE отрицательно коррелировал с уровнем IgG, что можно объяснить взаимоисключающим процессом переключения изотипов IgE и некоторых подклассов AT IgG. Установленная у этих больных положительная коррелятивная связь уровня ЦИК, IgM, активных нейтрофилов крови (регистрируемых по показателям спонтанного НСТ-теста) с титром AT к кишечной палочке и отсутствие их корреляции с IgE свидетельствуют, что повышенный уровень общего IgE, опосредуя выраженный характер воспаления, не оказывает влияния на формирование протективного иммунитета.

Вместе с тем на характер иммунного ответа могут влиять этиологические факторы повышения IgE, а также более тонкие механизмы иммунной защиты и цитокиновой регуляции, что является предметом нашей дальнейшей работы.

Выводы

1. Установлено, что наиболее часто встречающимся дефектом иммунной защиты у больных с острым аппендицитом является снижение уровня сывороточного IgM, которому соответствовал низкий уровень ЦИК и низкий титр AT к *E. coli*.
2. Снижение показателей, характеризующих гуморальный иммунный ответ до операции, не является прогностически значимым в развитии гнойных раневых осложнений.
3. У больных с неосложненным течением послеоперационного периода и сниженным уровнем сывороточного IgM обнаружено статистически значимое повышение активности нейтрофилов и концентрации ФН в плазме крови.
4. Повышенный уровень сывороточного IgE сопровождается более высокой частотой развития деструктивных и осложненных форм аппендицита и гнойных раневых осложнений. Выраженный характер воспалительного процесса у больных с повышенным уровнем общего IgE подтверждается статистически значимым

увеличением количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов до операции по сравнению с группой больных с нормальными значениями указанного Ig.

5. В группах больных с различным уровнем IgE отсутствуют статистически значимые изменения в показателях, характеризующих основные звенья защиты организма от гнойной инфекции. Анализ коррелятивных связей также свидетельствует об отсутствии взаимосвязи повышенного уровня IgE с показателями, характеризующими гуморальный иммунный ответ с участием AT IgM и активность фагоцитарного звена.

Литература

1. Хирургические инфекции. Под ред. И.А.Ерюхина, Б.Р.Гельфанда, С.А.Шляпникова. М.: Литтерра, 2006.
2. Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Коньшикина Т.М. Оценка альтернативного пути активации комплемента через C3-зависимую адгезию. Лаб. дело. 1991; 11: 41–4.
3. Платош В.А. Влияние экспериментального воспаления червеобразного отростка на иммуногенез. Арх. патол. 1975; 3: 56–62.
4. Щербаков В.В. Лимфоидная ткань червеобразного отростка человека и ее клеточный состав в различные возрастные периоды. Арх. анат. гист. и эмб. 1980; 6: 56–60.
5. Пархоменко Ю.Г., Али-Риза А.Э., Лозовская Л.С. и др. Имноморфологическая характеристика червеобразного отростка при вирусно-бактериальном его поражении у детей с аппендицитом. Арх. патол. 1991; 5: 33–7.
6. Евстропова И.В. В_γ-лимфоциты: физиология, функции, популяционная гетерогенность. Иммунология. 2004; 1: 46–56.
7. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О., Зинченко Е.Я. Перспективы создания бифункциональных молекул с антимикробным и модулирующим действием. 5-й конгресс «Современные проблемы алергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Сб. трудов. М., 2002; с. 181–98.
8. Froman G, Switalski LM, Faris A et al. Binding of *Escherichia coli* to fibronectin. A mechanism of tissue adherence. J Biol Chem 1984; 259: 14899–905.
9. Imai S, Okabayashi N, Koga T et al. Ability of various oral bacteria to bind human plasma fibronectin. Microbiol Immunol 1984; 28: 863–71.
10. Haeflner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Etievant M et al. Specific binding of endotoxin to human monocytes and mouse macrophages: serum requirement. Cell Immunol 1985; 91: 119–31.
11. Ерюхин И.А., Рожков А.С., Шляпников С.А., Рыбкин А.К. Раневая инфекция. Вестн. хирург. 1992; 9–10: 206–15.

Двухэтапная профилактика гнойно-воспалительных осложнений при аппендэктомии из мини-доступа

А.А.Чумаков, С.А.Фомин

Кафедра факультетской хирургии, кафедра микробиологии с вирусологией и иммунологией Ярославской государственной медицинской академии

Введение

Количество гнойно-воспалительных осложнений со стороны операционной раны после аппендэктомии остается высоким, что отражается на внешнем виде послеоперационного рубца, по характеру которого пациенты обычно судят о результатах хирургического лечения. Частота возникновения послеоперационной инфекции после аппендэктомии составляет 5,4–18,8% в госпитальном периоде и 23,3% после выписки из стационара [1, 2]. Поэтому профилактика этих осложнений при данном заболевании имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Факторами, препятствующими заживлению операционной раны первичным натяжением, чаще всего являются: 1) инфекция; 2) чрезмерное натяжение краев раны; 3) нежизнеспособные участки тканей в ране; 4) инородные тела, гематомы, карманы; 5) диастаз краев и стенок раны; 6) тканевая интерпозиция [3].

В настоящее время предложено много разных мероприятий, направленных на уменьшение числа раневых осложнений. Ни одно из них само по себе полностью не решает эту проблему. Профилактика должна быть комплексной с учетом конкретных факторов риска у данного больного [4].

С целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений мы применяем комплекс мероприятий (патент №2368335 РФ «Косметический способ зашивания контаминированной операционной раны при аппендэктомии»), который включает: 1) периоперационную антибиотикопрофилактику; 2) обработку операционной раны 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата; 3) тщательный гемостаз в ране; 4) отграничение брюшной полости от операционной раны марлевыми салфетками; 5) зашивание операционной раны внутрикожными внутри-

узловыми отдельными швами, рассасывающимся шовным материалом.

Возбудители послеоперационной раневой инфекции в абдоминальной хирургии хорошо известны: *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*. Большинство авторов указывают на преимущественно эндогенный (контактный, гематогенный, лимфогенный) путь инфицирования [5].

Первым этапом мы проводили периоперационную антибиотикопрофилактику. Общие принципы антибиотикопрофилактики в хирургии были сформулированы еще в 1960-е годы на основании классических экспериментальных работ J.Burke, затем уточнены по результатам клинической апробации предложенных режимов и опыта антибиотикопрофилактики послеоперационной инфекции в 1980–90-е годы [6].

Вторым этапом мы проводили обработку операционной раны антисептиком. Антисептикопрофилактика предполагает использование эффективных местных антисептиков на всех этапах операции. Осуществляется промывание полостей, подкожной клетчатки. Общими требованиями к используемым антисептикам являются широкий спектр действия, высокая бактерицидность и токсикологическая безопасность [7].

Обработка операционной раны раствором антисептика одновременно является химической и физической (механическая элиминация микроорганизмов с краев раны) антисептикопрофилактикой.

Цель исследования – оценить эффективность обработки операционной раны 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата и 0,5% водным раствором хлоргексидина биглюконата.

Материалы и методы

У 187 больных основной группы [146 (78,1%) женщин, 41 (21,9%) мужчина; средний возраст 23,9±0,7

года], которым при поступлении был поставлен диагноз «острый аппендицит», аппендэктомия выполнялась из разработанного нами косого параректального мини-доступа (патент №2346658 РФ), обработка операционной раны проводилась 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата. Контрольную группу составили 90 больных [70 (77,8%) женщин, 20 (22,2%) мужчин; средний возраст 24,4±0,9 года]. Операция аппендэктомия в контрольной группе больных выполнялась из традиционно-го доступа Волковича–Дьяконова–Мак Бурнея, обработка операционной раны проводилась 0,5% водным раствором хлоргексидина биглюконата.

У 38 пациентов [30 (78,9%) женщин, 8 (21,1%) мужчин; средний возраст 24,8 года], прооперированных по поводу острого флегмонозного аппендицита с давностью заболевания до 24 ч, проведено бактериологическое исследование. Изучена микробная контаминация брюшной полости, операционной раны до и после обработки антисептиками. Бактериологический метод включал выделение и идентификацию микроорганизмов по морфологическим, тинкториальным, ферментативным и антигенным свойствам. Исследование наличия и качественного состава микрофлоры сочетали с количественным ее изучением на основе определения числа микроорганизмов в КОЕ/мл или КОЕ/см² «методом салфеток» (С.Мюер и соавт., 1965). Забор исследуемого материала производили во время операции стерильным тампоном и помещали в консервирующую среду. Посев из брюшной полости проводили с поверхности купола слепой кишки в зоне оперативного вмешательства после обработки культи червеобразного отростка лигатурно-инвагинационным способом с площади 1 см².

У 19 больных операционную рану обрабатывали 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата, у 19 – 0,5% водным раствором хлоргексидина биглюконата. Хлоргексидин – лечебно-профилактическое средство для антисептики и дезинфекции. Механизм действия разрушает и проникает во внутриклеточные мембраны бактериальных клеток, осаждаются на цитоплазме и внедряется в мембранную функцию, препятствуя потреблению кислорода, что приводит к уменьшению уровня клеточного аденозинтрифосфата и гибели клетки. Разрушает ДНК и нарушает синтез ДНК у микроорганизмов.

При обработке результатов исследования использовали расчет медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%;75%), стандартного отклонения (StdDv). Нормальность распределения признака определяли по тесту Шапиро–Уилкса (W-тест). При отсутствии нормального распределения признака оценку достоверности различий в независимых выборках осуществляли по непараметрическому тесту Манна–Уитни. Вычисляли уровень значимости (p). Достоверными считали различие между сравниваемыми средними величинами со степенью доверительной вероятности 95% и выше ($p < 0,05$).

Результаты

Микробиологическое исследование показало, что у 38 пациентов с морфологически подтвержденным флегмонозным аппендицитом с поверхности купола слепой кишки в 21 (55,3%) случае были выделены монокультуры разных микроорганизмов. В 17 (44,7%) случаях роста микроорганизмов не обнаружено. Количественный состав микроорганизмов колебался от 10^2 до 10^8 КОЕ/см². По видовому составу наиболее часто высевали *Escherichia coli* – 6 (15,8%) в количестве 10^2 КОЕ/см² – 10^4 КОЕ/см², *Staphylococcus epidermidis* – 4 (10,5%) в количестве 10^2 – 10^8 КОЕ/см², *Staphylococcus*

haemolyticus – 3 (7,9%) в количестве 10^4 – 10^5 КОЕ/см², *Staphylococcus aureus* – 3 (7,9%) в количестве 10^2 КОЕ/см², *Proteus vulgaris* высевался в 2 (5,3%) случаях в количестве 10^4 КОЕ/см², *Morganella morganii* – 2 (5,3%) в количестве 10^4 – 10^8 КОЕ/см², *Klebsiella pneumoniae* обнаружена в 1 (2,6%) случае в количестве 10^8 КОЕ/см². При исследовании контаминации операционной раны в 19 (50%) случаях роста микроорганизмов не обнаружено. В 19 (50%) исследованиях отмечен рост монокультур микроорганизмов в количественном составе от 10^2 до 10^8 КОЕ/мл. *Escherichia coli* – 5 (13,2%) в количестве 10^2 КОЕ/мл, *Staphylococcus epidermidis* – 4 (10,5%) в количестве 10^3 – 10^6 КОЕ/мл, *Staphylococcus aureus* – 4 (10,5%) в количестве 10^2 КОЕ/мл, *Staphylococcus haemolyticus* – 3 (7,9%) в количестве 10^5 – 10^6 КОЕ/мл, *Proteus vulgaris* – 2 (5,3%) в количестве 10^3 КОЕ/мл, *Morganella morganii* в количестве 10^8 КОЕ/мл встретились в единственном посеве (2,6%). Результаты бактериологического исследования представлены в таблице.

У 19 пациентов после обработки операционной раны 0,5% водным раствором хлоргексидина биглюконата в 5 (26,4%) случаях были выделены микроорганизмы. Обнаружены *Escherichia coli* – 1 (5,3%) случай в количестве 10^2 КОЕ/мл, *Staphylococcus epidermidis* – 2 (10,5%) случая в количестве 10^2 – 10^4 КОЕ/мл, *Staphylococcus haemolyticus* – 1 (5,3%) в количестве 10^3 КОЕ/мл и *Morganella morganii* – 1 (5,3%) случай в количестве 10^7 КОЕ/мл в монокультурах.

У 19 пациентов после обработки операционной раны 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата результаты микробиологического исследования были отрицательными в 100% случаев.

Из брюшной полости высевались грамположительные аэробы в 10 случаях (26,3%), грамотрицательные – в 11 (28,9%). Из операционной раны до обработки антисепти-

ком грамположительные аэробы высевались в 11 (28,9%) случаях, грамотрицательные – в 8 (21,1%), анаэробы не обнаружены.

После обработки 0,5% водным раствором хлоргексидина биглюконата в 3 (15,8%) случаях определялись грамположительные, в 2 (10,5%) – грамотрицательные аэробные микроорганизмы.

При количественной оценке микробной флоры в брюшной полости выявлено, что в 5 посевах количество микробных тел превышало «критический уровень» – 10^5 КОЕ/мл, что составило 13,2% от общего количества исследований и 23,8% от положительных результатов исследований. При посевах из операционной раны количество микробных тел, превышающее «критический уровень», выявлено у 3 пациентов – в 7,9% случаев от общего количества исследований и 15,8% от положительных результатов исследований. В одном посеве после обработки операционной раны антисептиком количество микробных тел превысило «критический уровень» – 10^5 КОЕ/мл (выделена *Morganella morganii*).

Характер флоры, посеянной из брюшной полости и из операционной раны, по составу не отличается и представлен в основном монокультурами *Escherichia coli* и микроорганизмами рода *Staphylococcus spp.* Обработка раны 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата эффективна в отношении всех выделенных микроорганизмов. Обработка раны 0,5% водным раствором хлоргексидина биглюконата приводила к снижению количественного состава микроорганизмов у 23% пациентов. У 73% пациентов роста микроорганизмов не обнаружено.

Динамика состава микрофлоры, выделенной от больных с послеоперационной раневой инфекцией после аппендэктомии, обусловлена резким увеличением частоты обнаружения монокультур микроорганизмов.

Результаты бактериологического исследования

Время исследования	Водный раствор хлоргексидина, КОЕ/см ² , Me (25%;75%), n=19	Водно-спиртовой раствор хлоргексидина, КОЕ/см ² , Me (25%;75%), n=19	Тест	p
До обработки антисептиком	100 (0;10 ²) StdDv – 2,3×10 ⁷ $p=0,000000006^*$	0 (0;10 ³) StdDv – 3,1×10 ⁵ $p=0,000000006^*$	U=176**	0,887118
После обработки антисептиком	0 (0;10 ²) StdDv – 2,3×10 ⁶ $p=0,000000005^*$	0	U=133**	0,018247

*Тест Шапиро–Уилкса; **тест Манна–Уитни.

Для большинства послеоперационных раневых инфекций источником возбудителя является эндогенная флора кожи, слизистых оболочек или полых органов пациента. При разрезе кожи возникает риск контаминации тканей эндогенной флорой, представленной аэробными грамположительными кокками (стафилококки). Однако может встречаться фекальная флора (анаэробные бактерии и грамотрицательные аэробы) [8].

Если во время операции вскрывается орган желудочно-кишечного тракта, то типичными возбудителями являются грамотрицательные палочки (*Escherichia coli*), грамположительные микроорганизмы (энтерококки) и анаэробы. При аппендицитах преобладающими возбудителями являются анаэробные и аэробные грамотрицательные микроорганизмы, из которых *B. fragilis* и *Escherichia coli* – самые частые анаэробы и аэробы. Таким образом, собственная флора кишечника при аппендиците является основным источником возбудителей инфекции области хирургического вмешательства. В некоторых случаях регистрируются грамположительные кокки [9].

Применение двухэтапной профилактики гнойно-воспалительных осложнений после аппендэктомии, состоящей из периоперационной антибиотикопрофилактики цефалоспориновыми антибиотиками третьего поколения и обработки операционной раны 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата, привело к снижению частоты их возникновения с 12,2 до 3,7%.

Несмотря на комплексную профилактику, у 7 (3,7%) больных в основной группе на этапе стационарного лечения развились гнойно-воспалительные осложнения, в контрольной группе – у 11 (12,2%) больных. Нагноение операционной раны произошло у 3 (1,6%) больных основной группы и у 6 (6,7%) пациентов контрольной, гематома операционной раны – у 3 (1,6%) больных основной группы и у 2 (2,2%) больных контрольной, серома операционной раны – у 1 (0,5%) больного основной группы и у 3 (3,3%) больных контрольной.

Обсуждение

Исходя из полученных нами результатов бактериологического исследования, наиболее приемлемым в периоперационной профилактике гнойно-воспалительных ослож-

нений при аппендэктомии следует считать цефалоспориновые антибиотики третьего поколения. В настоящее время не может быть унифицированных схем антибиотикопрофилактики в хирургии: ни один антибактериальный препарат не в состоянии обеспечить профилактику нагноений операционных ран без учета факторов риска развития гнойных осложнений [10]. Комплексный подход к профилактике осложнений с учетом состояния больного, особенностей микробной флоры, характера и объема оперативного вмешательства, его травматичности и длительности, использование возможностей неспецифической и специфической профилактики позволяют добиться успеха в предупреждении операционных гнойных осложнений.

Целью профилактического введения антимикробного препарата является не полное выведение микроорганизмов из тканей, а лишь значительное уменьшение микробного числа, уменьшение до уровня, предполагающего эффективную работу иммунной системы в предотвращении развития гнойной инфекции [11].

Антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений зависит от вида оперативного пособия и показана в случае значительной микробной обсемененности раны или условной радикальности ее хирургической обработки. При плановых чистых операциях антибиотикопрофилактика, как правило, назначается только при наличии общих и местных факторов, неблагоприятно влияющих на течение раневого процесса. При условно чистых операциях рекомендуемая схема введения антибиотика – до операции и в течение 8–24 ч. При контаминированных операциях препарат вводится до операции и в течение 24–48 ч, при инфицированных операциях – до операции и в течение 3–5 сут. Выбор препарата зависит от предполагаемой чувствительности микрофлоры, которая может обсеменить операционную рану в ходе операции, и в раннем послеоперационном периоде [12]. Чаще всего используют малотоксичные препараты широкого спектра действия в среднетерапевтических дозах, хорошо проникающие в ткани – зоны риска развития инфекции. При плановых операциях обычно достаточно использования цефалоспоринов первого–второго поколения или защищенных пенициллинов. Введение антибиотика в

организм пациента необходимо производить до разреза кожи (введение через 3–4 ч после контаминации уже неэффективно и не играет профилактической роли) и повторить, если операция длится более 3 ч [13].

Заключение

Сочетание антибиотика и антисептика при профилактике гнойно-воспалительных осложнений при аппендэктомии наиболее эффективно. Обработка контаминированной операционной раны во время аппендэктомии 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата эффективна в отношении большинства возбудителей инфекции, не приводит к увеличению длительности операции, сопровождается минимальными материальными затратами, проста в исполнении.

Литература

1. Канишин Н.Н., Воленко А.В., Файнберг К.А. и др. Осложнения заживления раны после аппендэктомии. Медицинские и экономические аспекты. Хирургия 1991; 3: 119–23.
2. Стручков В.И., Гостинцев В.К., Стручков Ю.В. Хирургическая инфекция: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 1991.
3. Давыдов Ю.А., Ларицев А.Б. Вакуум-терапия и раневой процесс. Ярославль, 1995.
4. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. Профилактика нагноений послеоперационных ран в неотложной абдоминальной хирургии. Труды Международной конференции «Раны и раневая инфекция». М., 1993; 1: 25–7.
5. Девятков В.А., Петров С.В. Микробное обсеменение ран и профилактика гнойных осложнений. Хирургия 1992; 7–8: 70–4.
6. Burke J.E. The effective period of antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery 1961; 50: 161–9.
7. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Туманов В.П. и др. Лечение ран. Учебно-методическое пособие. М., 2004.
8. Рычагов Г.П., Нехаев А.Н. Значение госпитальной инфекции в развитии осложнений после аппендэктомии. Актуальные проблемы биологии и медицины. Сборник научных трудов сотрудников МГМИ. Минск, 1996; 2: 314–6.
9. Wenzel R.P. N Engl J Med 1992; 326: 337–9.
10. Титов Л.П., Адарченко А.А., Гудкова Е.И. Микробиологический мониторинг устойчивости возбудителей внутрибольничных инфекций к антимикробным препаратам. Мед. нов. 1999; 8: 8–10.
11. Чаленко В.В., Жилкина С.В., Трубина М.В. и др. Антибактериальная и дезинтоксикационная терапия при остром аппендиците. Вестн. хир. 1992; 1–2–3: 28–32.
12. Motola G, Russo F, Mangrella M. Antibiotic prophylaxis for Surgical Procedures: a survey from an Italian university hospital. J Chemother 1998; 10: 375–80.
13. Зубарева Н.А., Сандаков П.Я., Шарипова И.С. и др. Применение цефуроксима для профилактики гнойно-септических осложнений после аппендэктомии. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2003; 5(Прил. 1): 19–20.

Этиологическая структура и пути улучшения профилактики инфекционных осложнений у пациентов с политравмой

А.А.Кузин¹, Т.Н.Суборова¹, П.И.Огарков¹, И.М.Самохвалов¹, В.В.Бояринцев², С.В.Гаврилин¹,
А.С.Самойлов², С.А.Свистунов¹

¹ФГОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова МО РФ, Санкт-Петербург,

²Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва

Введение

Актуальность. Актуальной проблемой, возникающей в процессе лечения пациентов с тяжелыми травмами, особенно с политравмами, является развитие у них инфекционных осложнений. Под термином «политравма» понимают тяжелую либо крайне тяжелую сочетанную или множественную травму, сопровождающуюся острым нарушением жизненно важных функций и требующую реанимационных и хирургических мероприятий интенсивной терапии в специализированном многопрофильном стационаре. В отличие от послеоперационных инфекций в их патогенезе особую роль имеют полиорганные изменения вследствие действия повреждающих факторов травмы и системный воспалительный ответ на эндогенную токсемию. Эти взаимоотношения процессы характеризуют травматическую болезнь и определяют ее течение [1–5]. На исходы и длительность лечения пострадавших в стационарах существенное влияние оказывает вид инфекционного осложнения. Клинические проявления инфекции у пострадавших носят полиморфный характер: от раневой инфекции и органных поражений до развития септических состояний, возможно развитие у одного пациента нескольких инфекционных осложнений [6–8]. Наряду с аутоинфекцией отдельного внимания заслуживают инфекции, вызванные госпитальными микроорганизмами, так как их профилактика в хирургических стационарах имеет существенные особенности [9–12]. В связи с этим необходимо изучить их роль и разработать на этой основе пути улучшения профилактики среди пострадавших с политравмами.

Цель и задачи исследования. Цель исследования заключалась в обосновании путей улучшения профилактики инфекционных ослож-

нений у пациентов с политравмой. Для этого оценили среднюю частоту и структуру инфекционных осложнений у пациентов с политравмой, летальность, обусловленную присоединением инфекции; изучили этиологическую структуру, определили клинические и эпидемиологические закономерности развития инфекций у пациентов; обосновали и предложили организационные и эпидемиологические пути улучшения профилактики инфекционных осложнений.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе хирургического стационара, специализирующегося на оказании медицинской помощи раненым и пострадавшим с политравмами. В исследование включены анализы исходов лечения 4557 пациентов с ранениями и травмами за 8-летний период наблюдения (1999–2007 гг.), в том числе ретроспективно 4389 историй болезни и 256 случаев (2004–2007 гг.) проспективного наблюдения (от момента получения травмы и до исхода лечения в стационаре). В соответствии с принятой оценкой тяжести полученных повреждений и тяжести состояния пострадавших к политравмам относили повреждения с тяжестью от 1 до 12 баллов и более по шкале ВПХ-П и тяжестью состояния пациентов при поступлении в стационар более 21 балла по шкале ВПХ-СП [13]. Доля пострадавших с политравмой составила 40,89% (1862 пациента). У обследованных проспективно пострадавших тяжесть повреждений по шкале ВПХ-П составила $9,7 \pm 1,24$ балла, тяжесть состояния при поступлении в стационар по шкале ВПХ-СП – $28,7 \pm 3,21$ балла. Средний возраст обследованных пациентов был $43,28 \pm 3,4$ года, среди них преобладали мужчины, поступившие на лечение с травмами разной локализации ($70,24 \pm 2,5\%$). В работе исполь-

зовали клинические, эпидемиологические, бактериологические и математико-статистические методы исследования. Проводили исследование объективного статуса пациентов и изучение динамики клинико-лабораторных показателей. Применяли стандартные эпидемиологические определения случаев инфекционных осложнений для каждой нозологической формы и методы эпидемиологической диагностики [10, 11]. Забор клинического материала осуществляли в соответствии с общепринятыми методами исследования существующими стандартными методиками [5]. Было проведено бактериологическое исследование клинического материала 1094 (58,8%) пациентов с политравмой, имевших признаки инфекционных осложнений, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Из них 256 пострадавших обследовали бактериологически в динамике лечения на 1–3, 5–10, 13–21-е сутки. Всего отобрано 4424 пробы клинического материала, в том числе 1234 пробы материала дыхательных путей, 926 проб мочи, 886 проб раневого отделяемого и 1378 проб крови. Кратность исследования клинического материала варьировала от 1,58 для раневого отделяемого до 2,31 для проб крови (в среднем $1,85 \pm 0,16$).

Результаты

Установлено, что среди поступивших на лечение лиц с ранениями и травмами группой высокого риска по развитию инфекционных осложнений являются пострадавшие с политравмой (см. рисунок).

Среднегодовая частота инфекционных осложнений в группе пациентов с политравмой на всем протяжении исследуемого периода оставалась высокой, в среднем составила $78,52 \pm 4,25\%$. Инфекционные осложнения клинически про-

являлись поражением дыхательных и мочевыводящих путей, раневой инфекцией, бактериемией и сепсисом, другими патологическими состояниями, обусловленными инфекцией. Среди них было отмечено преобладание инфекций дыхательных путей, развивающихся в форме трахеобронхита и пневмонии, связанных с интубацией трахеи и проведением длительной (>2 сут) искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Висцеральные инфекционные осложнения, представленные инфекциями дыхательных и мочевыводящих путей, диагностированы с 3-х суток, при максимальной вероятности развития на 8-е сутки лечения. Местные формы инфекционных осложнений развивались начиная с 5-х суток. Генерализованные инфекционные осложнения начинали развиваться с 7-х суток с максимальной частотой развития на 9–10-е сутки.

Закономерностями клинических проявлений инфекционных осложнений у пациентов с политравмой, которые поступили на лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии, были их сочетанность и последовательность появления, характеризующиеся этапным развитием у одного пациента 2 осложнений и более в динамике травматической болезни. Так, на 2-е сутки после травмы в 70% случаев проспективного наблюдения пациентов, которым проводили ИВЛ, было от-

мечено развитие внутрибольничного трахеобронхита, а на 3–4-е сутки – инфекции мочевыводящих путей. Сочетанные инфекции были выявлены у 74,6% пациентов, а у 25,4% – клинические признаки инфекционного процесса одной локализации.

За исследуемый период от разных причин в стационаре умерли 846 человек, при этом среднемноголетняя летальность среди пострадавших составила $6,7 \pm 1,2\%$. В посмертных диагнозах инфекционные осложнения были зарегистрированы в 62,3% случаев и более чем у 90% пациентов, умерших в сроки более 2 сут после поступления в стационар. Среди умерших раненых и пострадавших доминировали пациенты с политравмой (81,4%), летальность которых была существенно выше в группе пациентов, у которых развились инфекционные осложнения ($p < 0,05$). Характер их клинических проявлений был идентичен тем, которые развивались и у пациентов с благополучным исходом лечения. Непосредственно предшествовали наступлению летального исхода сочетанные инфекции (комбинации инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, раневых инфекций) и сепсис, развитие которого часто было связано с инфекционным поражением легких. Среднемноголетняя частота случаев сочетанных инфекционных осложнений у пациентов с тяжелыми ранениями и травмами со-

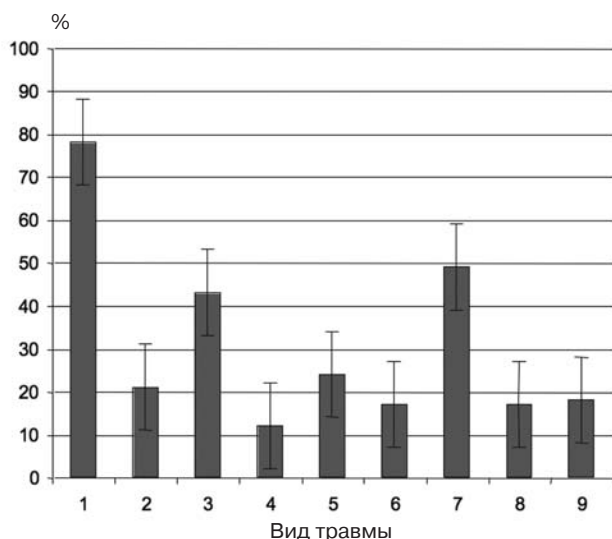
ставляла за период с 1999 по 2007 г. 46,52 на 100 поступивших пострадавших с травмами.

Было установлено, что инфекционные осложнения разных локализаций могли быть вызваны как одним и тем же возбудителем, так и ассоциациями микроорганизмов, а также один и тот же микроорганизм выделялся от одного пациента неоднократно. Кроме того, было установлено развитие суперинфекции в разные сроки лечения пациента. Анализ этиологической структуры инфекционных осложнений показал ее отличие при разных исходах лечения пострадавших. У пациентов с благоприятным исходом осложнения были чаще связаны с участием возбудителей одной группы ($p < 0,001$), а с неблагоприятным исходом – с комбинациями грамотрицательных, грамположительных бактерий и грибов ($p < 0,001$). Частота участия в развитии инфекционных осложнений различных комбинаций возбудителей была наиболее высокой у пациентов с неблагоприятным исходом и нарастала в многолетней динамике.

При бактериологическом исследовании образцов клинического материала, полученных от 1094 пациентов с политравмой, имевших клинические признаки инфекционных осложнений, было выделено 2859 штаммов микроорганизмов, среди которых преобладали грамотрицательные бактерии (1720 штаммов, $60,16 \pm 1,79\%$). Из них $32,49 \pm 1,72\%$ составили представители семейства *Enterobacteriaceae*, а $27,67 \pm 1,64\%$ – неферментирующие грамотрицательные бактерии. Доля грамположительных бактерий составила $33,72 \pm 1,73\%$, грибов рода *Candida* – $6,12 \pm 0,88\%$. Всего из клинического материала, полученного от пациентов с инфекционными осложнениями разных локализаций, были выделены и идентифицированы представители 20 родов и 52 видов, среди которых наибольший удельный вес имели роды *Staphylococcus* (19,0%), *Pseudomonas* (13,1%), *Klebsiella* (12,7%), *Enterococcus* (8,6%), *Acinetobacter* (8,4%), *Escherichia* (6,61%), *Candida* (6,12%). Среди выделенных видов микроорганизмов доминировали *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *E. coli*, *E. faecalis* и *E. faecium*, *S. maltophilia*, *P. mirabilis* и грибы *C. albicans* (см. таблицу).

Анализ этиологической структуры отдельных видов инфекционных осложнений показал, что в 90,4% случаев инфекций дыхательных путей это были грамотрица-

Среднемноголетняя частота инфекционных осложнений у пациентов в зависимости от вида травмы (1999–2006 гг.): 1 – тяжелая сочетанная травма (n=1278); 2 – сочетанная нетяжелая травма (n=95); 3 – открытая черепно-мозговая травма (n=67); 4 – закрытая черепно-мозговая травма (n=114); 5 – изолированная травма конечностей (n=182); 6 – закрытая травма груди (n=20); 7 – комбинированная травма (n=53); 8 – прочие травмы (n=60); 9 – последствия травм (n=370).



тельные бактерии, среди которых преобладали *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.*, а у 20% пациентов был обнаружен *S. aureus*. В многолетней динамике отмечалась смена возбудителей и снижение частоты случаев инфекций, связанных с *P. aeruginosa* и *S. aureus* при увеличении частоты выделения *K. pneumoniae* и *Escherichia spp.*

Основными возбудителями инфекций мочевыводящих путей у обследованных пациентов были энтерококки, грибы рода *Candida* и представители грамотрицательных бактерий – *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *E. coli*. Следует отметить высокую частоту инфекций мочевыводящих путей, связанных с грамотрицательными бактериями, которые были выделены от 73% пациентов с политравмой.

При бактериологическом исследовании образцов крови был выявлен рост возбудителей в 253 случаях ($39,29 \pm 3,77\%$) и установлено, что бактериемия в 64,97% случаев сопровождала развитие осложнений нескольких локализаций, у 31,85% пациентов с политравмой была связана с инфекцией дыхательных путей. Среди возбудителей преобладали представители группы коагулазонегативных стафилококков (*Staphylococcus spp.* – 82 штамма, $26,37 \pm 4,90\%$ изолятов), *S. aureus* и *Klebsiella spp.* занимали 2-е и 3-е место (71 штамм, $22,83 \pm 4,66\%$ и 60 штаммов, $19,29 \pm 4,39\%$ соответственно). Частота выделения грамположительных бактерий при бактериемии составила $66,01 \pm 5,84\%$, грамотрицательных – $43,48 \pm 6,11\%$. Следует отметить, что бактериемия, вызванная грамположительными бактериями, выявлялась чаще, чем грамотрицательными ($p < 0,001$), однако в многолетней динамике соотношение частоты выделения этих возбудителей изменялось в зависимости от периода исследования. Также из крови пациентов были выделены и другие штаммы возбудители: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Proteus spp.*, *C. freundii*, микроорганизмы, относящиеся к роду *Enterococcus* и др.

Основными возбудителями местных инфекционных осложнений у пациентов с политравмой в период исследования были *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa* и *E. coli*, которые в 60% случаев встречались в монокультуре, а в 40% – в ассоциациях. В динамике исследования установлено снижение частоты выделения *S. aureus* и увеличение частоты выделения *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, грибов рода *Candida*.

В многолетней динамике изменялся не только спектр госпитальных микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными осложнениями, но и резистентность штаммов к антибактериальным препаратам. В течение периода наблюдения отмечено постепенное снижение чувствительности грамотрицательных бактерий к β -лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам. Устойчивость к β -лактамам среди штаммов *P. aeruginosa* быстро нарастала и была связана с распространением в разные годы возбудителей с различными изменениями свойствами. Аналогичные изменения были отмечены и у других возбудителей. Это приводило к постоянной циркуляции в стационаре разных резистентных штаммов микроорганизмов, которые индуцировали развитие инфекционных осложнений у пациентов с ранениями и травмами, поступающих в стационар. Инвазивные факторы лечебно-диагностического процесса и селекция возбудителей под влиянием антибактериальных препаратов способствовали поддержанию интенсивности эпидемического процесса инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, и росту числа их случаев среди пострадавших.

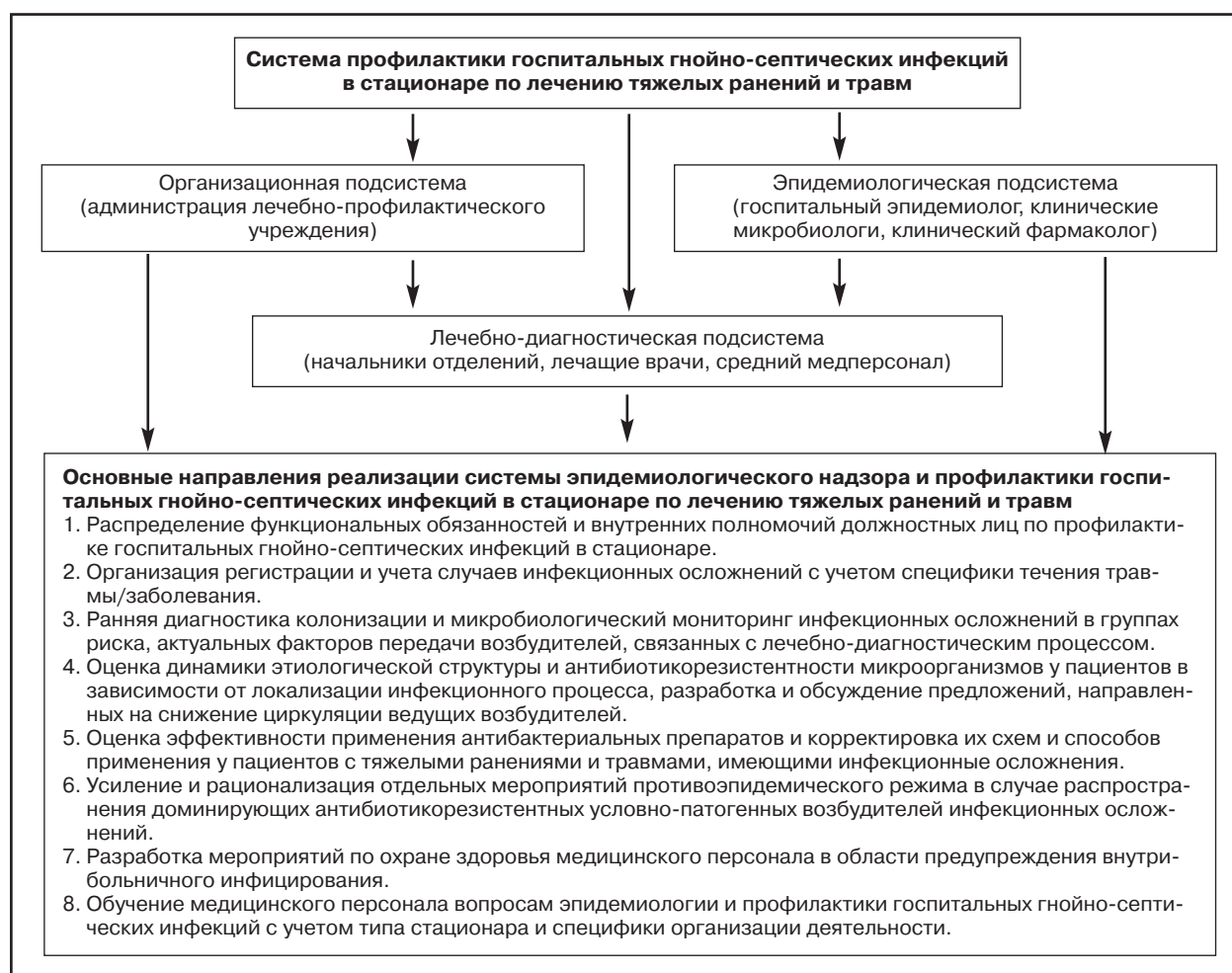
Анализ системы профилактики инфекционных осложнений у пострадавших с ранениями и травмами показал, что она строится для каждого пациента путем осуществления стандартных лечебно-профилактических мероприятий лечащими врачами и использования антибактериальных препаратов. В связи с тем что в этиологической структуре инфекционных осложнений у пациентов с политравмой ведущее значение имеют условно-патогенные госпитальные микроорганиз-

мы, распространенные в стационаре, требуется разработка организационных и эпидемиологических элементов единой системы профилактики госпитальных гнойно-септических инфекций с учетом специфических особенностей функционирования стационара и контингента пациентов, которым оказывается наиболее трудоемкая медицинская помощь. Наш опыт показал, что только в условиях сотрудничества организаторов здравоохранения (администрация лечебно-профилактического учреждения), лечащих врачей и специалистов, занимающихся профилактикой госпитальных гнойно-септических инфекций (госпитальные эпидемиологи, клинические микробиологи, фармакологи), можно добиться существенных результатов по улучшению исходов лечения пациентов из группы риска по развитию инфекционных осложнений (см. схему).

Такое взаимодействие должно осуществляться системно и быть направлено на разрыв циркуляции и элиминацию прежде всего доминирующих микроорганизмов, выделенных от 2 пациентов и более, имеющих клинические признаки инфекционных осложнений. Так, в период распространения резистентных штаммов MRSA был проведен комплекс санитарно-противоэпидемических мероприятий, включающий усиление дезинфекционного режима помещений и медицинского оборудования, ограничение перемещений медицинского персонала в отделении интенсивной терапии, сокращение числа врачей, участвующих в ежедневных обходах, контроль за ношением масок и обработкой рук, выявление и санацию носителей среди медицинского персонала. Его результа-

Этиологическая структура инфекционных осложнений травматической болезни (1999–2007 гг.)

Микроорганизм	Число штаммов	
	абс.	%
<i>S. aureus</i>	301	$10,53 \pm 1,13$
<i>S. epidermidis</i>	124	$4,34 \pm 0,75$
<i>P. aeruginosa</i>	358	$12,52 \pm 1,21$
<i>K. pneumoniae</i>	340	$11,89 \pm 1,19$
<i>E. faecalis</i>	165	$5,77 \pm 0,85$
<i>E. faecium</i>	80	$2,80 \pm 0,60$
<i>A. baumannii</i>	205	$7,17 \pm 0,95$
<i>E. coli</i>	180	$6,30 \pm 0,89$
<i>C. albicans</i>	120	$4,20 \pm 0,74$
<i>P. mirabilis</i>	79	$2,76 \pm 0,60$
<i>S. marcescens</i>	72	$2,52 \pm 0,57$
<i>S. pyogenes</i>	48	$1,68 \pm 0,47$
<i>S. maltophilia</i>	87	$3,04 \pm 0,63$
<i>B. cepacia</i>	72	$2,52 \pm 0,57$



том стало двукратное снижение частоты инфекционных осложнений стафилококковой этиологии в период с 2002 по 2007 г.

Таким образом, наряду с индивидуальной профилактикой и лечением пациентов с политравмой, имеющих инфекционные осложнения, важное значение имеют организационные и эпидемиологические мероприятия, основанные на внутрисистемном взаимодействии администрации лечебно-профилактического учреждения и специалистов, заинтересованных в предупреждении распространения в стационаре госпитальных гнойно-септических инфекций.

Обсуждение

Пострадавшие с политравмой, поступающие на лечение в стационар, являются группой высокого риска среди всех пациентов по развитию инфекционных осложнений, что подтверждается высоким уровнем их среднесуточной частоты и летальности, вызванных присоединением инфекции. Закономерности проявлений инфекционного процесса у пациентов могут быть связаны с аутоинфекцией, распространение которой объясняется миграцией микроорганизмов из ес-

тественных биотопов или очагов носительства посредством гематогенного и лимфогенного механизмов диссеминации [6, 12]. Однако проспективное наблюдение пострадавших с политравмой и анализ этиологической структуры микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными осложнениями, показали доминирующую роль условно-патогенных возбудителей, распространенных в стационаре. Это подтверждает важную роль экзогенного механизма инфицирования пациентов, значение которого возрастает в период распространения доминирующего штамма возбудителя.

Клинико-эпидемиологическими особенностями инфекционных осложнений у пациентов с политравмой является их сочетанность и последовательность развития, которые в динамике травматической болезни характеризуют индивидуальные проявления инфекционного процесса. Оценка этиологической структуры инфекционных осложнений, возникших у пациентов с политравмой, показала, что под влиянием проводимой антибактериальной терапии вследствие селекции микроорганизмов могут возникать резистентные штаммы

возбудителей. Некоторые из них способны получать распространение в стационаре, проявляющееся ростом частоты инфекционных осложнений одной или нескольких локализаций у пациентов.

Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с политравмой должна носить не индивидуальный характер лечебно-профилактических мер, проводимых лечащими врачами, а предполагать выполнение комплекса приоритетных мероприятий, являющихся результатом системного взаимодействия администрации и специалистов из числа врачебно-сестринского состава, принимающего активное участие в профилактике госпитальных гнойно-септических инфекций. Только эффективно функционирующая система эпидемиологического надзора и профилактики способна оказать противодействие распространению полирезистентных условно-патогенных возбудителей и снизить частоту вызываемых ими инфекций, что поможет улучшить исходы лечения пациентов с политравмой. Степень эффективности функционирования такой системы в хирургических стационарах определяет качество оказания медицинской помощи паци-

ентам [11]. Отличие этой системы для стационара по лечению тяжелых ранений и травм определяется необходимостью регистрации и учета всех инфекционных осложнений, которые возникают на разных сроках лечения пациента, использованием адаптированных стандартных определений случаев инфекций для каждой нозологической формы, имеющейся у пациента, необходимостью проведения постоянного микробиологического мониторинга и другими специфическими параметрами.

Организационные и эпидемиологические пути улучшения профилактики инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелыми ранениями и травмами определяются структурной организацией системы эпидемиологического надзора и профилактики, основанной на рациональном распределении функциональных обязанностей и надеждении внутренних полномочий специалистов и учитывающей результаты эпидемиологической диагностики, позволяющей определить приоритетные мероприятия в борьбе с госпитальными гнойно-септическими инфекциями.

Выводы

1. Пострадавшие с политравмой являются группой высокого риска по развитию инфекционных осложнений, что подтверждается значительной их частотой развития и негативным влиянием присоединения инфекции на исход лечения.

2. Клинико-эпидемиологическими закономерностями проявлений эпидемического процесса инфекций у пострадавших с политравмами являются последовательность и сочетанность появления их клинических форм, определяющих длительность выделения возбудителей во внешнюю среду стационара.
3. В развитии инфекционных осложнений у пострадавших с политравмами существенное значение имеет экзогенный механизм инфицирования, связанный с антибиотикорезистентными условно-патогенными микроорганизмами, способными принимать эпидемический характер распространения.
4. Профилактику инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой необходимо проводить системно с учетом рационального распределения функциональных обязанностей и полномочий должностных лиц стационара, результатов эпидемиологической диагностики проявлений эпидемического процесса госпитальных гнойно-септических инфекций, разработки приоритетных мероприятий и оценки эффективности их проведения.

Литература

1. Гуманенко Е.К., Лебедев В.Ф. Политравма и госпитальные инфекции. Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени. *Мат. междунар. науч. конф.* СПб, 2006; 19–23.
2. Немченко Н.С. Воспалительный ответ на политравму. Новые технологии в во-

- енно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени. Там же. 226–7.
3. Borzotta AP, Polk HC. Multiple system organ failure. *Surg Clin of North Am* 1983; 63 (2): 315–33.
4. Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J. Surg.* 1996. 20; 454–9.
5. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J. Surg.* 1996. 20 (4): 411–7.
5. Зубков М.Н. Сбор, транспортировка и трактовка результатов микробиологических исследований. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2004. 6 (2); 143–54.
6. Ерюхин И.А., Хруткин В.А., Бадиков В.Д. Раневая инфекция. *Хирургические инфекции: руководство.* СПб: Питер, 2003; 246–9.
7. Baue AE, Durham R, Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock* 1998; 10: 79–89.
8. Bone RG. Let's agree on terminology: definition of sepsis. *Crit Care Med.* 1991; 19 (7): 973–6.
9. Акимкин В.Г., Карпун Н.А., Климова Г.М. и др. Организация системы профилактики септических осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2008; 2; 11–6.
10. Брусина Е.Б., Рычагов И.П. Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургии. *Новосибирск: Наука*, 2006.
11. Зуева Л.П. Опыт внедрения системы инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях. СПб: СПб ГМА им. И.И. Мечникова, 2003.
12. Профилактика внутрибольничных инфекций: руководство. Под ред. Е.П. Ковалевой и Н.А. Семиной. М.: Рапорт, 1993.
13. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм. СПб: Воен.-мед. акад., 1999.

*

Внутрибрюшные послеоперационные осложнения у пострадавших с повреждениями живота при сочетанной травме

В.В.Багдасаров¹, А.В.Тавадов², Е.А.Багдасарова¹, Л.А.Гузоева¹, О.Г.Плугин²,
Ю.Д.Миньковский¹, О.В.Игнатенко^{2,3}

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²городская клиническая больница №7;

³НИИ клинической хирургии РГМУ, Москва

Введение

Тяжелое состояние пострадавших, нестандартные ситуации, разнообразие вариантов сочетанных повреждений груди и живота, сопровождающихся кровотечением, определяют высокую долю диагностических, тактических, технических и сочетание этих ошибок, допускаемых на интраоперационном этапе.

По мнению проф. Е.Г.Григорьева, послеоперационный перитонит у пострадавших с сочетанными повреждениями живота в подавляющем большинстве наблюдений развивается в результате диагностических, тактических и технических врачебных ошибок.

Анализ результатов собственных клинических наблюдений и данных научной литературы показал, что основная причина высокой летальности у пострадавших с абдоминальными повреждениями при сочетанной травме – острая массивная кровопотеря и интраабдоминальные гнойные осложнения.

Интраабдоминальная инфекция является наиболее частым показанием к реоперации и причиной высокой летальности у пострадавших с повреждениями живота при сочетанной травме. Если при этом учесть выявленную в экспериментальных и клинических исследованиях сохранность всасывательной способности брюшины, а также склонность определенной части больных к персистенции внутрибрюшной инфекции, несмотря на ликвидацию причины перитонита, становится очевидным, что неоднократные отмывания брюшной полости при разлитом гнойном перитоните являются не только возможными и желательными, но и единственно необходимыми. Экспериментально доказанные положения свидетельствуют о том, что 1 микроб в благоприятных условиях размножается через 20 мин, а через

1 ч их становится 8, из этого понятна необходимость и целесообразность программируемых санаций.

После устранения причины перитонита неэффективность однократной интраоперационной санации брюшной полости может быть обусловлена не только ее реинфицированием микрофлорой и токсинами из мезотелиальных лакун и фибрина, но и неадекватностью устранения интестинального источника эндотоксикоза.

Многие авторы считают, что однократная санация в токсической стадии распространенного перитонита неэффективна из-за персистирования и рецидива внутрибрюшной инфекции. По их мнению, для того чтобы улучшить результаты лечения, следует обратиться к концепции: повторить вмешательство, чтобы оценить источник инфекции перитонита (тактика source control).

На кафедре госпитальной хирургии №2 ММА им. И.М.Сеченова (клиническая база ГКБ №7) более 10 лет у пострадавших с тяжелыми сочетанными повреждениями живота на фоне геморрагического шока и при лечении распространенных форм гнойного перитонита в токсической и терминальной фазах используют тактику «damage control» и «source control», т.е. «контроль повреждения» и «контроль источника перитонита».

Термин «damage control» («контроль повреждений») был введен в обращение М. Rotondo и соавт. (1993 г.) для обозначения систематизированного этапного хирургического лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота и геморрагическим шоком. Тяжесть состояния этих пострадавших, развитие необратимых органических нарушений на фоне декомпенсированного геморрагического шока, дополнительной интраоперационной кровопотери и хирур-

гического вмешательства обусловили разработку стратегии этапного лечения. Цель предлагаемой («редуцированной», сокращенной) тактики на первом этапе состоит только в остановке внутрибрюшного кровотечения и предупреждении контаминации брюшной полости, а после стабилизации состояния в условиях отделения интенсивной терапии выполняется окончательный, завершающий реконструктивно-восстановительный этап.

Тактика «source control» при токсической или терминальной фазе перитонита предполагает радикальное устранение и контроль источника перитонита. При распространенном гнойном перитоните после устранения его причины, источниками инфекции остаются кишечник, инфицированная париетальная и висцеральная брюшина, ликвидировать которую при однократной санации и традиционном лечении не представляется возможным. Опасность развития септического шока, персистирования или рецидива инфекции нередко вынуждает ограничивать радикальность первичной операции, применяя тактику «damage control» – сокращенную лапаротомию с программной реоперацией и санацией.

Патогенетическим обоснованием для «редуцированного» объема первичной операции были величина индекса Алговера более 1,5, тяжесть состояния по шкале APACHE II (16 баллов и более) и степень органной дисфункции по динамической шкале SOFA (4 балла и более).

Клинические наблюдения и методы исследования

Материалом для данного исследования являются результаты лечения 84 пострадавших с тяжелыми повреждениями живота при сочетанной травме. Наиболее часто повреждения живота сочетались с черепно-мозговой травмой (68–80,2%

наблюдений) и травмой груди (52–61,9%). Следует отметить, что в 90,4% наблюдений (76 пострадавших) имелись повреждения трех анатомических областей и более.

Повреждения селезенки наблюдали у 71 (84,5%) пациента, печени – у 46 (54,8%) и тонкой кишки – у 39 (46,4%) пострадавших. Ранения нижней полой вены имели место в 29 (34,5%) и повреждения поджелудочной железы – в 20 (23,8%) случаях.

Основными причинами послеоперационных осложнений, обусловивших необходимость реоперации, были перитонит у 31 (36,9%) пострадавшего и внутрибрюшные гнойники у 27 (32,1%) пациентов. Возраст пострадавших, которыми были преимущественно мужчины ($n=58$), колебался от 17 до 70 лет ($32,55 \pm 12,22$ года).

Дизайн исследования – проспективное, рандомизированное сравнительное открытое. Рандомизацию выполняли методом конвертов. Группы пострадавших были идентичны по полу ($p=0,524$), возрасту ($p=0,811$), исходному уровню систолического артериального давления (АД; $p=0,991$), частоты сердечных сокращений (ЧСС; $p=0,247$), гемоглобина ($p=0,843$) и гематокрита ($p=0,644$).

У 41 (48,8%) пострадавшего с тяжелыми повреждениями живота, сопровождающимися геморрагическим шоком, выполняли «редуцированный» объем первичной операции – технология тактики «damage control». В этой группе послеоперационный период осложнился развитием перитонита у 2 (4,9%) пациентов, а среди 43 (51,2%) пострадавших с традиционной стереотипной тактикой (полный радикальный объем первичной операции независимо от тяжести состояния), перитонит развился в 29 (67,4%), внутрибрюшные гнойники – в 27 (62,8%) случаях.

Семнадцать (41,5%) больных с лапаротомией в раннем послеоперационном периоде с помощью назоинтестинального зонда проводили интестинальный лаваж кишечника для разрешения динамической (паралитической) кишечной непроходимости (основная группа). Контрольную группу составили 12 (29,3%) больных с лапаротомией, у которых стимуляцию кишечной перистальтики выполняли традиционным способом. Кишечный лаваж начинали после операции в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Эффективность лаважа оценивали по восста-

новлению функции кишечника (объем или отсутствие гастростаза, наличие жидкого стула, степень инфильтрации и дилатации стенки кишки во время реоперации). Декомпрессивный назоинтестинальный зонд у больных основной группы удерживали в кишке в среднем около 96 ч, а в контрольной группе – около 6 сут.

В целях реализации программы исследования у больных использовали следующие методы:

- определение клинико-лабораторных параметров, необходимых для интегральной оценки по шкале APACHE II, расчет индекса Алговера (ЧСС/АД);
- определение клинико-лабораторных параметров, необходимых для интраоперационной и ежедневной оценки тяжести состояния по шкале SOFA (уровень сознания, АД, ЧСС, центральное венозное давление, потребность в вазопрессорах, билирубин, креатинин, тромбоциты).

Методы

Использовали следующие методы исследования:

- измерение АД осциллометрическим методом на прикроватных мониторах «Philips M3»;
- определение ЧСС на основании анализа одноканальной электрокардиограммы, частоты дыхательных движений по методу тетраполярной реографии, температуры тела термометрическим датчиком на прикроватных мониторах «Philips M3», контроль темпа мочеотделения;
- определение PaO_2 , PaO_2 , pH артериальной крови, концентрации электролитов плазмы с помощью аппарата «RapidLab 348»;
- определение гемоглобина крови, лейкоцитов с помощью гематологического счетчика «ABX Micros»;
- определение концентрации креатинина плазмы, общего билирубина на биохимическом анализаторе фирмы «Bayer»;
- для разрешения динамической кишечной непроходимости во время операции в начальном отделе тонкой кишки устанавливали двухпросветный назоинтестинальный зонд. Через наружный зонд для отмывания кишки от химуса вводили холодный раствор Рингера или физиологический раствор ($16-18^\circ C$) со скоростью 60–80 мл/мин в объеме до 2000 мл, а при необходимости через внутренний зонд осуществляли аспирацию желудочно-кишечного содержимого;

- проводили статистический анализ возможности прогноза летального исхода у пострадавших с повреждениями живота при сочетанной травме во время госпитализации на основании АД, ЧСС, уровня гемоглобина и лейкоцитов в крови, гематокрита, индекса Алговера, шкалы APACHE II с помощью корреляционного и регрессионного анализа, калибровки интегральных шкал APACHE II, GCS, SOFA;
- статистическую обработку клинических наблюдений осуществляли с помощью программы «SPSS 13,0» на персональном компьютере «Toshiba SA50-492».

Результаты и обсуждение

В наших наблюдениях у 59 (70,2%) из 84 пострадавших в сравниваемых по хирургической тактике группах были допущены ошибки: тактические ошибки – у 31 (36,9%), диагностические – у 6 (7,1%), технические – у 11 (13%) и сочетание указанных ошибок – у 11 (13%) пострадавших.

Атипичность течения послеоперационных осложнений, затруднения при выполнении первичной операции, а также недостаток навыков проведения повторных операций приводят к запоздалой и не всегда адекватной по объему релапаротомии.

Неудовлетворительные результаты при лечении послеоперационного перитонита привели нас к разработке интегральных систем (индекс поражения брюшины) оценки тяжести поражения органов брюшной полости при разлитом перитоните и прогностического индекса для выбора тактики лечения – определения показаний к релапаротомии [6].

Значительный интерес имеет прогностический индекс релапаротомий (ПИР), представленный J.Pusajo и соавт., который они используют при определении показаний к повторной лапаротомии [10]. Аналогичный индекс и алгоритм разработаны на кафедре госпитальной хирургии №2 ММА им. И.М.Сеченова [6] совместно с акад. РАМН Г.М.Соловьевым (1999 г.; табл. 1).

Частота релапаротомии зависела от величины прогностических показателей. Так, при величине индекса от 10 до 13 баллов релапаротомию выполняли в 50% наблюдений, а при величине индекса 16 баллов и более – у 100% больных.

Данные об интраабдоминальных осложнениях представлены в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что интраабдоминальные осложнения во 2-й группе (традиционная тактика) встречались значительно чаще (113–80,1%), чем в 1-й (технология «damage control»; 28 случаев, т.е. 19,9%).

При анализе причин тактических ошибок обнаружили, что даже своевременно начатая операция не гарантирует ее благополучный исход. Ретроспективный анализ клинических наблюдений показал, что как во время операции, так и к моменту окончания отмечается значительное нарастание тяжести состояния пострадавших. Полученные данные позволили сделать вывод о наличии зависимости между динамикой тяжести состояния от объема хирургического вмешательства.

Обнаружено, что у пострадавших существует корреляция продолжительности неотложного оперативного вмешательства на органах брюшной полости с вероятностью неблагоприятного исхода ($r=0,851$; $p<0,001$). Согласно полученным данным, продолжительность операции является главным фактором риска летального исхода при закрытой травме живота у пострадавших с индексом Алговера при поступлении более 1,0 и оценкой по визуально-аналоговой шкале кожных покровов более 3 баллов.

Средняя длительность оперативного вмешательства у умерших пациентов составила 127 ± 21 мин, у выживших – 76 ± 12 мин ($p<0,01$).

Граница максимально допустимой длительности оперативного вмешательства составляет примерно 109 мин, при превышении этого показателя летальность резко увеличивается.

Показанием к сокращенному объему операции (тактика «damage control» – остановка кровотечения, предупреждение дальнейшей микробной контаминации) является тяжелое и крайне тяжелое состояние пострадавшего (индекс Алгове-

ра более 1,5). Повторная операция с завершением полного объема хирургического лечения возможна после проведения интенсивного лечения в ОРИТ при условии объективного улучшения состояния пострадавшего (индекс Алговера менее 1,0, SOFA менее 7 баллов).

Главная ошибка во время операции – радикальное устранение всех имеющихся повреждений в условиях декомпенсированного шока.

Традиционная тактика большинства дежурных хирургов приводит к увеличению объема операции при нарушении последовательности действий: выполняются большие радикальные по объему операции на фоне продолжающегося или даже остановленного кровотечения. Тем самым нарушается главный принцип драматической хирургии – при тяжелой сочетанной травме на фоне геморрагического шока хирургическая помощь должна быть минимальной, щадящей и оптимальной. На первом этапе необходимо спасти жизнь пострадавшего, а после выведения из декомпенсированного геморрагического шока провести радикальную коррекцию повреждений.

Клиническое наблюдение

Пострадавшая А., 36 лет, переведена из госпиталя №, где была оперирована 04.09.09 г. после дорожно-транспортного происшествия. Диагноз: тяжелая сочетанная травма. Закрытая черепно-мозговая травма. Закрытая травма груди. Левосторонний пневмоторакс. Ушиб сердца. Закрытый перелом левой ключицы. Закрытая травма живота. Множественные разрывы тонкой кишки. Разрывы брыжейки тонкой кишки. Отрыв большого сальника. Размозжение купола слепой кишки. Разрывы внутренней косой мышцы живота, поясничной мышцы с двух сторон.

У пострадавшей с торакоабдоминальными повреждениями при тяжелой сочетанной травме была выполнена традиционная и радикальная по объему операция – резекция тонкой кишки с энтеро-

энтероанастомозом, правосторонняя гемиколэктомия с илеотрансверзоанастомозом, остановка кровотечения, дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства, ушивание лапаротомной раны наглухо. 08.09.09 г. (через 4 сут после операции) в связи с ухудшением состояния была переведена в ОРИТ городской клинической больницы №7 (клиническая база кафедры госпитальной хирургии №2 ММА им. И.М.Сеченова и кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ). При поступлении в ОРИТ ГКБ №7: медикаментозная седация, состояние по APACHE II – 25 баллов, острая почечная недостаточность, органный дисфункция по SOFA – 11 баллов. Из плевральной полости поступал воздух, по желудочному зонду – застойное содержимое. Живот умеренно вздут, ригиден, болезненный. Начата вено-венозная гемодиализация. После кратковременной интенсивной терапии выполнена компьютерная томография брюшной полости – патологии не выявлено. В связи с имеющимися на кафедрах и в больнице тактическими установками при тяжелых сочетанных торакоабдоминальных повреждениях на фоне геморрагического шока использовать тактику «damage control» и «source control», а также при наличии признаков послеоперационного осложнения (септический шок) была выполнена релапаротомия: в брюшной полости около 100,0 мутного выпота, некроз тонкой кишки на протяжении 30 см с перфорацией в непосредственной близости от ранее сформированного илеотрансверзоанастомоза, не состоятельность энтероэнтероанастомоза, обширная некластриальная флегмона передней брюшной стенки с гнойно-некротическим фасцитом с затеками на боковые области живота.

Выполнена резекция тонкой кишки, энтероэнтероанастомоза и илеотрансверзоанастомоза с формированием нового илеотрансверзоанастомоза. Кожа, подкожная клетчатка и мышцы широко иссечены и сформирована лапаростома. 09.09.09 г. – «source control» в условиях ОРИТ. 10.09.09 г. больная умерла (см. рисунок).

Таблица 1. Показатели для расчета ПИР

Признак	Балл
Выполнение первой операции по экстренным показаниям	3
Интраабдоминальная гипертензия (16 мм рт. ст. и более)	6
Боль в животе (через 48 ч после операции)	5
Динамическая кишечная непроходимость: субкомпенсированная через 72 ч после операции – гастростаз до 700 мл	2
Декомпенсированная – гастростаз более 700 мл	4
Дыхательная недостаточность	2
Почечная недостаточность	2
Интраабдоминальные осложнения (перитонит, абсцесс, не состоятельность кишечного анастомоза, кишечное отделяемое по дренажу, внутрибрюшное кровотечение, инфицированная эвентрация)	8

Данное наблюдение демонстрирует несостоятельность традиционной тактики – радикализм вмешательства на фоне травматического и геморрагического шока с ушиванием лапаротомной раны наглухо при массивном размождении и контаминации мышечного каркаса, а также излишний радикализм в устранении послеоперационных осложнений при септическом шоке. В данном наблюдении из-за септического шока необходимо было использовать принципы «damage control» и тактики «source control».

Анализ клинических наблюдений выявил следующие тактические ошибки, допускаемые во время операций:

- 1) субъективная и неадекватная оценка степени тяжести пострадавшего и прогноза вероятности летального исхода в первые сутки;
- 2) традиционный и стереотипный выбор объема хирургического вмешательства;
- 3) несоблюдение и нарушение последовательности действий при выполнении операции;
- 4) некорректное применение марлевых тампонов в целях временного гемостаза при профузном кровотечении;
- 5) ушивание лапаротомной раны наглухо без превентивной декомпрессии брюшной полости (профилактика развития интраабдоминальной гипертензии) при обширных повреждениях органов живота.

Неудовлетворительные результаты при лечении послеоперационного перитонита, а также отсутствие прорыва при использовании вспомогательных методов лечения (несмотря на применение современных антибактериальных препаратов) привели нас к активным ме-

тодам хирургической коррекции этого осложнения.

Правильная и своевременная трактовка результатов лечения перитонита, определение преимуществ и недостатков лапаростомии с этапными санациями позволяют избежать ложнопозитивных результатов и получить достоверную информацию.

Из 84 пострадавших у 29 (29,8%) в послеоперационном периоде развился посттравматический перитонит. Из них 27 (93,1%) оперированы по традиционной методике до воз-

никновения перитонита и 2 (6,9%) – по тактике «damage control» (см. табл. 2).

У 25 (86,2%) пострадавших при лечении перитонита использовали лапаростомию с программными санациями, а у 4 (13,8%) – программные санационные релапаротомии. Следует отметить, что в последнее время мы отказались от программных релапаротомий в пользу лапаростомии, так как считаем нецелесообразным зашивать лапаротомную рану наглухо, если через 24–48 ч предстоит этапная санация.

Клиническое наблюдение.



Таблица 2. Послеоперационные интраабдоминальные осложнения в сравниваемых группах

Характер осложнений	Количество осложнений		Группа			
	абс.	%	1-я (технология «damage control»)		2-я (контрольная)	
			абс.	%	абс.	%
Послеоперационный перитонит	31	22,0	2	6,5	29	93,5
Абсцесс брюшной полости	27	19,1	2	7,4	25	92,6
Несостоятельность кишечного анастомоза	9	6,4	3	33,3	6	66,7
Кишечные свищи	6	4,3	2	33,3	4	66,7
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	10	7,1	4	40,0	6	60,0
Внутрибрюшное кровотечение	7	5,0	2	28,6	5	71,4
Недиагностированное повреждение во время первой операции	5	3,5	2	–	3	–
Синдром интраабдоминальной гипертензии	15	10,6	–	15	100	–
Инфицированная эвентрация	17	12,0	5	29,4	12	70,6
Синдром кишечной недостаточности	14	9,9	6	42,9	8	57,1
	141	28	19,9	113	80,1	–

Высокую летальность (41,4%; из 29 умерли 12) среди пострадавших с разлитым послеоперационным перитонитом, у которых были применены лапаротомия и программные релапаротомии, можно объяснить: во-первых, неадекватно выполненной повторной операцией на релапаротомии; во-вторых, группой наиболее тяжелых больных с сочетанной травмой. Лапаротомия и программные релапаротомии являются, по нашим данным, эффективным методом интенсивной терапии при лечении разлитого послеоперационного перитонита.

Интраабдоминальные абсцессы мы рассматриваем как несомненное осложнение распространенного послеоперационного перитонита (в данном исследовании посттравматического). Основными симптомами неблагоприятной динамики состояния после окончания этапных санаций на фоне гипертермии могут быть признаки динамической кишечной непроходимости, септические признаки (отсутствие улучшения состояния, несмотря на интенсивную терапию), наличие свободной жидкости в брюшной или плевральной полости, повышение непрямой фракции билирубина.

В наших наблюдениях у 27 больных с интраабдоминальными гнойниками в 20 (70%) случаях использование ультразвуковой диапневтики привело к выздоровлению. В 7 (30%) наблюдениях при наличии внутрибрюшинных гнойников с анэхогенным содержимым ультразвуковое исследование (УЗИ) оказалось неэффективным. Этим больным была выполнена релапаротомия.

После пункционного лечения абсцессов под контролем УЗИ летальных исходов не было, а после релапаротомии умерли 2 больных.

Мы считаем анахронизмом использование марлевых тампонов с целью дренирования полости абсцесса (независимо от наличия или отсутствия пиогенной капсулы), так как капиллярность их исчезает через несколько часов после введения в полость гнойника и надежды на дренирующую способность тампонов эфемерны. Многолетнее традиционное и стереотипное применение тампонов—«затычек» в хирургии показало бесперспективность этого древнего способа лечения. С того момента, как в арсенале хирургов появились двухпросветные дренажи и активные аспирационные системы, альтернативы им, по на-

шему мнению, в настоящее время нет. Тампоны с целью тугой тампонады мы используем только для временной остановки кровотечения, когда другого способа на момент остановки кровотечения в операционной нет.

Динамическая (паралитическая) кишечная непроходимость играет главную роль в патогенезе, в прогнозе развития перитонита и возникновении интраабдоминальных осложнений.

В клинической картине послеоперационного пареза кишки превалирует ослабление или отсутствие перистальтических шумов, вздутие и тупые распирающие боли в животе, рвота и гастростаз более 1 л. На релапаротомии — растянутые, дряблые, инфильтрированные, переполненные застойным содержимым, покрытые фибрином и неперистальтирующие кишечные петли. В такой ситуации тонкая кишка становится источником перитонеального сепсиса и трудно ожидать, что необходимая и ставшая традиционной назоинтестинальная декомпрессия кишки способна разрешить проблему паралитической кишечной непроходимости.

Наш опыт использования назоинтестинального лаважа (А.В.Пугаев, В.В.Багдасаров. Патент №20728733 от 10 февраля 1997 г. «Способ угнетения секреции поджелудочной железы при остром билиарном панкреатите».) в целях ликвидации динамической кишечной непроходимости при деструктивном панкреонекрозе мы использовали при разлитом перитоните и паралитической кишечной непроходимости.

Поскольку в послеоперационном периоде кишечник становится основным источником перитонеального сепсиса, мы применили его отмывание по авторской методике при паралитической кишечной непроходимости для стимуляции и деконтаминации по аналогии с отмыванием брюшной полости на этапных санациях.

Эффективность стимуляции оценивали по количеству отделяемого по зонду и появлению стула. При отсутствии первоначального эффекта лаваж повторяли в том же объеме в течение 3 сут.

У 11 (26,8%) больных основной группы явления паралитической кишечной непроходимости (ПКН) удалось разрешить через 96 ч. Объем гастростаза (проксимальные отверстия назоинтестинального зонда находились в просвете желудка, поэтому потери из желудка и кишки суммировали) за этот интервал в

среднем составил 800 мл/сут. У 6 (14,6%) больных клинические признаки ПКН уменьшались через 120 ч и объем потерь по назоинтестинальному зонду за этот период в среднем достигал 880 мл.

В контрольной группе (12 больных) ликвидация ПКН и восстановление моторной функции происходили через 6–7 сут. Гастростаз в среднем составил 1400 мл.

Методика использования назоинтестинального лаважа при параллельной назоинтестинальной декомпрессии с помощью двухпросветного неприсасывающегося зонда в комплексе с селективной деконтаминацией кишечника позволяет значительно быстрее устранить декомпенсированную ПКН.

Необходимо отметить, что раннее отмывание химуса позволяет не только восстановить в короткие сроки перистальтику кишечника, но и ликвидировать интестинальную интоксикацию и волемические нарушения, вызванные ПКН, предупредить бактериальную транслокацию, понизить риск инфекционных осложнений и развития полиорганной недостаточности [11, 12]. В результате проведенного исследования выявлена отчетливая способность дуоденооеюнального лаважа уменьшать объем гастростаза и количества отделяемого по кишечному зонду.

Таким образом, ликвидация ПКН при разлитом гнойном перитоните в послеоперационном периоде является одним из главных вопросов, без решения которого не представляется возможным разорвать порочный круг и вывести больного из критического состояния.

Вторым симптомом неблагоприятия в брюшной полости является нарастание признаков интраабдоминальной гипертензии у пострадавших с ушитой наглухо лапаротомной раной. Установлена корреляционная связь между уровнем интраабдоминальной гипертензии и тяжестью состояния больных ($p > 0,05$). Увеличение интраабдоминального давления совпадало с увеличением количества баллов по шкале SOFA, что свидетельствовало об ухудшении тяжести состояния и развитии органной дисфункции.

Причинами интраабдоминальной гипертензии были патологические процессы, развивающиеся в результате абдоминальной травмы: сосудистый отек тканей, отек стенок кишечника, послеоперационное внутрибрюшное кровотечение (7–16,2%), развивающийся перитонит (17–39,5%), избыточная инфу-

зионная терапия (25,6%). Отсутствие эффекта от проводимого консервативного лечения на протяжении 6–8 ч и увеличение внутрибрюшного давления более 16 мм рт. ст. являлись показаниями к декомпрессивной релапаротомии и формированию лапаростомы.

Следующим по частоте осложнением была инфицированная эвентрация (17 пострадавших, 20,2%): 3 (7,3%) в основной и 14 (32,5%) наблюдений в контрольной группе. Эвентрация возникала как следствие повышения внутрибрюшного давления на фоне инфицирования краев лапаротомной раны. Во время осмотра брюшной полости старались выяснить причину интраабдоминальной гипертензии. При ликвидации инфицированной эвентрации выполняли некрэктомию в пределах фасциально-апоневротических слоев, укладывали на петли кишечника салыник, а на салынике размещали двухпросветный неприсасывающийся дренаж с активной аспирацией. Края лапаротомной раны сводили на спицах от аппарата Илизарова без захвата апоневроза. Внеочаговая фиксация кожных краев инфицированной лапаротомной раны защищает эвентрированные петли тонкой кишки от высыхания и предупреждает возникновение свищей. Эта тактика у пострадавших с инфицированной эвентрацией была успешной у 16 (94,1%) больных, однако в дальнейшем у всех формировалась вентральная грыжа.

Особые трудности появляются в решении ситуационных задач, которые возникают при несостоятельности анастомозов (9–11,9%), ушитых кишечных ранах особенно

с множественными абсцессами брюшной полости (9–10,7%), с несформировавшимися кишечными свищами (6–7,1%).

При возникновении несостоятельности кишечных швов на уровне начальных отделов тонкой кишки тактика была дифференцированной.

Следует отметить, что выведение концов тощей кишки на брюшную стенку у 3 (3,6%) больных хотя и является радикальным вмешательством при релапаротомии, исход лечения зависит от способа утилизации химуса и адекватности энтерального и парентерального питания.

В условиях незначительной несостоятельности тонкокишечных анастомозов (9–10,7%) и тяжелого состояния пострадавших при наличии малоподвижных и фиксированных отделов тонкой кишки использовали с положительным эффектом методику Н.Н.Каншина.

Как показал анализ наших наблюдений, выведение несостоятельных анастомозов (9 пострадавших), а также формирование пристеночных колостом, цекостом создают иллюзию отключения пассажа по кишке (умерли 7 больных).

Полное отключение достигается путем резекции несостоятельного анастомоза с выведением концевых колостом (4 пациента выздоровели). При отсутствии возможности выведения короткого дистального конца из брюшной полости его наглухо ушивали с подведением снаружи дренажа Чаффина–Каншина и активной аспирации.

Анализируя результаты лечения больных с разлитым перитонитом, необходимо отметить, что этапное

хирургическое лечение в условиях современного ОРИТ, безусловно, дороже традиционного, однако фактор удорожания стоимости лечения не должен доминировать над фактором ценности жизни.

Литература

1. Григорьев Е.Г., Расулов Р.И., Бельков Ю.А. Хирургия повреждений магистральных сосудов и органов живота. Новосибирск: Наука, 2003.
2. Van Goor H. *Interventional management of abdominal sepsis: uben and bow*. Springer-Verlag GmbH 2002; 387(5–6): 191–200.
3. Гостинцев В.К. *Пособие по лапаротомии при распространенном перитоните*. М., 1992.
4. Казарова Е.А. Роль полуоткрытой лапаротомии в комплексном лечении распространенного перитонита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
5. Багдасарова Е.А. *Тактика лечения повреждений живота при сочетанной травме (патогенетическое обоснование)*. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2008.
6. Моше Шайн. *Здоровый смысл в неотложной абдоминальной хирургии* (перевод с англ.). М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
7. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. *Перитонит*. М.: Литмтеппа, 2006.
8. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA et al. *Circulating interleukin and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever*. J Infect Dis 1990; 10 (161): 79–84.
9. Pusajo JF, Bumascby E, Guillermo R, Doglio, Mario R. et al. *Postoperative Intra-abdominal Sepsis Requiring Reoperation* 1993.
10. Bonnevill O. *Survival in peptic ulcer*. Gastroenterology 1978; 75: 1055–60.
11. Tytgat GN. *Helicobacter pylori: causal in peptic ulcer disease*. 9 Congr. of Gastroenterology. Working Party reports. Melbourne: Blanc Welf, 1990: 36–43.
12. Симонян К.С. *Перитонит*. М., 1971.
13. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Чубченко С.В. *Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние проблемы в 2007 г.* Инф. в хир. 2007; 5(3): 20–9.
14. Cheatham ML. *Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome*. New Horiz 1999; 96–115.
15. Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES, Delbinger EP. *Determinants of organ malfunction in death in patients with intraabdominal sepsis*. Arch Surg 1983; 118(2): 242–9.

— * —

Ревизионные операции в травматологии и ортопедии: усиление остеоинтеграции после глубоких инфекционных осложнений

В.В.Бояринцев¹, А.С.Самойлов¹, Д.В.Давыдов², А.П.Середа², М.Г.Марченко²

¹Главное военно-медицинское управление МО РФ,

²Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Инфекционные осложнения в травматологии и ортопедии

Особенностью хирургических вмешательств в травматологии и ортопедии является имплантация инородных тел: эндопротезов, пластин, штифтов и других материалов. Впервые потенцирующее влияние инородных материалов на развитие инфекционных осложнений было описано S.Elek и P.Conen в 1957 г. [43]. Они доказали, что наличие имплантатов приводит к повышению риска развития абсцесса в 10 тыс. раз. W.Zimmerli и соавт. подтвердили эти выводы в опытах на животных, объяснив феномен локальной недостаточности гранулоцитов [99, 100]. Поверхность имплантатов (металл, полиэтилен, костный цемент) сама по себе приводит к появлению иммунной реакции на чужеродный материал [52]. Развивающаяся вокруг имплантата иммунонекомпетентная «фиброинфламационная» зона приводит к повышенной восприимчивости к инфекции за счет того, что на инертной поверхности имплантата микроорганизмы приобретают способность комплексной колонизации с образованием полисахаридного матрикса – так называемой биопленки. В свою очередь биопленка ингибирует фагоцитоз и значительно снижает эффективность антибиотиков [53]. Если микроорганизмы достигнут поверхности имплантата, то большинство из них сможет адгезироваться [51]. Адгезия микроорганизма зависит от физико-химических свойств самой бактерии и поверхности импланта (электромагнитная полярность, гладкая или шершавая поверхность).

Другой особенностью оперативной травматологии и ортопедии с применением имплантатов является отсроченная манифестация ин-

фекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), которые могут дебютировать спустя несколько месяцев и даже лет после операции. Патогенез ранних ИОХВ (к ранним относят те случаи, которые проявляются в течение первых 3 мес после хирургического вмешательства) хорошо изучен в отличие от поздних ИОХВ (диагностированных позже 3-месячного срока). В большинстве случаев возбудителем ранних ИОХВ является эндогенная флора, однако не стоит забывать о таких потенциальных причинах ИОХВ, как контаминированные инструменты, попадание возбудителей с кожи, слизистых оболочек пациента и от персонала операционной [35]. Теоретически в течение первых нескольких суток после операции причиной возникновения ИОХВ может быть бактериемия, однако на практике истинно гематогенные причины ИОХВ регистрируются чрезвычайно редко [13]. В настоящее время не установлено, как долго поверхность имплантата непосредственно контактирует с циркулирующей кровью и как следствие является мишенью колонизации при бактериемии. Отсутствие ответа на этот вопрос во многом затрудняет исследование патогенеза поздних ИОХВ [38]. В целом патогенез поздних ИОХВ может быть объяснен либо «дремлющей инфекцией», либо истинной послеоперационной бактериемией [33, 46].

Для предотвращения ИОХВ в оперативной ортопедии необходимо тщательное соблюдение правил асептики и адекватная периоперационная антибиотикопрофилактика, которая должна учитывать особенности, связанные как с пациентом (вид возбудителя, аллергические реакции, антибиотикотерапевтический анамнез, коморбид-

ность и др.), так и с лечебным учреждением. У пациентов с высоким риском глубоких ИОХВ целесообразно выполнять имплантацию металлоконструкций с активными поверхностями. В частности, при эндопротезировании крупных суставов или интрамедуллярном остеосинтезе поверхность имплантата рекомендовано покрывать цементом с антибиотиком (гентамицин, тобрамицин), который обладает пролонгированной антимикробной активностью [62]. У пациентов с высоким риском ИОХВ рекомендуется использовать стальные, а не титановые имплантаты [71]. Разрабатываются и проходят апробацию на различных стадиях клинических испытаний имплантаты с поверхностью, импрегнированной антибиотиками [36, 71, 98], крупнопорозным покрытием частицами серебра [14], плазменным напылением полимера и/или плазменной полимеризацией SiO₂ с включением в состав покрытия ионов серебра [57, 58, 64, 67, 68, 72, 90].

Усилия по профилактике инфекционных осложнений [35] позволили значительно снизить и стабилизировать частоту глубоких ИОХВ в ортопедической практике. Так, в современных ортопедических стационарах с операционной активностью более 500 операций с имплантацией металлоконструкций частота глубоких ИОХВ составляет 1,3–1,8% [20]. Однако полностью исключить глубокие ИОХВ не удалось и, к сожалению, лечение именно таких пациентов представляет одну из главных проблем современной ортопедии.

Ежегодно только в США выполняется около 500 тыс. первичных эндопротезирований [29, 84] и более 90 тыс. ревизионных [30]. В настоящее время в США количество ревизионных эндопротезирований

(ежегодно около 50 тыс.) составляет 25% от числа первичных, а потребность выполнения ревизионного эндопротезирования составляет 10–15% [84]. По сути дела, развивается «эпидемия» ревизионного эндопротезирования крупных суставов, обусловленная большим числом пациентов с установленными протезами более 15 лет назад [1, 8, 29, 84]. По прогнозам, к 2010–2012 гг. интенсивность роста количества ревизионных эндопротезирований выровняется, но, несмотря на прогресс в операционной технике и дизайне эндопротезов, снижения числа ревизионных эндопротезирований не ожидается и к 2030 г. оно все равно составит 22–25% от числа первичных эндопротезирований [15, 23, 25].

Наиболее частыми причинами, по которым приходится проводить ревизионные эндопротезирования за рубежом, являются: вывих (22,5%), механическая нестабильность, расшатывание (19,7%), инфекционные осложнения (14,8%), перипротезный остеолит (7,2%), перипротезные переломы (13,8%), изношенность нагружаемых компонентов (8,8%) и др. [25]. Среди причин ревизионного остеосинтеза выделяют: асептическую несостоятельность с переломом или миграцией металлоконструкций или без них (32,3%), глубокие ИОХВ (21,5%), неустраненные смещения (14,4%) импиджементные и нейрососудистые осложнения (32,2%) [30].

Существует четыре основных направления лечения глубоких ИОХВ после эндопротезирования: 1) комплекс мероприятий, направленных на сохранение эндопротеза; 2) удаление импланта с заменой его новым одномоментно или установка цементного спейсера с последующей заменой на новый эндопротез на втором этапе; 3) резекционная артропластика и 4) артродез [2, 6, 40, 42, 96]. Практика показывает, что во многих случаях попытки сохранения эндопротеза не имеют успеха, а резекционная артропластика или артродез значимо ухудшают качество жизни пациентов [42]. В связи с этим в настоящее время большинство хирургов отдают предпочтение одно- или двухэтапному ревизионному эндопротезированию [25].

При развитии ИОХВ после остеосинтеза проблему удастся решить простым удалением импланта только в 23% случаев [20]. В остальных ситуациях после купирования остеомиелитического процесса требуется повторный остеосинтез [30, 42].

Глубокая инфекция в кости под-

держивается за счет наличия дева-скуляризованного кортикального слоя, который окружен бактериями. Длительная (по причине формирования вокруг себя защитной биопленки) адгезия микроорганизмов к этим девитализированным участкам кости в анаэробных условиях способствует секвестрации и прогрессированию остеомиелита [9, 58]. Гнойная инфекция, сопровождаемая отеком, сосудистым стазом и тромбозом мелких сосудов, уже в остром периоде нарушает внутрикостное и периостальное кровоснабжение, формируя значительное количество секвестров. Существование инфицированных нежизнеспособных тканей, контактирующих с металлическим имплантом, неэффективной реакции макроорганизма, а также неадекватное лечение приводят к хронизации процесса [2, 8, 9]. Органические элементы некротизированной кости (секвестры) в значительной степени разрушаются под воздействием протеолитических ферментов, вырабатываемых макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами. В наиболее ранние сроки (2–3 нед) резорбции подвергаются участки губчатой кости, остеолит кортикальной части занимает чуть больше времени – от 1 мес и более. На начальных стадиях секвестрация кости и остеолит протекают в основном на границе живой и некротизированной кости, однако достаточно быстро процесс начинает расширяться, захватывая все новые и новые участки здоровой кости. В результате этого закономерно снижается количество костной ткани в области планируемого реэндопротезирования, что затрудняет качественную как первичную, так и вторичную фиксацию компонентов эндопротеза [2, 6, 9, 37]. Более того, ремоделиция костной ткани угнетается персистирующим инфекционным процессом, что вместе с зонами компенсаторного остеосклероза в значительной мере затрудняет последующую остеоинтеграцию [3, 6–9]. С аналогичными трудностями приходится иметь дело и при ревизионном остеосинтезе.

Несмотря на успехи в создании биологически инертных материалов, постоянное совершенствование моделей эндопротезов, разработку более эффективных способов их крепления и операционной техники, в настоящее время и по прогностическим подсчетам в обозримом будущем рассчитывать на кардинальное снижение частоты ревизионных эндопротезирова-

ний без привлечения сил и средств смежных медицинских наук нельзя [29, 84].

Тканевая инженерия

Тканевая инженерия объединяет достижения таких наук, как физика, химия и биология, и претворяет их в виде практических решений. Эта научная дисциплина также систематически изучает все возможные факторы, которые могут способствовать или мешать достижению ее целей, которыми являются восстановление, замещение или регенерация органов и тканей [7, 31, 32, 50, 69, 70, 75, 85, 93, 97]. В настоящее время стратегическими направлениями тканевой инженерии являются трансплантация целых органов или тканей с использованием лоскутов на ножке и микрохирургических методик, трансплантация тонких срезов тканей (так называемые расщепленные лоскуты), трансплантация клеточных суспензий (трансфузия крови или костного мозга) и эндопротезное замещение тканей. В ортопедии основными объектами тканевой инженерии являются кость [3, 30, 74], хрящ [61, 87], сухожилия [24, 44], связки [45], мениски, межпозвоночные диски [16, 54], жир, мышцы и нервы [73]. История развития тканевой инженерии в ортопедии началась еще в 1960-х годах, когда R.Burwell показал, что имплантация губчатых костных трансплантатов индуцирует формирование костной ткани, которое может быть прослежено по активности примитивных остеогенных клеток в костном мозге [28]. В последние годы происходит интенсивное развитие тканевой инженерии в ортопедии.

Стволовые клетки и транзиторные клетки мышечно-скелетных тканей

Стволовые клетки и транзиторные клетки (ТК) – клетки-предшественники – присутствуют во всех взрослых тканях и являются основой поддержания нормальной физиологии ткани (обеспечивают ее ремоделирование и репарацию при повреждении или заболевании) на протяжении всей жизни. На эти клетки влияют химические и физические факторы, изменяющие активность, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и сроки выживания. Стволовые клетки являются родоначальниками ТК, от которых они отличаются способностью к самообновлению (самоподдержанию) путем асимметричного деления [82].

В отличие от стволовых клеток ТК пролиферируют, но имеют ограниченную способность к самообновлению, а также способны дифференцироваться в различные клеточные фенотипы (рис. 1) [81, 82].

Популяции стволовых клеток и ТК являются частью непрерывной системы регенерации, ремоделирования практически всех тканей человека, в которой поколение старших клеток постоянно замещается поколениями более молодых. Этот цикл наиболее заметен в эпителии желудочно-кишечного тракта (обновляется каждые 3 дня) и кожи (обновляется каждые 14 дней). В мышечно-скелетных тканях обновление происходит гораздо медленнее. Наиболее четко иерархия клеток прослеживается в кости, где ТК прогрессируют и становятся преостеоцитами и затем остеоцитами. Остеоциты, жизненный цикл которых составляет примерно 40 дней, представляют собой отдельную транзитную популяцию. Они дают ростки формирования матрикса новой костной ткани и являются источником костных клеток (остеоциты и покровные клетки). Далее, у остеоцитов есть 3 варианта: они могут превратиться в остеоциты, стать покровными клетками на поверхности зрелой кости или апоптотировать. Продолжительность жизни остеоцита или покровной клетки в кортикальной кости может достигать 20 лет до тех пор, пока в той области кости, где они локализованы, не произойдет ремоделирование поколениями новых клеток, также берущих начало от стволовой клетки [82]. Репарация и регенерация костной ткани после перелома или после имплантации замещающего костного трансплантата происходят по такому же сценарию. Аналогичные принципы применимы по отношению к клеткам мышц, сухожилий, связок и хряща [22].

Важной особенностью многих тканей, в том числе и мышечно-скелетных, является то, что ТК мультипотентны. Стволовые клетки, полученные из кости, костного мозга, мышц, жира, обладают способностью дифференцироваться во многие фенотипы, включая клетки костной, хрящевой, мышечной тканей и клетки сухожилий, связок [9, 31, 37, 41, 47, 48, 60, 80, 86]. Это свойство лежит в основе многих технологий тканевой инженерии, при которых для реконструкции одних тканей используют стволовые клетки, полученные из совершенно других тканей.

Применение фетальных стволовых клеток и клеток экстраэмбриональных тканей имеет преимущества в связи с низким иммунным ответом, однако этические и законодательные споры в настоящее время ограничивают их использование в прикладной медицине. Источниками аутологичных клеток являются костный мозг, перитрабекулярные ткани губчатой кости, надкостница, хрящ, мышцы и жир [37, 48, 60, 79, 80, 86]. Забор этих тканей с целью получения стволовых клеток различается по степени морбидности донорского места [17, 21, 26, 34, 55, 76]. Аспирация костного мозга считается менее морбидной процедурой, которая позволяет получить

клеточную суспензию, практически сразу готовую для клинического применения [80]. Жировая ткань также является маломорбидным источником стволовых клеток, однако ее забор все же сопровождается большей инвазивностью [48, 101]. С целью получения большего количества костного мозга можно выполнять серию трепанаций подвздошной кости на расстоянии 8–10 мм друг от друга [80].

Все ткани в различной степени отличаются друг от друга клеточностью и соотношением соединительно-тканых ТК. Наилучшим источником соединительно-тканых ТК является аспираторный костный мозг. При его правильном заборе 1 мл содержит примерно 40 млн нуклеарных клеток и 2 тыс. соединительно-тканых ТК (т.е. соотношение клеток составляет 1 соединительно-тканая ТК на 20 тыс. клеток) [76, 80, 83]. Жировая ткань и мышцы обладают гораздо меньшей клеточностью (приблизительно 6 млн клеток в 1 мл ткани), однако соотношение соединительно-тканых ТК в жире значительно выше (1 клетка на 4 тыс.).

В настоящее время исследователи только подходят к пониманию причин, которые определяют различия между соединительно-ткаными ТК, имеющими место при разных локализациях забора и у разных индивидумов. Различия между соединительно-ткаными ТК, полученными у разных людей и из различных тканей, вероятно, обусловлены гистологическими и биохимическими особенностями микроокружения. На эти различия в свою очередь влияют возраст, пол, наличие сопутствующей патологии [39, 80, 81, 83]. Например, было выяснено, что у женщин с возрастом снижается клеточный состав костного мозга и соотношение соединительно-тканых ТК [83]. Однако в целом вклад возраста и пола в вариацию концентрации и соотношения соединительно-тканых ТК не является значительным [76, 80, 83].

Перспективные направления практического применения соединительно-тканых ТК

Существует 5 основных направлений тканевой инженерии: 1) локальная направленность (адресность) соединительно-тканых ТК в место восстановления или замещения ткани; 2) хоуминг соединительно-тканых ТК в нишу; 3) трансплантация некультивированных аутогенных соединительно-тканых ТК с целью усиления ло-

Рис. 1. Самообновление и дифференциация мезенхимальных стволовых клеток [89].

СК – стволовые клетки.



кальной популяции; 4) трансплантация выращенных или модифицированных *in vitro* соединительнотканых ТК и 5) трансплантация полностью сформированной ткани с целью замещения дефекта [89].

Из существующих направлений с позиции травматологии и ортопедии считается, что технологии трансплантации выращенных *in vitro* соединительно-тканых клеток-предшественниц имеют наилучшие перспективы в обозримом будущем. Выращенные клетки из мышечной, жировой ткани и костного мозга могут эффективно использоваться для регенерации костной, хрящевой, мышечной ткани и сухожилий [19, 27, 49, 63, 77, 78, 91, 92]. Культивирование *in vitro* позволяет получить большое число ТК, однако этот процесс является дорогостоящим и сопровождается дополнительным риском: культура может быть контаминирована бактериями или вирусами [56, 94, 95]. Этот метод уже применяется в клинической практике: выполняются реконструкции гиалинового хряща [18, 59, 65]. Селекция *in vitro* наиболее быстро пролиферирующих клеток теоретически может привести к тому, что будут отобраны клетки с мутациями или эпигенетическими изменениями, что может представлять онкологическую угрозу. Однако на практике не удалось обнаружить работ, сообщающих о возникновении опухолей, образованных культивированными клетками у человека, и, по-видимому, онкологический риск является очень низким.

В литературе приводятся положительные результаты применения мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте для закрытия дефектов длинных костей конечностей

на крысах [11], кроликах [4, 5]. Имеются единичные сообщения о клинических применениях клеточных технологий для улучшения остеорепаляции [12].

Между тем в современной литературе удалось обнаружить только одну работу, опубликованную в 2008 г., посвященную применению стволовых клеток при ревизионном протезировании тазобедренного сустава у овец. Авторам не удалось обнаружить преимуществ в группе использования стволовых клеток по краткосрочным и среднесрочным клиническим результатам по сравнению с группой контроля, но при морфологическом анализе в группе стволовых клеток были обнаружены достоверные преимущества как в скорости, так и в объеме остеointеграции, проявившейся в виде формирования новой перипротезной костной ткани [66].

Таким образом, представляется перспективным путь развития клеточных технологий для усиления остеointеграции в условиях постинфекционного дефицита костной ткани при ревизионном эндопротезировании и выполнении интра- и цефаломедулярного остеосинтеза.

Для подтверждения этой гипотезы выполнено экспериментальное исследование, в ходе которого экспериментальные животные (кролики) были отобраны в 3 группы: 1-я – группа животных с установленными металлическими имплантатами в бедренной кости; 2-я – группа животных с установленными металлическими имплантатами в бедренной кости и биodeградируемым носителем (губка «Спонгостан»); 3-я – группа животных с установленными металлическими имплантатами в бедренной кости и биodeградируе-

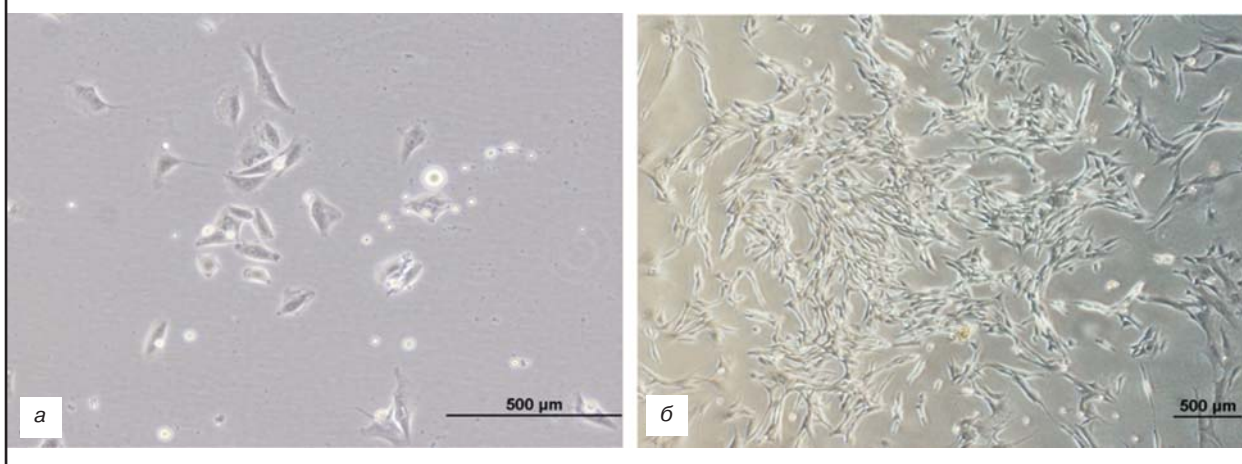
мым носителем со стволовыми клетками. В каждую группу включены по 15 животных, которым имплантировали фрагмент эндопротеза тазобедренного сустава.

Выполняли забор костного мозга, содержащий стволовые клетки и ТК. Для остеогенного направления роста использовали дигидроксифосфат D_3 . В ходе экспансии клетки монослойно культивировали на биodeградируемом носителе – губке «Спонгостан» (рис. 2). Этот этап длился 2–3 нед.

После получения клеточного материала на биodeградируемом носителе выполняли хирургическое вмешательство, в ходе которого у экспериментальных животных моделировали дефект кости. В созданный дефект помещали фрагмент эндопротеза тазобедренного сустава (10×5×2 мм, одна из сторон фрагмента имеет структурированную шероховатую поверхность с размерами микронеровностей до 3–5 мкм, соответствующими размерам трабекул кости). Фрагмент устанавливали без губки, с биodeградируемой губкой без мезенхимальных стволовых клеток и на губку с выращенными стволовыми клетками в зависимости от того, в какую группу входил кролик. У кроликов 1-й группы на контралатеральной конечности моделировали два краевых дефекта костной ткани и выполняли провизорный остеосинтез титановой пластиной на четырех винтах. В один из дефектов помещали губку со стволовыми клетками, а в другой – без стволовых клеток (рис. 3).

По окончании 2, 4 и 6-го месяцев послеоперационного периода по 5 животных каждой группы выводили из эксперимента и выполняли рентгенологическое, остеоден-

Рис. 2. Монослойное культивирование стволовых клеток на биodeградируемом носителе в питательной среде. а – световая микроскопия поверхности носителя с культурой клеток через 3 дня, б – через 7 дней.



тометрическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования бедренных костей.

Анализ полученных данных позволил выяснить, что через 2 мес после операции показатели остеointеграции в 1-й и 2-й группах не различались. В 3-й группе рентгенологические признаки остеointеграции по 5-балльной шкале были больше на $36 \pm 7\%$ со стороны гладких поверхностей и на $43 \pm 6\%$ со стороны шероховатой поверхности по сравнению с показателями 2-й группы ($p=0,018$ и $0,007$ соответственно). Через 4 мес аналогичные показатели были больше на 21 ± 3 и $28 \pm 5\%$ ($p=0,047$ и $0,03$ соответственно). Через 6 мес исследуемые показатели значимо по сравнению со 2-й группой были больше на 17 ± 3 и $21 \pm 4\%$ ($p=0,031$ и $0,023$ соответственно). Остеоденситометрические показатели (рис. 4) в 3-й группе были больше на 39 ± 4 , 33 ± 5 и $37 \pm 4\%$ через 2, 4 и 6 мес соответственно ($p=0,024$, $p=0,035$ и $p=0,031$). Гистологический и иммуногистохимический анализ выявил форми-

рование новой костной ткани вокруг установленных имплантов во всех группах, однако в 1-й и 2-й группах формирование новой костной ткани со стороны импланта, имеющего шероховатую поверхность, на границе металл/кость имело место на $18 \pm 2\%$ площади в 2 мес, $22 \pm 3\%$ – в 4 мес и $25 \pm 3\%$ – в 6 мес, тогда как в 3-й группе со стволовыми клетками этот показатель достигал $39 \pm 4\%$ ко 2-му ($p=0,039$), $45 \pm 4\%$ к 4-му ($p=0,011$) и $53 \pm 5\%$ ($p=0,004$) к 6-му месяцам исследования.

В группе моделирования краевого дефекта показатели репарации кости по 5-балльной аналоговой шкале в области сформированных дефектов были большими в случае применения губки со стволовыми клетками на $43 \pm 3\%$ ($p=0,008$), $37 \pm 5\%$ ($p=0,01$) и $29 \pm 6\%$ ($p=0,02$) через 2, 4 и 6 мес после операции соответственно. Гистологические данные также показали значимое ($p<0,05$) преобладание вновь сформированной костной ткани в области поперечного дефекта диафиза кости в

случаях применения стволовых клеток на всех сроках наблюдения.

Таким образом, стволовые клетки, помещенные в костное ложе перед установкой металлического импланта (эндопротеза), положительно влияют на остеорепаративные и остеointеграционные процессы в кости, увеличивая количество новообразованной костной ткани вокруг импланта и способствуя тем самым повышению вторичной стабильности металлоконструкции. Полученные результаты позволяют считать обоснованным применение этого принципа при ревизионных операциях, выполняемых в условиях дефицита кости после глубоких инфекционных осложнений первичного металлоостеосинтеза. Предположительно, метод может использоваться для повышения вторичной стабильности не только компонентов эндопротезов крупных суставов, но также интрамедуллярных и цефаломедуллярных конструкций (динамический бедренный винт, кортикальные и спонгиозные винты, штифты).

Рис. 3. а – внешний вид биодеградируемой губки со стволовыми клетками; б – имплантация фрагмента эндопротеза с губкой со стволовыми клетками; в – краевые дефекты кости заполнены губками со стволовыми клетками и без них. Провизорная фиксация титановой пластиной.

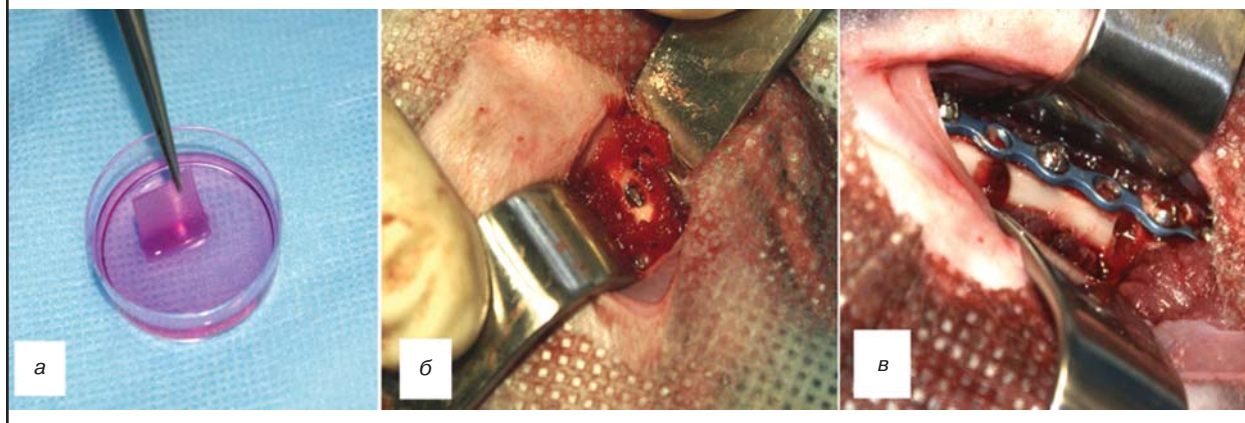
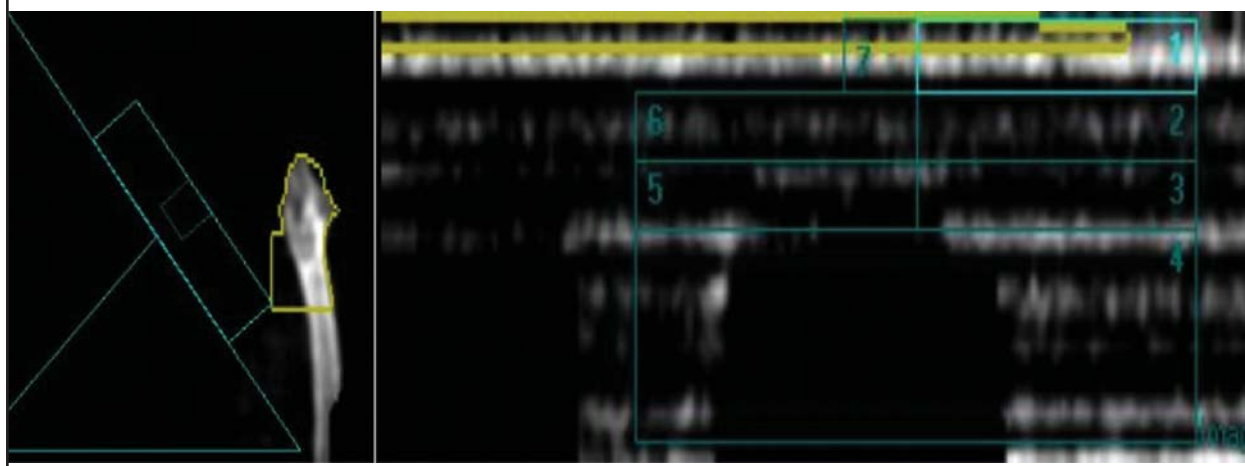


Рис. 4. Остеоденситометрический анализ периимплантных областей (зоны 3, 4, 5) и близлежащих областей (зоны 1, 2, 6, 7).



Литература

1. Абельцев В.П. Эндопротезирование тазобедренного сустава при диспластическом коксартрозе. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
2. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава. Руководство для врачей. Казань: Центр оперативной печати, 2006.
3. Гололобов В.Г. Новый подход к лечению дефектов длинных костей конечностей. От культур *in vivo* к культурам *in vitro*. Анатомия и военная медицина. Сборник научных работ конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора Е.А.Дыскина. СПб.: ВМедА, 2003; с. 104–6.
4. Деев Р.В., Исаев А.А., Кочин А.Ю., Тихонов Р.М. Клеточные технологии в травматологии и ортопедии: пути развития. Клеточ. трансплантол. и ткан. инженерия. 2007; 4 (II): 18–31.
5. Деев Р.В., Цупкина Н.В., Иванов Д.Е. и др. Результаты трансплантации культуры аутогенных стромальных клеток костного мозга в область краевого дефекта длинных трубчатых костей. Травматол. и ортопед. России. 2007; 2 (44): 57–63.
6. Кузьмин И.И., Исаева М.П. Проблема инфекционных осложнений в эндопротезировании суставов. Владивосток: Дальнаука, 2006.
7. Лурия Е.А., Кузнецов С.А., Генкина Е.Н., Фриденштейн А.Я. Образование костной ткани в органических культурах костного мозга человека. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1989; 5 (107): 593–5.
8. Мамонтов В.Д., Клиника, диагностика и лечение инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава. Дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2000.
9. Савельев В.С., Кириченко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство в 3 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
10. Суздальцева Ю.Г., Бурунова В.В., Вахрушев И.В. и др. Сравнение способности к дифференцировке в ткани мезодермального происхождения мезенхимальных клеток человека, выделенных из разных источников. Клеточ. технол. в биол. и мед. 2007; 1: 3–10.
11. Фатхудинов Т.Х., Гольдштейн Д.В., Пулин А.А. и др. Особенности репаративного остеогенеза при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2005; 140 (7): 109–13.
12. Щенкина Е.А., Кругляков П.В., Соломин Л.Н. и др. Трансплантация аутогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на деминерализованном костном матриксе при лечении ложных суставов длинных трубчатых костей. Клеточ. трансплантол. и ткан. инженерия. 2007; 3 (2): 67–74.
13. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg (Br)* 1984; 66 (4): 580–2.
14. Alt V, Bechert T, Steinrucke P et al. An *in vitro* assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. *Biomaterials* 2004; 25: 4383–91.
15. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Primary Total Hip and Total Knee Arthroplasty Projections to 2030. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1998.
16. Baer AE, Wang JY, Kraus VB, Setton LA. Collagen gene expression and mechanical properties of intervertebral disc cell-alginate cultures. *J Orthop Res* 2001; 19: 2–10.
17. Babrami S, Stratmann U, Wiesmann HP et al. Periosteally derived osteoblast-like cells differentiate into chondrocytes in suspension culture in agarose. *Anat Rec* 2000; 259: 124–30.
18. Bentley G, Biant LC, Carrington RW et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 223–30.
19. Bittiri B, Kuang JQ, Al-Khaldi A et al. *In vitro* preprogramming of marrow stromal cells for myocardial regeneration. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1154–60.
20. Bolon MK, Hooper D, Stevenson KB et al. Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program. Improved Surveillance for Surgical Site Infections after Orthopedic Implantation Procedures: Extending Applications for Automated Data. *Clin Infect Dis* 2009 [Epub ahead of print].
21. Bosch P, Musgrave DS, Lee JY et al. Osteoprogenitor cells within skeletal muscle. *J Orthop Res* 2000; 18: 933–44.
22. Bostman O, Hirvensalo E, Mäkinen J, Rönkänen P. Foreign-body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72: 592–6.
23. Bourne RB, Maloney WJ, Wright JG. An AOA critical issue. The outcome of the outcomes movement. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 633–40.
24. Boyer MI, Strickland JW, Engles DR et al. Flexor tendon repair and rehabilitation: state of the art in 2002. *Instr Course Lect* 2003; 52: 137–61.
25. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E et al. The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 128–33. doi:10.2106/JBJS.H.00155.
26. Bradham DM, Horton WE Jr. *In vivo* cartilage formation from growth factor modulated articular chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 352: 239–49.
27. Bruder SP, Fox BS. Tissue engineering of bone. Cell based strategies. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 367 (Suppl): S68–83.
28. Burwell RG. Studies in the transplantation of bone. VII. The fresh composite homograft-autograft of cancellous bone. An analysis of factors leading to osteogenesis in marrow transplants and marrow-containing bone grafts. *J Bone Joint Surg Br* 1964; 46: 110–40.
29. Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE. The adult hip, 2nd edition, ISBN-10: 078175092X, ISBN-13: 9780781750929, Pages: 1792, Illustrations: 2600, 2007.
30. Canale ST, Beaty JH. Campbell's Operative Orthopaedics, 11th Edition – 4-Volume Set with DVD-ROM. Memphis: Mosby Elsevier, 2007; e-dition ISBN: 978-0-323-04449-3.
31. Caplan AL, Bruger SP. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol Med* 2001; 7 (6): 259–64.
32. Caplan AL, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem* 2006; 98 (5): 1076–84.
33. Carlsson AK, Lidgren L, Lindberg L. Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements. *Acta Orthop Scand* 1977; 48 (4): 405–10.
34. Caterson EJ, Nesti LJ, Albert T et al. Application of mesenchymal stem cells in the regeneration of musculoskeletal tissues. *Med Gen Med* 2001; E1.
35. Centers for Disease Control and Prevention guidelines. Special Issue. Preventing Surgical Site Infections: A Surgeon's Perspective. *Emerg Infect Dis* 2001; 7 (2): 220–4.
36. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? *Postgrad Med J* 2000; 76: 479–83.
37. Connolly J, Guse R, Lippiello L, Dehne R. Development of an osteogenic bone-marrow preparation. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 684–91.
38. Curry S, Phillips H. Joint arthroplasty, dental treatment, and antibiotics: a review. *J Arthroplasty* 2002; 17 (1): 111–3.
39. D'Ippolito G, Schiller PC, Ricordi C et al. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1115–22.
40. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8 (9): 881–90.
41. Dore-Duffy P, Katychew A, Wang X, Van Buren E. CNS microvascular pericytes exhibit multipotential stem cell activity. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 613–24.
42. Meanti E, C.Roman^o L.Crosby, Hofmann G. (Eds.) *Infection and Local Treatment in Orthopedic Surgery*. Berlin – Heidelberg – New York Springer-Verlag 2007; p. 395.
43. Elek SD, Conen PE. Tissue virulence of *Staphylococcus pyogenes* for infection. *Br J Exp Pathol* 1957; 38: 573–86.
44. Faraj AA. Soft-tissue injury in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 1084–5.
45. Frank CB, Jackson DW. The science of reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1556–76.
46. Friedman RJ, Friedrich LV, White RL et al. Antibiotic prophylaxis and tourniquet inflation in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 260: 17–23.
47. Garg NK, Gaur S. Percutaneous autogenous bone-marrow grafting in congenital tibial pseudarthrosis. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 830–1.
48. Gimmble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* 1996; 19: 421–8.
49. Glimm H, Eaves CJ. Direct evidence for multiple self-renewal divisions of human *in vivo* repopulating hematopoietic cells in short-term culture. *Blood* 1999; 94: 2161–8.
50. Griffith LG, Naughton GK. Tissue engineering—current challenges and expanding opportunities. *Science* 2002; 295: 1009–14.
51. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67: 264–73.
52. Gristina AG, Shibata Y, Gristina G et al. The glycocalyx, biofilm, microbes, and resistant infection. *Semin Arthroplasty* 1994; 5: 160–70 [Medline].
53. Gristina AG. Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 298: 106–18.
54. Guilak F, Ting-Beall HP, Baer AE et al. Viscoelastic properties of intervertebral disc cells. Identification of two biomechanically distinct cell populations. *Spine* 1999; 24: 2475–83.
55. Halvorsen YC, Wilkison WO, Gimmble JM. Adipose-derived stromal cells—their utility and potential in bone formation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl. 4): S41–4.
56. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25: 585–621.
57. Heilmann A, Hamann C. Deposition, structure and properties of plasma polymer metal composite films. *Prog Colloid Polym Sci* 1991; 85: 102–10.
58. Heilmann A, Werner J, Hopfe V. Optical properties of plasma polymer films with encapsulated silver particles. *Z Phys D* 1993; 26: 39–41.
59. Horas U, Pelinkovic D, Herr G et al. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 185–92.
60. Huard C, Moisset PA, Dicaire A et al. Transplantation of dermal fibroblasts expressing MyoD1 in mouse muscles. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 648–54.
61. Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 432–63.
62. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-Loaded Bone Cement for Infection Prophylaxis in Total Joint Replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 2487–500.

63. Kadiyala S, Young RG, Thiede MA, Bruder SP. Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo and in vitro. *Cell Transplant* 1997; 6: 125–34.
64. Kampfath L, Heilmann A, Hamann C. Plasma polymerized thin films containing small silver particles. *Vacuum* 1988; 38: 1–3.
65. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 455–64.
66. Korda M, Blum G, Goodship A, Hua J. Use of mesenchymal stem cells to enhance bone formation around revision hip replacements. *J Orthop Res* 2008; 26 (6): 880–5.
67. Lamber R, Wetjen S, Jaeger N. Size dependence of the lattice parameter of small palladium particles. *Phys Rev B* 1995; 51: 10968–71.
68. Lamber R, Wetjen S, Schulz-Eckloff G. Metal clusters in plasma polymer matrices: gold clusters. *J Phys Chem* 1995; 99: 13834–8.
69. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993; 260: 920–6.
70. Larson BL, Yostalo J, Prockop DJ. Human Multipotent Stromal Cells (MSCs) Undergo Sharp Transition from Division to Development in Culture. *Stem Cells* 2007 [Epub. ahead of print].
71. Leung KS, Taglang G, Schnettler R et al. Practice of Intramedullary Locked Nails: New Developments in Techniques And Applications. Birkhäuser-Springer.
72. Li K, Meichsner J. Gas-separating properties of membranes coated by HMDSO plasma polymer. *Surface Coating Technology* 1999; 116–9, 841–7.
73. Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA et al. Osteonecrosis of the hip: management in the twenty-first century. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 834–53.
74. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 1032–44.
75. Lysaght MJ, Reyes J. The growth of tissue engineering. *Tissue Eng* 2001; 7: 485–93.
76. Majors AK, Boehm CA, Nitto H et al. Characterization of human bone marrow stromal cells with respect to osteoblastic differentiation. *J Orthop Res* 1997; 15: 546–57.
77. McKay R. Stem cells-hype and hope. *Nature* 2000; 406: 361–4.
78. McNiece L, Briddell R. Ex vivo expansion of hematopoietic progenitor cells and mature cells. *Exp Hematol* 2001; 29: 3–11.
79. Muschler GF, Boehm C. Rapid concentration of osteoblastic tissue progenitors from human bone marrow harvested by aspiration. Unpublished data.
80. Muschler GF, Boehm C, Easley K. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1699–709. Erratum in: *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 302.
81. Muschler GF, Midura RJ. Connective tissue progenitors: practical concepts for clinical applications. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 395: 66–80.
82. Muschler GF, Midura RJ, Nakamoto C. Practical modeling concepts for connective tissue stem cell and progenitor compartment kinetics. *J Biomed Biotechnol* 2003; 3: 170–93.
83. Muschler GF, Nitto H, Boehm CA, Easley KA. Age- and gender-related changes in the cellularity of human bone marrow and the prevalence of osteoblastic progenitors. *J Orthop Res* 2001; 19: 117–25.
84. National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA. <http://www.cdc.gov/nchs/FAS-TATS/insurg.htm>.
85. Nefussi JR, Boy-Lefevre ML, Boulekbache H, Forest N. Mineralization in vitro of matrix formed by osteoblasts isolated by collagenase digestion. *Different* 1985; 29 (2): 160–8.
86. O'Driscoll SW. Articular cartilage regeneration using periosteum. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 367 (Suppl): S186–203.
87. O'Driscoll SW. The healing and regeneration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1795–812.
88. Patterson TE, Sakai Y, Grabiner MD et al. Exposure of murine cells to pulsed electromagnetic fields rapidly activates the mTOR signaling pathway. *Bioelectromagnetics* 2006; 27: 535–44.
89. Patterson TE, Kumagai K, Griffith L, Muschler GF. Cellular Strategies for Enhancement of Fracture Repair. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 111–9.
90. Perrin J, Despax B, Kay E. Optical properties and micro structure of gold-fluorocarbon-polymer composite films. *Phys Rev B* 1985; 32: 719–32.
91. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med* 2001; 344: 385–6.
92. Ringe J, Kaps C, Burmester GR, Sittering M. Stem cells for regenerative medicine: advances in the engineering of tissues and organs. Schoeters GE, de Saint-Georges L, van den Heuvel R, Vanderborcht O. Mineralization of adult mouse bone marrow in vitro. *Cell Tissue Kinet* 1988; 21 (5): 363–74.
93. Shi S, Gronthos S, Chen S et al. Bone formation by human postnatal bone marrow stromal stem cells is enhanced by telomerase expression. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 587–91.
94. Simonsen JL, Rosada C, Serakinci N et al. Telomerase expression extends the proliferative life-span and maintains the osteogenic potential of human bone marrow stromal cells. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 592–6.
95. Stumpe KD, Notzli HP, Zanetti M et al. PDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Radiology* 2004; 231: 333–41.
96. Turksen K, Grigoriadis AE, Heersche JN, Aubin JE. Forskolin has biphasic effects on osteoprogenitor cell differentiation in vitro. *J Cell Physiol* 1990; 142 (1): 61–99.
97. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Infect Dis* 2002; 2: 677–85.
98. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1994; 73 (4): 1191–200.
99. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P et al. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1995; 146 (4): 487–97.
100. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211–8.

Новые подходы к анализу инфекционных послеоперационных и посттравматических осложнений

Н.Ф.Федосова, К.В.Лядов, Г.А.Осипов
ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Росздрава»

Введение

Сепсис и инфекция в области хирургического вмешательства представляют собой сложные патологические процессы, лечение которых проблематично в хирургических стационарах и отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Существенным препятствием в понимании микробной этиологии этих состояний является ограниченность информации, реально поступающей из лабораторий клинической микробиологии

об общем микробиологическом статусе больного и характере инфекции в очаге поражения. Причиной является то, что в реальной процедуре бактериологического исследования учитывается лишь десяток аэробных бактерий, а в качестве грибов подразумевается лишь род *Candida*. Считается доказанным, что даже при оптимальной организации лечебного процесса количество нозокомиальных инфекций может быть уменьшено не более чем на 1/3, а применение анти-

биотиков с целью их профилактики оказывается неэффективным [1]. На самом деле клинически значимыми, т.е. потенциальными агентами инфекции, являются все микроорганизмы как по существу их физиологии (по определению), так и по фактам, известным из литературы. Если учесть, что микробиота человека преимущественно состоит из анаэробов, то очевидно, что решением перечисленных проблем является учет анаэробов в этиологии сепсиса и раневой инфекции с соответствующим

ющей модификацией антибиотикотерапии [2, 3].

Не вызывает сомнений также смешанный характер инфекции, объединенной в биопленку. Тем не менее на практике существует представление о моноэтиологичности воспалительных процессов. Например, при нейрохирургических операциях по-прежнему уделяется особое внимание стафилококкам и стрептококкам [1] и игнорируется современный опыт в исследовании микробной этиологии менингитов.

При септических состояниях выбор антибиотиков также является достаточно сложным. Это связано с тем, что сепсис является фазой основного инфекционного процесса: абдоминальной инфекции, пиелонефрита, инфекций мягких тканей и др. В таких случаях отсутствие микробиологических данных по основному заболеванию затрудняет диагностику сепсиса. Полиморфизм сепсиса и ограниченность специфической клинической симптоматики не позволяют с высокой степенью вероятности предположить этиологию заболевания [1]. Не эффективен посев крови на стерильность, поскольку в ней по определению мала вероятность обнаружения жизнеспособных клеток, а контроль бактериальных токсинов не производится.

В настоящее время есть возможность разрешить вопросы микробной этиологии сепсиса и раневой инфекции, если наряду с методами классической микробиологии привлечь современные, более тонкие и универсальные по отношению к природе микроорганизмов методы: по молекулам – маркерам бактерий (масс-спектрометрию, полимеразную цепную реакцию) или по их специфическим метаболитам (хроматографию) [4, 5]. Новое направление в молекулярной микробной диагностике – определение микстинфекции, дисбиозов и воспалительных процессов по специфическим маркерам (жирным кислотам, альдегидам и стеролам) с помощью хромато-масс-спектрометрии – позволяет быстро и надежно определять малые доли веществ микробного происхождения в любых биологических средах организма человека [6, 7]. Точное количественное определение микроорганизмов способствует назначению целенаправленной антибактериальной терапии и оперативному контролю ее эффективности.

Целью настоящего исследования является попытка подтвердить и дополнить известные из предыдущих

исследований сведения об участии анаэробов и других труднокультивируемых микроорганизмов в послеоперационных и посттравматических осложнениях с помощью метода масс-спектрометрии микробных маркеров, а также описать количественно в едином цикле анализа участников инфекционного процесса.

Методы

Режим анализа подробно описан ранее [6, 7]. Его основа состоит в следующем. Биопат ткани, кровь или раневое отделяемое в количестве 0,04 г подвергают кислоту метанолизу в 0,4 мл 1 М HCl в метаноле в течение 1 ч при 80°C. В результате реакции метанолиза жирные кислоты, входящие в состав сложных липидов пробы, освобождаются в виде метиловых эфиров. Их двукратно экстрагируют 200 мкл гексана, высушивают и обрабатывают в 20 мкл N,O-бис(триметилсилил)-трифторацетамида в течение 15 мин при 80°C для получения триметилсилильных эфиров гидроксикислот. Смесь эфиров в количестве 1 мкл вводят в инжектор ГХ-МС системы HP-5973 «Hewlett Packard» (США). Для управления и обработки данных используют штатные программы прибора. Площади пиков маркеров на масс-фрагментограммах интегрировали автоматически по заданной программе. Затем эти данные вводили в программу расчета, подготовленную в электронных таблицах Excel. Для количественного расчета использовали данные калибровки по дейтерированной тридекановой кислоте и чистым культурам клинических изолятов микроорганизмов.

Результаты

Результаты измерения концентраций микробных маркеров в крови, ликворе, раневых биоптатах и экссудатах с последующей реконструкцией микробного сообщества позволили определить изменение общего микроразнообразия статуса больного, а также состав микстинфекции в очаге поражения (см. таблицу).

По выработанному ранее статистическому критерию [8] отклонения от нормы приобретают клиническую значимость, когда численность микроорганизмов изменяется в 2 раза по сравнению с нормой. В таблице такие случаи выделены серым, превышение нормы более чем в 2 раза темно-серым, уменьшение более чем наполовину – светло-серым. В этом случае в таблице

темные полосы отмечают регулярный избыточный рост бактерий в организме, а светло-серые – дефицит.

Как видно из экспериментальных данных, изменения носят как общий, так и индивидуальный характер (см. таблицу). При раневой инфекции и сепсисе происходит избыточный рост ряда микроорганизмов из состава нормальной микрофлоры хозяина, что по определению является инфекцией. Наиболее часто доминируют лактобациллы и клостридии группы *Clostridium ramosum* с периодическим подключением многочисленных представителей рода *Eubacterium*. Более чем в 2 раза увеличивается концентрация маркеров актинобактерий *Streptomyces*, почти у всех больных возрастает количество *E. lentum* – до 5-кратного увеличения по сравнению с нормой. *Clostridium perfringens* не вносит существенного абсолютного вклада в изменение микроразнообразия больных в целом, кроме одного случая – гнойной раны живота (IT-642 и NT-642, биопат ткани и раневой экссудат соответственно), когда она доминирует в микстинфекции ($5,9 \times 10^9$ клеток/мл). Общим признаком является также более чем двукратное превышение концентраций стафилококков, энтерококков, лактобацилл и дрожжей кандиды. К частным признакам относится прирост численности основной группы эубактерий (*Eubacterium moniliforme*, *E. nodatum*, *E. sabureum*), который наблюдается не у всех пациентов. Частично участвуют в инфекционном процессе грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* и др.), например, у пациентов с номерами анализов 524–526 и др. Реже уровень клинической значимости превышали маркеры псевдомонад, моракселл, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Selenomonas*, *Helicobacter pylori* и превотелл. Другие грамотрицательные бактерии, такие как представители родов *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Bacteroides*, *Burkholderia*, *Francisella*, не превышали уровня клинической значимости или предела детектирования. У больных с раневой инфекцией или сепсисом наблюдался общий избыточный рост микрофлоры по оценке микроразнообразия статуса, при том что численность части микроорганизмов почти у всех обследованных снижалась более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Это относится прежде всего к бифидобактериям, пропионобактериям,

энтерококкам и *Clostridium propionicum*. В некоторых случаях значимые снижения концентраций отмечены для лактобацилл, зубактерий, коринебактерий и микроскопических грибов (не-*Candida*). Случаи уменьшения концентраций микроорганизмов ниже двукратного уровня выделены в таблице светлыми серым.

Таким образом, изменение в микрорезкологическом статусе людей, перенесших шок, состояние в результате травмы, операции или другой критической ситуации, проявляется в увеличении численности одной группы бактерий – инфекция, воспаление – и в снижении численности другой. Последнее является дефицитной составляющей разнополярного дисбактериоза, наблюдаемого у данной группы пациентов. Что касается инфекционной составляющей, то она, как и следовало ожидать, наилучшим образом выявляется при анализе материала из очага инфекции: соскоба, пунтата, экссудата. Если очаг закрыт, то информацию можно получить и из анализа крови. Сопоставление результатов двойного анализа – раневого экссудата и крови – для больного с инфекцией в области хирургического вмешательства после удаления селезенки представлено на рис. 1.

Как видно из рис. 1, ведущими микроорганизмами (около 90% в раневом экссудате) являются анаэробы. Это клостридии *Clostridium ramosum* и *C. perfringens*, пропионобактерии *P. freudenreichii*, зубактерии *Eubacterium moniliforme*, *E. nodatum*, *E. sabureum*, *E. lentum* и анаэробный актиномицет *Actinomyces viscosus*. Все они составляют нормальную (индигенную) микробиоту организма человека. Им сопутствует группа кокковых бактерий: стафилококки, стрептококки, энтерококки, которые обычно выявляют при классическом бактериологическом исследовании. Их доля в данном примере составляет около 6%. Выше нормы концентрация микроскопических грибов *Candida*, актинобактерий *Streptomyces*, *Nocardia*, *Rhodococcus* и др., на долю которых приходится 7% общей инфекции. Минорную группу составляют грамотрицательные микроорганизмы: *Moraxella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium* (альтернативно – *Haemophilus*), *Alcaligenes* и *Helicobacter pylori*. Маркеров бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в экссудате не обнаружено (менее 10^5 клеток/мл).

Анализ LF-506 в таблице представляет данные исследования пробы ликвора у больного Д. с септическим менингитом, развившимся в результате черепно-мозговой трав-

мы при падении со скалы. Всего найдено 23 таксона микроорганизмов, маркеры которых имеют клинически значимое (более чем в 2 раза) превышение нормы (норма по ликвору представлена в третьем столбце). Обнаружено, что ведущими микроорганизмами воспаления мозга являются клостридии группы *C. ramosum*, а также *C. propionicum* и *C. histolyticum* (рис. 2). Вычисленная по концентрации их маркеров численность самих микроорганизмов в зоне ликвора составляет 9×10^8 клеток/мл. На втором уровне микстинфекции представлены актинобактерии (аэробные актиномицеты) родов *Rhodococcus*, *Pseudonocardia* и неидентифицированные (№5 и 26), а также стафилококки, зубактерии (род *Eubacterium*), пропионобактерии, дрожжи *Candida* и микроскопические грибы. Уровень их концентрации составляет 10^7 . На порядок ниже, но тоже с избыточным ростом обнаруживаются маркеры бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, превотелл, золотистого стафилококка, клостридий перфрингенс, хеликобактера, энтерококков, стрептококков, вирусов и анаэробных актиномицетов *Actinomyces viscosus*. В таблице к рис. 2 показано, что не обнаружены (менее 10^5) анаэробный пептострептококк, синегнойная палочка и бактероиды.

Рис. 1. Проба NT-547. Больной Х. Микробные маркеры в раневом отделяемом и крови. Ведущими микроорганизмами очага воспаления являются *Clostridium ramosum*, пропионобактерии (*P. freudenreichii*), основная группа кишечных зубактерий (*E. moniliforme*, *E. nodatum*, *E. sabureum*) и анаэробный актиномицет *Actinomyces viscosus*. Им сопутствует группа кокковых бактерий: стафилококки, стрептококки, энтерококки, родококки. Выше нормы концентрация микроскопических грибов *Candida*, *Eubacterium lentum* (группа А), клостридий *Clostridium perfringens*, актинобактерий *Streptomyces*, *Nocardia* и др. (отмечены выделением).

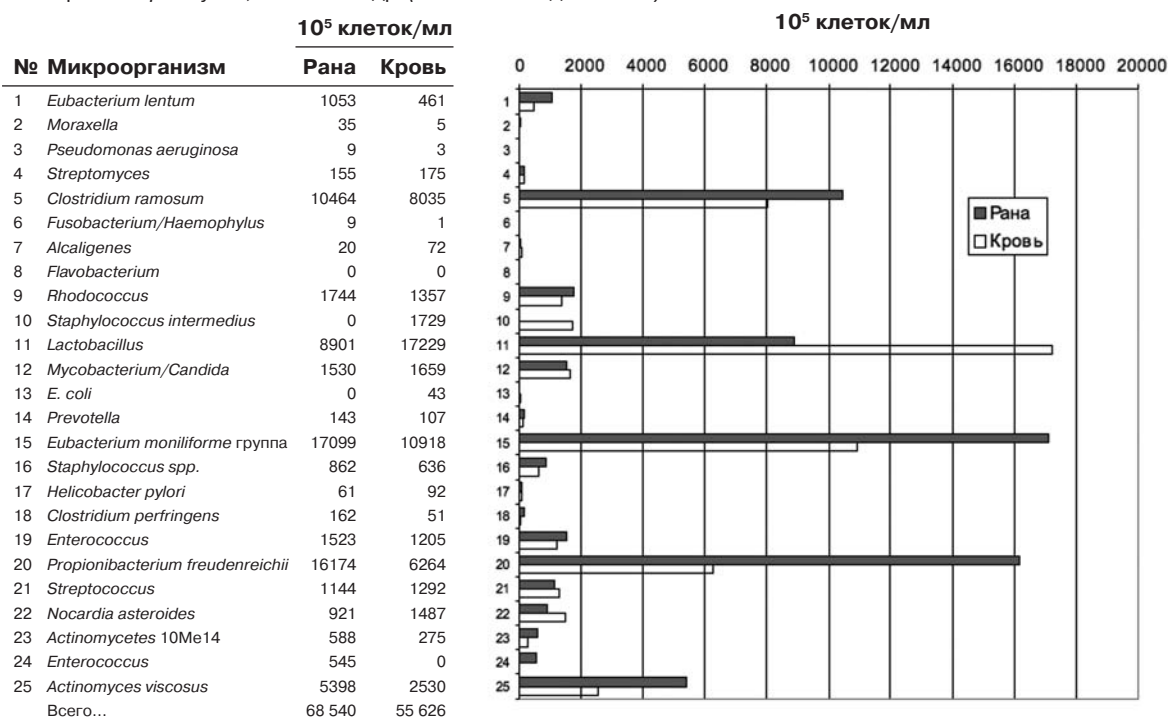


Рис. 2. Проба LF-506. Больной Д. Микробные маркеры в ликворе. Ведущими микроорганизмами зоны ликвора являются клостридии *Clostridium ramosum* (доминируют), *C. propionicum*, *C. hystolyticum*, *C. perfringens*; актинобактерии *Rhodococcus*, *Pseudonocardia* и неидентифицированные (№15 и 52). Существенно превышают норму маркеры основной группы кишечных эубактерий (*E. moniliforme*, *E. nodatum*, *E. sabureum*), *Helicobacter mustelae* и пропионобактерий (*P. freudenreichii*). В воспалительном процессе участвуют стафилококки, стрептококки, энтеробактерии (*E. coli* и др.), микроскопические грибы *Candida* и другие грибы, продуцирующие ситостерол и кампестерол.

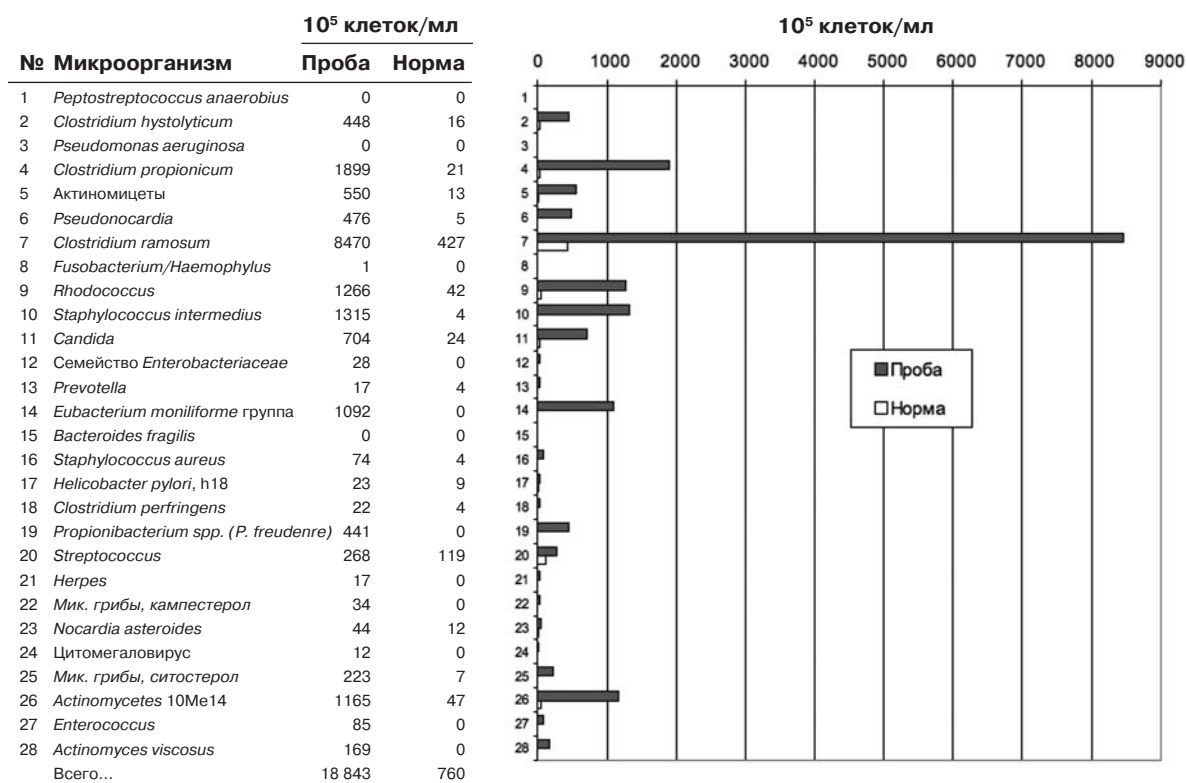
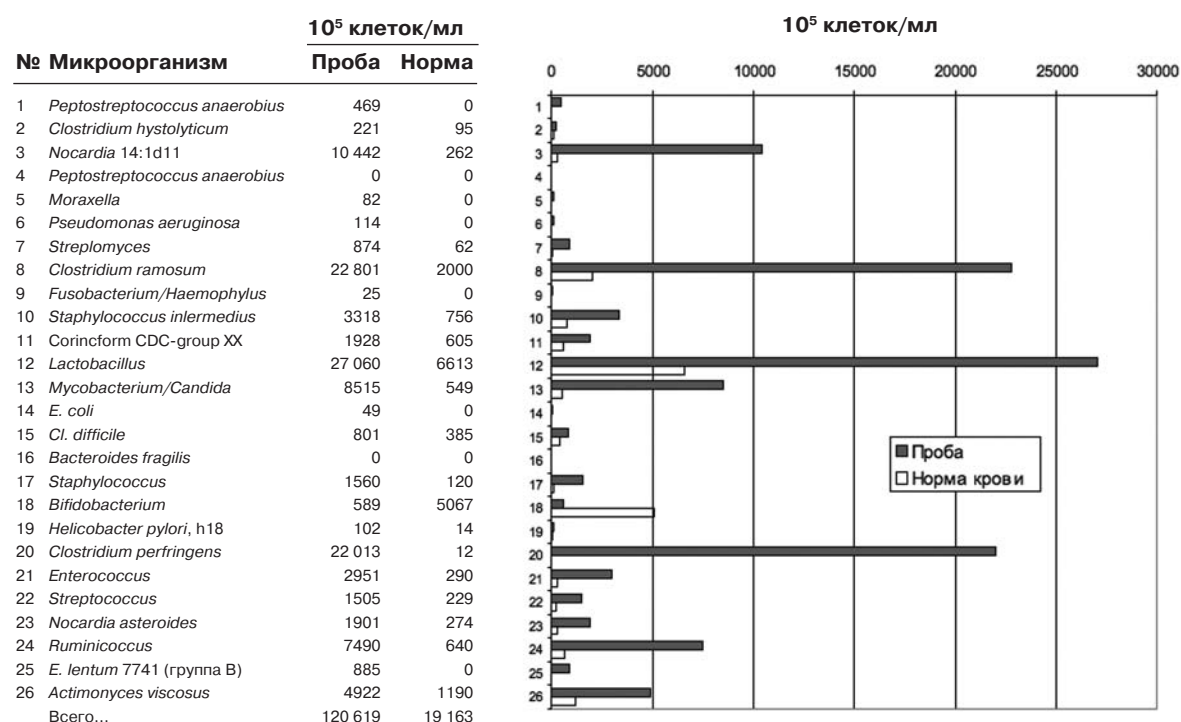


Рис. 3. Результаты исследования состава микробных маркеров в экссудате гнойной раны живота методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Традиционно известная анаэробная клостридиальная инфекция, осложненная присутствием другой разнородной микрофлоры. В экссудате доминируют маркеры клостридий (в основном *C. perfringens* и *C. ramosum*), лактобацилл, дрожжей *Candida*, руминококков, актинобактерий *Nocardia*, *Streptomyces*, *Actinomyces viscosus* при наличии стрептококков, стафилококков, энтерококков, *Pseudomonas aeruginosa* и других микроорганизмов.



Результаты анализа состава микробиологического статуса и локальной микстинфекции у больных в септическом состоянии в результате послеоперационной или посттравматической инфекции (n=44) в сравнении с нормой (10⁵ клет/мл)

№	Микроорганизм, 10 ⁵ клет/г	Ликвор LF-506	Ликвор LF-242	Норма лицеора	Кровь NT-516	Кровь NT-517	Кровь NT-520	Кровь NT-524	Кровь NT-525	Кровь NT-526	Моча UF-526	Кровь NT-530	Кровь NT-537	Кровь NT-547	Кровь NT-544	Кровь NT-548	Экссудат GT-615	Кровь NT-617	Кровь NT-637	Кровь NT-640	Биопат IT-642	Экссудат NT-642	Кровь NT-646	Кровь NT-661	Экссудат GF-666	Норма крови
1	<i>Streptococcus</i>	0	33	159	497	430	103	338	157	0	0	0	56	0	127	98	796	245	0	0	11771	0	108	67	1070	249
2	<i>Eubacterium lentum</i> (группа A)	0	0	5	263	202	211	178	133	180	108	171	150	1053	461	225	251	123	81	97	982	68	181	174	601	68
3	<i>Bacillus cereus</i>	49	11	15	0	18	13	31	14	9	0	26	13	90	1	25	155	10	0	3	138	0	9	21	104	23
4	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	139	469	0	0	0	0
5	<i>Clostridium histolyticum</i>	448	6	16	0	0	0	0	0	0	118	124	0	52	0	0	242	0	0	33	269	221	0	0	86	95
6	<i>Nocardia</i>	0	26	20	404	504	531	268	513	269	0	515	248	519	229	200	223	472	279	503	7219	10 442	847	410	85	262
7	<i>Moraxella</i>	0	4	0	0	0	0	0	0	41	0	0	1	35	5	2	0	0	5	0	1	82	0	0	0	0
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	4	0	6	4	0	0	0	2	227	0	4	9	3	1	7	0	1	24	664	114	0	0	481	0
9	<i>Bacillus megaterium</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	555	0	0	0	0	0
10	<i>Clostridium propionicum</i>	1899	12	21	120	0	0	0	121	0	1086	292	37	540	0	27	491	16	0	0	270	0	0	0	44	288
11	<i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0	0	16	7	5	9	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	Актиномицеты	550	54	13	69	121	37	74	38	33	502	164	33	180	93	58	264	20	21	17	58	77	45	16	67	77
13	<i>Pseudonocardia</i>	476	32	5	34	72	29	53	36	20	381	95	21	154	74	47	177	14	11	16	68	100	37	15	26	70
14	<i>Streptomyces</i>	0	46	0	481	283	161	171	286	147	0	115	60	155	175	92	0	95	106	145	667	874	233	148	51	62
15	<i>Clostridium ramosum</i>	8470	1522	427	8118	9253	6165	7720	5008	4669	11 312	8958	4771	10 464	8035	3560	8157	3003	2828	9416	4687	22 801	3480	3318	4570	2000
16	<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	1	9	0	4	10	3	0	0	0	207	0	2	9	1	1	8	11	3	3	74	25	1	0	11	0
17	<i>Alcaligenes</i>	17	14	5	90	26	13	36	11	14	202	34	23	20	72	5	18	6	23	5	48	18	2	4	440	48
18	<i>Flavobacterium</i>	0	0	1	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	0
19	<i>Rhodococcus</i>	1266	358	42	872	1121	600	565	578	603	2759	1515	377	1744	1357	632	1639	234	268	332	899	423	698	255	747	423
20	<i>Staphylococcus intermedius</i>	1315	0	4	898	1979	1359	1045	1697	1306	0	1407	1022	0	0	702	163	808	488	808	704	3318	1700	637	0	756
21	<i>Porphyromonas</i>	0	0	2	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	Коринебактерии	252	97	10	291	775	357	311	442	375	181	441	317	565	574	220	257	246	159	244	1510	1928	362	255	187	605
23	<i>Lactobacillus</i>	0	850	288	20 929	27 056	20 696	18 389	10 263	13 912	2195	22 672	10 585	8901	17 229	3595	1638	4349	11 235	8013	10 633	27 060	9934	10 775	12 438	6613
24	<i>Candida</i>	704	27	24	2570	2860	1237	1506	1379	1021	818	2272	1116	1530	1659	674	769	572	630	1357	3996	8515	1566	691	926	549
25	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	0	0	0	0	0	1	82	13	113	0	88	0	0	43	0	0	5	9	0	0	49	0	35	0	0
26	<i>Citrobacter</i>	0	62	0	1464	521	370	397	386	313	229	370	370	658	760	296	286	279	171	188	983	801	382	233	244	385
27	<i>Prevotella</i>	17	54	4	78	69	74	67	34	54	120	64	52	143	107	21	49	18	39	27	2	31	19	18	60	38
28	<i>Eubacterium</i>	1092	267	0	14 422	7098	12 252	7806	6027	4240	0	7941	5238	17 099	10 918	3948	2920	4298	6383	2421	39 664	1757	6922	3332	37 125	6912
29	<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	<i>Staphylococcus</i>	74	30	4	287	403	267	306	315	253	306	433	268	862	636	181	301	128	154	202	1965	1560	259	165	495	120
31	<i>Bifidobacterium</i>	0	264	119	1494	1859	2621	1436	3070	2581	0	2688	1810	2639	0	2579	1626	1295	0	1095	0	589	1138	1203	0	5067
32	<i>Helicobacter pylori</i>	23	43	9	22	20	5	17	14	22	173	25	34	61	92	5	36	10	19	11	467	102	0	9	28	14
33	<i>Clostridium perfringens</i>	22	9	4	71	114	11	20	19	24	348	34	80	162	51	8	38	9	15	29	59 390	22 013	15	6	68	12
34	<i>Enterococcus spp.</i>	0	14	0	1002	1674	735	722	600	645	0	848	680	1523	1205	392	473	266	314	494	2125	2951	730	381	1123	290
35	<i>Propionibacterium</i>	441	670	0	2625	2240	2000	1813	1131	1700	2196	2202	1396	16 174	6264	2524	2936	1125	928	768	13 172	730	1761	1430	8714	4480
36	<i>Streptococcus</i>	268	39	119	1381	1086	983	822	302	402	1147	1126	566	1144	1292	276	279	227	342	144	1471	1505	349	306	1851	229
37	<i>Herpes</i>	17	0	0	26	26	9	15	10	6	0	17	8	62	57	127	148	0	10	4	10	0	6	0	0	59
38	Микр. грибы, кампестерон	34	0	0	819	511	0	0	334	270	0	291	723	334	478	277	0	124	110	2858	1201	359	796	91	147	842
39	<i>Nocardia asteroides</i>	44	106	12	0	1859	466	1056	0	1571	158	1126	0	921	1487	312	203	435	564	558	0	1901	502	908	294	274
40	Цитомегаловирус	12	10	0	46	27	39	37	43	20	55	32	17	294	162	250	47	31	33	26	206	19	36	14	32	166
41	Микр. грибы, ситостерон	223	22	7	291	285	41	115	138	205	3805	219	1483	245	398	200	92	73	64	5407	1902	558	1454	47	502	384
42	<i>Ruminococcus</i>	45	76	31	2840	1828	1240	2447	283	440	123	1430	580	951	781	183	259	409	457	1104	2080	7490	1831	687	559	640
43	<i>Actinomyces 10Me14</i>	1165	205	47	212	447	121	263	236	101	804	475	99	588	275	213	726	89	76	77	226	450	140	81	242	309
44	<i>E. lentum 7741</i> (группа B)	1	6	0	2	22	0	16	14	3	849	88	4	0	0	18	26	8	14	6	20	885	23	0	9	0
45	<i>Enterococcus faecalis</i>	85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	545	0	77	150	0	0	411	0	0	0	0	632	231
46	<i>Actinomyces viscosus</i>	169	62	0	2047	2379	320	1468	1380	1542	1057	1987	2106	5398	2530	799	1177	602	670	1287	5496	4922	647	565	6797	1190
47	<i>Helicobacter mustelae</i>	56	0	0	242	161	108	169	95	169	0	120	96	0	204	0	66	111	60	59	268	0	112	41	171	140
48	Всего...	19 384	5051	1416	65 289	67 437	53 185	49 886	35 140	37 282	32 739	60 435	34 465	75 861	59 623	22 884	27 097	19 777	26 589	37 793	17 644	125 209	36 334	26 362	81 028	33 972

Анализ экссудата гнойной раны живота (IT-642; см. таблицу) представляет интерес как дополнение сведений о традиционно известной анаэробной клостридиальной инфекции. Всего найдено 24 таксона микроорганизмов, маркеры которых имеют клиническое значение (более чем в 2 раза) превышение нормы. Кроме *C. perfringens*, ведущими микроорганизмами инфекции в зоне хирургического вмешательства являются клостридии группы *C. ramosum*, а также лактобациллы, руминококки, актинобактерии *Nocardia*, *Actinomyces viscosus* и дрожжи *Candida* (см. рис. 2). Численность доминирующих микроорганизмов в зоне раны составляет 10^{10} клеток/мл. На втором уровне микстинфекции представлены стрептококки, стафилококки, энтерококки и коринебактерии. Уровень их концентрации 10^9 . Минорную группу составляют бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, родов *Pseudomonas* и *Moraxella*, хеликобактер, фузобактерии и анаэробный пептострептококк. Из таблицы рис. 3 ясно, что не обнаружены (менее 10^5) бактероиды.

Подробные количественные данные, получаемые методом масс-спектрометрии микробных маркеров, позволяют выявить микробные доминанты раневой инфекции. Они служат объективной основой для тактики дальнейшего ведения больного с целью выбора средств ее подавления. Действительно, как видно на примере анализов одного и того же больного до и после лечения (анализ №544 и 548 соответственно), это удастся осуществить. В результате лечения концентрация агентов инфекции снизилась (в данном случае *Clostridium ramosum*, *C. difficile*, видов *Lactobacillus*, *Rhodococcus*, *Eubacterium*, *Staphylococcus* и др.) до уровня, близкого к норме. В то же время до нормы восстановлено количество бифидобактерий, *Enterococcus fecalis* и *Clostridium propionicum*.

Обсуждение

Из экспериментальных данных следует, что измерение микробных маркеров *in situ* выявляет новую группу микроорганизмов из числа трудно культивируемых и поэтому малоизвестных в клинической практике. Эти участники септического или раневого инфекционного процесса – клостридии, зубактерии, лактобациллы, хеликобактеры, стрептомицеты, родококки – обладают высокой патогенетической активностью. Она известна из специфически

связанных с этими организмами нозологий, каждая из которых воспринимается сама по себе как серьезное заболевание, трудно поддающееся лечению. Клостридии групп перфрингенс и рамозум (группа RIC – *ramosum*, *inocuum*, *clostridioforme*) – это гангрена, зубактерии – септический артрит, лактобациллы – септицемия и эндокардит, *H. pylori* – язвенная болезнь желудка, языка и атеросклероз; стрептомицеты и другие актинобактерии – туберкулез, нокардиозы и актиномикозы.

По нашим данным, в 10 случаях из 30 в крови или раневом содержимом обнаруживается высокая концентрация маркеров зубактерий. **Eubacterium** – родственные клостридиям микроорганизмы, являющиеся одними из основных обитателей кишечника, условные патогены с развитой системой видов и штаммов с универсальными свойствами, известны как агенты септического артрита и синуситов.

Родококки – факультативные внутриклеточные бактерии, способные персистировать и вегетировать в макрофагах и других клетках высших организмов, вызывая в конечном счете их разрушение. Результирующее действие родококков вызывает поражение тканей, аналогичное таковому микобактерий туберкулеза [9].

В 16 случаях из 29 в наших наблюдениях за критическими больными в ОРИТ преимущественный количественный прирост обнаруживают **лактобациллы**. Действительно, по данным литературы, они зафиксированы как возбудители при эндокардите, бактериемии, бактериурии, перитонитах, абсцессах и менингитах. Наиболее часто выявляются *L. casei* и *L. rhamnosus* [10]. Факторами патогенности лактобацилл считают продуцируемые ими гликозидазы и протеазы.

На наш взгляд, представленные данные подтверждают суждение о патогенетическом участии в септическом процессе микроорганизмов кишечника [11, 12], заполняя тем самым пробелы в представлении о том, какие именно таксоны микроорганизмов в нем участвуют, в каком количественном выражении и как часто. Авторы надеются также, что эта информация послужит поводом для расширения понятия эндотоксикоза [13, 14] при сепсисе и/или инфекции в области хирургического вмешательства путем включения в число продуцентов токсинов грамположительных бактерий – основных обитателей кишечника:

зубактерий, лактобацилл, клостридий, пропониобактерий и актинобактерий в первую очередь. Популяции этих бактерий, как и все другие микроорганизмы, при избыточном росте (инфекции) с наибольшей вероятностью вырабатывают токсигенные штаммы и провоспалительные факторы. Известно, что анаэробы являются основными обитателями организма человека. Их участие в раневой инфекции и сепсисе не вызывает сомнений, а доля участия приближается, по данным многочисленных работ, к их доле в его микроэкологическом статусе [12]. Приведенные в настоящей работе данные подтверждают эту тенденцию. Принципы эмпирической антибактериальной терапии также подтверждают участие анаэробов и актинобактерий, поскольку эффективным лечение становится тогда, когда в препараты выбора включен амоксилав (действующий на клостридии и зубактерии) с метронидазолом, а также амикацин, к которому чувствительны практически все актинобактерии [15]. Молекулярные методы бактериологических исследований, не связанные с выращиванием микроорганизмов, не позволяют определить чувствительность конкретных штаммов к антибиотикам. Но этот недостаток обращается в преимущество метода, состоящее, как ни парадоксально, в определении чувствительности к предварительно назначенным препаратам *in vivo*. Поскольку метод экспрессный (3 ч на анализ), то через 3, максимум 5 дней повторный анализ покажет, какие микроорганизмы уменьшили численность (чувствительны), а какие не изменили (индифферентны). Может оказаться также, что какие-то агенты инфекции обнаружат избыточный рост – перейдут в разряд оппортунистов. Эта информация позволит своевременно провести адресную коррекцию курса лечения.

Литература

1. Белобородов В.Б. Проблема антибактериальной терапии инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины. *Сов. Мед.* 2002; 4 (1).
2. Белобородова Н.В., Хабиб О.Н. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита. *Анн. хир.* 1999; 6: 67–77.
3. Хабиб О.Н., Белобородова Н.В. Роль анаэробов в этиопатогенезе инфекционного эндокардита. *Инфек. бол.* 2004; 2: 74–81.
4. Бактериальные инфекции в стационаре. Поиск новых решений. Сб. статей под ред. проф. Н.В.Белобородовой. М.: НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева, 2005.
5. Светухин А.М., Матасов В.М., Истратов В.Г. и др. Этиопатогенетические принципы хирургического лечения гнойных ран. *Хирургия.* 1999; 1: 9–11.

6. Осипов ГА, Демина АМ. Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах. Вестн. РАМН. 1996; 13 (2): 52–9.

7. Халиб ОН, Белобородова НВ, Осипов ГА. Детектирование молекулярных маркеров бактерий в ткани клапанов сердца в норме и при патологии с применением метода газовой хроматографии и масс-спектрометрии. Журн. микроб. эпидем. имун. 2004; 3: 62–8.

8. Beloborodova NV, Osipov GA. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship.

Microb Ecol Heal Dis. SCUP 2000; 12: 12–21.

9. Linder R. Rhodococcus equi and Arcanobacterium baemolyticum: Two «Coryneform» Bacteria Increasingly Recognized as Agents of Human Infection. Emerg Infect Dis 1997; 3 (2).

10. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of Lactobacillus: a retrospective review of over 200 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24 (1): 31–40.

11. Гельфанд БР, Руднов ВА, Проценко ДН и др. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. Инф. в хир. 2004; 2 (2): 2–16.

12. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev 2001; 14 (2): 244–69.

13. Брускин БС. Еще раз к вопросу о сепсисе. Инф. в хир. 2004; 2 (4): 33–6.

14. Ерюхин ИА, Шашиков БВ. Эндотоксикоз в хирургической клинике, СПб: Логос, 1995.

15. McNeil MM, Brown JM, Jarvis WR, Ajello L. Comparison of species distribution and antimicrobial susceptibility of aerobic actinomyces from clinical specimens. Rev Infect Dis 1990; 12 (5): 778–83.

Оценка состояния свободнорадикального окисления у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей

О.В.Галимов, С.Р.Туйсин, З.А.Хамитова

Кафедра хирургических болезней и новых технологий Башкирского государственного медицинского университета

Введение

Воспалительные процессы в тканях сопровождаются изменением содержания свободных радикалов на фоне снижения антиокислительной активности. Фагоцитирующие клетки вырабатывают активные формы кислорода, которые обладают микробицидным действием. Накопление недоокисленных перекисных продуктов в перифокальных тканях ран приводит к изменению сосудистого тонуса, тромбозу капилляров, нарушению проницаемости мембранных барьеров, а также к активации лизосомальных ферментов.

Необходимость комплексного лечения гнойных ран не вызывает сомнений. До настоящего времени многие вопросы местного лечения гнойной раны остаются недостаточно разработанными. Достижения в области активного ведения гнойных ран не исключают использование известной методики их лечения под повязкой, которая экономически выгодна, применима в любых условиях и, отличаясь простотой и доступностью, остается основной методикой лечения гнойных ран в практической хирургии.

Несмотря на широкий арсенал повязок для лечения гнойных ран, их влияние на течение воспалительного процесса и состояние свободнорадикального окисления изучены недостаточно. Весьма перспективным направлением в этом поиске

является разработка и внедрение в практику новых перевязочных материалов с антиоксидантным действием, изучение их свойств и влияния на состояние свободнорадикального окисления в гнойной ране.

Цель исследования – изучить состояние процессов свободнорадикального окисления в гнойных ранах, повысить эффективность их лечения.

Материалы и методы

На первом этапе исследовали показатели люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови у доноров и больных с гнойными ранами и показатели ХЛ гомогенатов тканей гнойных ран до и после лечения. Для оценки состояния свободнорадикального окисления in vitro использованы следующие методы: измерение спонтанной и индуцированной зимозаном ХЛ цельной крови, измерение железоиндуцированной ХЛ гомогенатов тканей гнойных ран.

Регистрацию сверхслабого свечения проводили на хемилюминометре ХЛМ-003 (ТУ-4281-3459-0206938-95), разработанном межвузовской лабораторией технических систем медико-экологических исследований Башкирского государственного медицинского и Уфимского государственного авиационного технического университетов. Прибор включен в отрасле-

вой регистр «Медицинская промышленность России и стран СНГ». Стабильность работы установки проверяли по излучению вторичного эталона СФХМ-1 (ГОСТ 9411-81), интенсивность свечения которого составляла $5,1 \times 10^5$ квантов в 1 с. Эта величина была принята за 1 условную единицу. Показатели ХЛ регистрировали в течение 5 и 10 мин. Влияние на процесс свободнорадикального окисления оценивали по характеру изменения ХЛ изучаемого образца: антиоксидантное – по угнетению, прооксидантное – по усилению свечения.

Изучение влияния на генерацию активных форм кислорода проводили в модельной системе – цитрат-фосфат-люминол. Исследование влияния на процессы перекисного окисления липидов проводили в системах липосом из куриного желтка. Во всех системах процессы свободнорадикального окисления инициировали внесением 1 мг 25 мМ серно-кислого железа, конечная концентрация Fe^{2+} в среде инкубации составила 2,5 мМ. В качестве контроля использовали исходные модельные системы без добавления исследуемых лекарственных веществ. Антиокислительную активность препаратов определяли по угнетению ХЛ модельных систем и пересчитывали в % от контроля.

Влияние на генерацию активных форм кислорода изучали в среде следующего состава: фосфатный

буфер (105 мМ KCl, 20 мМ KH_2PO_4 , величину pH доводили до 7,45 титрованием KOH), 0,2 мл люминола (10⁻⁵ М), цитрат натрия (50 мМ). Образование активных форм кислорода инициировали введением 1 мл 50 мМ раствора серно-кислого железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) в 20 мл среды. Окисление ионов железа в присутствии ортофосфата и цитрата сопровождалось образованием активных форм кислорода, при этом возникала ХЛ.

Препараты в концентрациях, соизмеримых с терапевтическими, добавляли в системы и регистрировали ХЛ. Далее с целью изучения их влияния на интенсивность свободнорадикального окисления изменяли концентрацию вещества. В системах цитрат–фосфат–люминол и в липосомах исследовали действие каждого препарата в концентрациях от 1 мг/мл. Если наблюдался эффект, т.е. увеличение или уменьшение ХЛ > 5%, то уменьшали дозу в 10, 100 раз до прекращения эффекта. При отсутствии эффекта дозу увеличивали до 10 мг/мл (максимально допустимая концентрация препарата). Предварительно измеряли собственную ХЛ системы, принимая эти показатели за контрольные. При введении в модельные системы изучаемые препараты изменяли интенсивность ХЛ. Исследование проводили в течение 5 мин. Показатели ХЛ модельных систем при добавлении препаратов рассчитывали в процентах по отношению к контролю. По изменению ХЛ модельных систем судили об анти- и прооксидантных свойствах изучаемых веществ.

Также *in vitro* изучали влияние на спонтанную люминолзависимую ХЛ (СПХЛ) цельной крови. Известно, что свечение цельной крови в основном обусловлено свечением нейтрофильных гранулоцитов, в которых в результате ферментативного окисления возникают активные метаболиты кислорода (гидроксильный радикал, гипохлорид, оксид азота и др.), определяющие их фагоцитарную активность; другие лейкоциты люминесцируют гораздо слабее. Отбирали 0,1 мл цельной гепаринизированной крови (из расчета 50 ЕД гепарина на 1 мл крови), смешивали с 0,01 мл приготовленного раствора и физиологическим раствором в том же объеме в качестве контроля, инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 10 мин, разводили в 2 мл физиологического раствора с люминолом. Во время исследования ХЛ температура образца поддерживалась на уровне 37°C.

Ткани, взятые с гнойных ран, помещали в отдельные стеклянные стаканчики с предварительно приготовленным охлажденным фосфатным буфером (7,82 г KCl и 2,72 г KH_2PO_4 на 1 л дистиллированной воды) в соотношении 1:5, т.е. 1 часть массы ткани в граммах к 5 частям фосфатного буфера в миллилитрах. Ткань гомогенизировали в отдельном тефлоновом стаканчике с тефлоновым пестиком в течение 10 мин при 1000 оборотах в минуту. Полученный гомогенат пропускали через капроновый фильтр. К 0,5 мл готового гомогената добавляли 19,5 мл фосфатного буфера и исследовали на хемилюминометре. Свечение инициировали введением 1 мл 50 мМ раствора серно-кислого железа.

Дана сравнительная характеристика влияния лекарственных форм Полидерм, Воскопран, Полисорб, Левомеколь, используемых при местном лечении гнойных ран, на свободнорадикальное окисление в модельных системах *in vitro*.

Также исследована люминолзависимая ХЛ цельной крови у 122 больных с гнойными ранами, спонтанная и стимулированная добавлением зимозана, которая характеризует генерацию активных форм кислорода в фагоцитах, обладающих микробицидным действием. В контрольную группу включен 61 больной, который получал традиционное лечение с применением протеолитических ферментов, антисептиков, мазей на полиэтиленгликолевой основе. В основную группу вошел 61 больной. В их лечении использовались перевязки с помощью перевязочного материала Полидерм. Распределение вариантов лечения в основной и контрольной группах пациентов проводили методом стратифицированной рандомизации. Группы были сформированы методом типологического отбора по основному признаку (гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей). По охвату наблюдение было сплошным, по времени наблюдения – текущим, по виду – непосредственным.

В качестве контроля определяли показатели нормы у 30 здоровых доноров. Было изучено распределение показателей ХЛ относительно нормального ожидаемого распределения с целью выявления однородности группы по данным признакам. Группа доноров оказалась однородна по составу, что позволило рассчитать их средние значения.

Статистика

Для обработки полученных данных применяли программу «Primer of Biostatistics, version 4.03» на базе ПЭВМ Pentium III – 800. Данные измерения ХЛ и показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови статистически обработаны с использованием однофакторного дисперсионного и корреляционного анализа, результаты других методов исследования – с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Нормальность распределения выборочной совокупности оценивали критерием согласия χ^2 . Достоверность различий между сравниваемыми средними значениями в основной и контрольной группах устанавливали с применением критерия Стьюдента. Все данные представлены в виде $\bar{X} \pm t \cdot sc$, где \bar{X} – выборочное среднее арифметическое, t – коэффициент Стьюдента, sc – стандартная ошибка среднего арифметического. Расчеты произведены для 95% доверительного интервала. При обработке данных методом дисперсионного анализа различия дисперсий считали статистически значимыми, если отношение большей дисперсии к меньшей (критерий Фишера – F) превышало табличное значение при данном числе наблюдений для порога с вероятностью безошибочного прогноза более 95%. Коэффициент корреляции (r) считали статистически достоверным, если он превышал стандартный коэффициент корреляции, рассчитанный с вероятностью безошибочного прогноза более 95%.

Результаты

Среднее значение спонтанной ХЛ цельной крови доноров составило $1,38 \pm 0,06$ отн. ед. Среднее значение максимальной интенсивности свечения (МС) клеток крови – $2,57 \pm 0,25$ отн. ед. Среднее значение светосуммы свечения (СС) цельной крови – $18,97 \pm 1,05$ отн. ед. Среднее значение спонтанной светимости (СПС) индуцированной ХЛ клеток крови доноров составило $1,40 \pm 0,16$ отн. ед.; среднее значение МС клеток крови – $6,48 \pm 0,91$ отн. ед.; среднее значение СС цельной крови – $42,46 \pm 1,04$ отн. ед. Разница между интенсивностью спонтанного и индуцированного свечения свидетельствует о резервных возможностях фагоцитов. Типичные записи спонтанной и индуцированной ХЛ крови доноров представлены на рис. 1.

По изменению ХЛ цельной крови у больных с гнойными ранами мяг-

ких тканей были выделены две группы, в которых отмечено либо увеличение изучаемых показателей, либо их снижение (табл. 1).

Усиление люминолзависимой ХЛ крови свидетельствует об избыточной генерации свободных радикалов фагоцитами и характерно для острого воспалительного процесса. Уменьшение интенсивности ХЛ

крови наблюдали у больных, у которых отмечено снижение функциональной активности фагоцитов, что вместе с клиническими особенностями указывало на наличие длительного вялотекущего воспалительного процесса.

При исследовании ХЛ гомогенатов тканей у больных с гнойными ранами мягких тканей обращает на

себя внимание, что интенсивность свечения в области пораженной ткани больше, чем в участке здоровой. Это свидетельствует об избыточном накоплении свободных радикалов и ускорении процессов свободнорадикального окисления в зоне гнойной раны.

На рис. 2 приведены хемилюминограммы гомогенатов тканей, взятых с гнойной раны и здоровой ткани.

Средние значения СС гомогенатов здоровых тканей составляют $1,2 \pm 0,48$ отн. ед., МС – $0,49 \pm 0,02$ отн. ед.; средние значения СС гомогенатов гнойных ран – $18,53 \pm 2,07$ отн. ед., МС – $5,21 \pm 0,97$ отн. ед.

Определение антиокислительной активности ткани оценивали по ее способности подавлять генерацию радикалов в модельной системе. Добавление в модельную систему гомогената, полученного из участка здоровой ткани, вызвало угнетение ХЛ. Гомогенаты тканей, полученные из гнойных ран, наоборот, вызывали усиление свечения. Это свидетельствует о том, что в гнойной ране происходит снижение антиокислительной активности и увеличиваются прооксиданты, способные инициировать образование свободных радикалов (рис. 3).

Исследовано влияние на свободнорадикальное окисление в модельных системах лекарственной формы Полидерм и веществ в его составе. Проведено сравнение с антиокислительной активностью препаратов, традиционно используемых при лечении гнойных ран: Воскопран, Полисорб, Левомеколь.

По изменению ХЛ определяли антиокислительную активность препаратов (табл. 2).

В модели, генерирующей активные формы кислорода в присутствии Полидерма, наблюдали снижение светосуммы свечения на 64%. Внесение в систему Воскопрана практически не влияло на интенсивность свечения, Полисорб и мазь «Левомеколь» повышали ХЛ на 15 и 58% соответственно.

В модельной системе, в которой инициировались процессы перекисного окисления липидов, Полидерм снижал светосумму свечения на 75%, Воскопран не влиял на показатели ХЛ, Полисорб усиливал свечение на 29%, Левомеколь – на 65%.

Интерес представляет изучение действия препаратов на генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Известно, что данный процесс характеризует функциональные возможности фагоцитов, их микроби-

Рис. 1. Типичные записи люминолзависимой ХЛ цельной крови доноров: 1 – спонтанная ХЛ; 2 – ХЛ, индуцированная зимозаном.

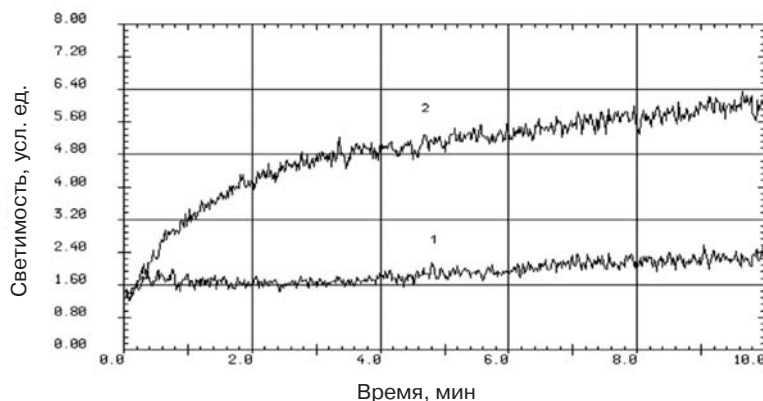


Рис. 2. Запись ХЛ гомогенатов ран: 1 – здоровая ткань; 2 – ткань гнойной раны.

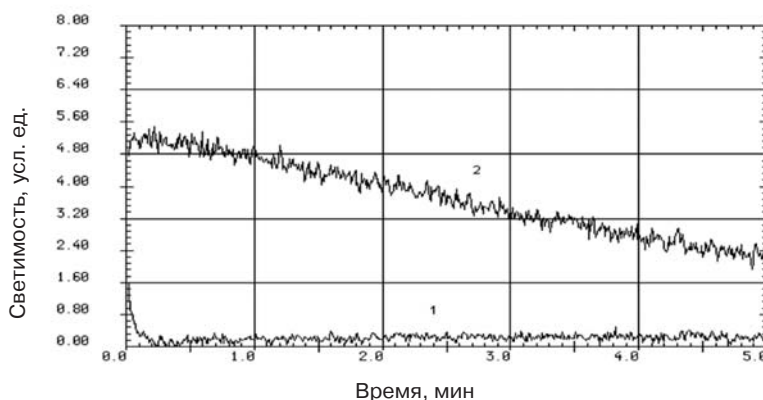
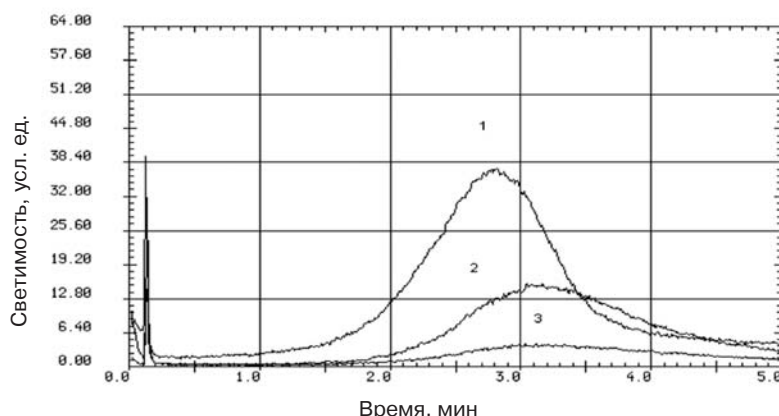


Рис. 3. Определение антиокислительной активности гомогенатов тканей: 1 – ХЛ модельной системы; 2 – ХЛ модельной системы при добавлении гомогената ткани, взятой из гнойной раны; 3 – ХЛ модельной системы при добавлении гомогената здоровой ткани.



цидные свойства. Добавление Полидерма в систему увеличивало светосумму ХЛ на 130%, Воскопран, Полисорб, Левомиколь практически не влияли на ХЛ.

Проведенные исследования показали, что лекарственные вещества, входящие в состав Полидерма, об-

ладают антиоксидантным эффектом во всех модельных системах. В основе механизма антиоксидантного действия препарата лежит способность подавлять образование радикалов кислорода и перекисное окисление липидов. Препарат Полидерм имеет более высокую

антиоксидантную активность по сравнению с Воскопраном, Полисорбом, Левомеколем.

Уникальность экстракта прополиса масляного и Полидерма заключается в одновременной стимуляции образования активных форм кислорода фагоцитирующими клетка-

Таблица 1. Изменения показателей люминолзависимой ХЛ цельной крови здоровых доноров и больных с гнойными ранами 1 и 2 групп до лечения, М±м

Группа	Показатели люминолзависимой ХЛ			
	спонтанная кровь		стимулированная кровь	
	СС, отн. ед.	МС, отн. ед.	СС, отн. ед.	МС, отн. ед.
Здоровые	18,97±1,05	2,57±0,25	42,46±1,04	6,48±0,91
Больные 1-й группы (n=92)	75,36±7,24*	11,83±2,03*	125,58±8,07*	16,05±3,2*
Больные 2-й группы (n=30)	8,98±1,1*	1,27±0,12*	15,25±1,4*	3,36±0,52*

*См. здесь и в табл 2–4. Достоверность различия с контролем при $p < 0,05$.

Таблица 2. Влияние препаратов на показатели ХЛ модельных систем

Препарат	Система		
	генерирующая активные формы кислорода (СС в % от контроля)	перекисного окисления липидов (СС в % от контроля)	фагоцитирующих клеток цельной крови человека (СС в % от контроля)
Контроль	100%	100%	100%
Воскопран	102	103	103
Полисорб	115*	129*	104
Мазь «Левомеколь»	158*	165*	106
Полидерм	64*	75*	130*
Диметилсульфоксид	103	102	103
Экстракт прополиса масляный	82*	62*	238*
Цианкобаламин	13*	21*	19*
Глицерин	36*	55*	86*
Поливинилпирролидон	72*	74*	102
Винилин	65*	65*	9*

В каждой группе 10 опытов.

Таблица 3. Изменение показателей люминолзависимой ХЛ цельной крови здоровых доноров и больных с гнойными ранами 1-й и 2-й групп до лечения

Группа	Спонтанная ХС крови		Стимулированная ХС крови	
	СС, отн. ед.	МС, отн. ед.	С, отн. ед.	МС, отн. ед.
Здоровые	18,97±1,05	2,57±0,25	42,46±1,04	6,48±0,91
Больные 1-й группы до лечения (n=48)	75,36±7,24*	11,83±2,03*	125,58±8,07*	16,05±3,2*
традиционное лечение (n=48)	47,22±3,23*	6,59±1,03*	81,21±6,34*	7,94±2,3*
использование повязки «Полидерм» (n=44)	18,43±2,34	2,68±0,79	45,51±4,04	6,35±0,83
Больные 2-й группы до лечения (n=30)	8,98±1,1*	1,27±0,12*	15,25±1,4*	3,36±0,52*
традиционное лечение (n=13)	10,22±2,31*	1,69±0,4*	19,48±4,03*	2,38±1,03*
использование повязки «Полидерм» (n=17)	16,68±3,34	1,98±0,69	39,63±2,24	5,48±0,97

Таблица 4. ХЛ и антиоксидантная активность гомогенатов тканей

Участок ткани	Интенсивность ХЛ гомогената ткани, отн. ед.		Антиоксидантная активность (изменение ХЛ модельной системы)
	СС	МС	
Здоровой	1,2±0,48	0,49±0,02	Подавляет ХЛ в 3,1 раза*
Поврежденной	18,53±2,07*	5,21±0,97*	Усиливает ХЛ в 3,9 раза*
Поврежденной после традиционного лечения	10,35±3,15*	3,13±0,79*	Усиливает ХЛ в 1,9 раза*
Поврежденной при использовании повязки «Полидерм»	2,02±0,89	0,94±0,67	Подавляет ХЛ в 2,6 раза*

ми крови, от которых зависит микробицидное действие. Данная особенность выгодно отличает от антиоксидантов синтетического происхождения, которое снижает микробицидное действие фагоцитов, что является нежелательным при местном лечении гнойных ран.

Фагоциты являются клетками-эффекторами и модуляторами воспалительной реакции, поэтому анализ влияния разных веществ и лекарственных препаратов на функциональное состояние фагоцитов позволяет получить прогноз их действия на защитные свойства организма.

Результаты лечения больных с гнойными ранами оценивали на основании динамики клинической картины, оценки лабораторных показателей, данных бактериологического, морфологического и цитологического исследований.

В комплекс клинической оценки эффективности местного лечения были включены следующие параметры: уменьшение размеров раневой поверхности, очищение раны от гнойно-некротического отделяемого, появление грануляций, начало краевой эпителизации. Полученные данные свидетельствуют, что очищение раны и наступление второй фазы по всем параметрам, характеризующим раневой процесс, при использовании повязки «Полидерм» происходили быстрее, чем в контрольной группе. Перевязки, были менее болезненными и более удобными. При этом не травмировалась молодая грануляционная ткань, что наблюдали в контрольной группе.

По показателям ХЛ крови были выделены две группы больных с гнойными ранами (табл. 3).

В первую группу вошли 92 пациента с повышенными показателями ХЛ. Из них у 48 больных проводили лечение с помощью традиционных перевязочных материалов и у 44 использовали перевязочный матери-

ал «Полидерм». Вторую группу составили 30 больных с гнойными ранами с низкими показателями ХЛ крови. У 13 из них проводили лечение традиционными методами, у 17 – повязками «Полидерм».

В результате проведенной комплексной терапии с помощью повязки «Полидерм» ХЛ крови у больных с гнойными ранами в 1-й и 2-й группах имела тенденцию к нормализации. Включение в комплексную терапию больных с гнойными ранами с повышенными показателями ХЛ крови, характерными для острого периода воспаления, повязки «Полидерм» с антиоксидантным действием способствовало снижению интенсивности ХЛ крови, улучшению клинического течения заболевания, положительной динамике лабораторных показателей. В группе больных, получивших традиционное лечение, отмечена замедленная динамика нормализации клинико-лабораторных показателей, сохранялись нарушения процессов свободнорадикального окисления в крови.

Использование повязки «Полидерм» в комплексе лечебных мероприятий у больных с гнойными ранами с низкими показателями ХЛ крови и вялотекущим характером воспалительного процесса способствовало восстановлению способности клеток крови к генерации активных форм кислорода, повышению микробицидной активности. На фоне традиционного лечения показатели ХЛ крови практически сохранялись на прежнем уровне, имея лишь тенденцию к увеличению. Само заболевание приобретало затяжное течение.

У больных с гнойными ранами происходило ускорение процессов свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной активности в очаге воспаления. При этом усиливалась ХЛ гомогената ткани в участке поражения и снижалась способность подавлять ХЛ мо-

дельной системы. К моменту выписки после применения повязки «Полидерм» интенсивность ХЛ в гомогенатах ран приблизилась к показателям здоровой ткани, в то время как при традиционном лечении она оставалась повышенной (табл. 4).

Способность гомогенатов тканей ран подавлять ХЛ модельной системы после применения перевязочного материала «Полидерм» увеличилась. Это свидетельствует о повышении антиокислительной активности в ране. При традиционном лечении гомогенаты ран не подавляли ХЛ модельной системы. Антиокислительная активность ран в этих случаях на низком уровне.

Литература

1. Абаев Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции. *Вестн. хир.* 2005; 3: 107–11.
2. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Опарина Т.И., Бурмистров С.О. и др. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* 1999; 84: 502–7.
3. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов. *Биофизика.* 1992; 37: 1041–7.
4. Гостищев В.К., Афанасьев А.Н. Сборник статей конференции «Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии». М., 2001; 107–12.
5. Ерюхин И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема на кануне нового тысячелетия. Часть 2. *Вестн. хир. им. И.И.Грекова.* 1998; 1: 87–94.
6. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шлятников С.А. *Хирургические инфекции. Руководство.* М.: Литтерра, 2006.
7. Ефименко Н.А., Французов В.Н. Инфекция в хирургии – проблема современной хирургии. *Инфекция в хирургии – проблема современной медицины. Матер. III Всероссийской конф. с международным участием.* М., 2002; 4–6.
8. Кузин М.И., Косточенок Б.М. *Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990.
9. Светухин А.М., Амирасланов Ю.А. *Гнойная хирургия. Современное состояние проблемы: 50 лекций по хирургии.* Под ред. В.С.Савельева. М.: Медиа Медика, 2003; 335–44.
10. Чадаев А.П., Климиашвили А.Д. *Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран.* *Хирургия.* 2003; 1: 54–6.

Оценка эффективности фармаконутриентов в программе парентерального питания больных хирургическим сепсисом

А.А.Звягин, С.С.Родионова, В.С.Демидова
ФГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

Особенностью обмена веществ у больных сепсисом является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах с толерантностью тканей к этим же субстратам [3, 15, 22]. Исходные нарушения питания, а также возникающие в результате агрессии (травма, ожоги, обширные оперативные вмешательства и т.д.) метаболические расстройства увеличивают риск развития септических и инфекционных осложнений, в значительной степени снижают эффективность лечебных мероприятий, увеличивают сроки пребывания больных в стационаре, повышают показатели летальности [10].

Основные характеристики обмена веществ у больных с синдромом системного воспалительного ответа можно представить следующим образом:

- преобладание катаболических реакций. Несмотря на повышенный синтез белка, развивается выраженная белково-энергетическая недостаточность, становится невозможным обеспечить организм необходимыми питательными веществами естественным путем. В данных условиях происходит переход белкового обмена на путь глюконеогенеза и стимулированный синтез острофазовых протеинов и цитокинов;
- сочетание толерантности клеток периферических тканей к инсулину, глюкозе и активного глюконеогенеза. Резистентность к инсулину проявляется как невосприимчивость анаболических процессов к стандартным эффектам инсулина [7];
- усиление липолиза и торможение липогенеза. Энергия, получаемая в результате окисления липидов, расходуется преимущественно на внутриклеточный синтез глюкозы из 3-атомных предшественников [25], таких как лактат (получаемый в результате распада мышечного гликогена и гликолиза) и

аланин (продукт мышечного протеолиза).

Высокий уровень катаболических процессов, гипертермия, большая площадь раневых поверхностей у пациентов с хирургическим сепсисом сопровождаются возрастанием суммарных белково-энергетических и водно-электролитных потерь. Так, при площади раневой поверхности до 1000 см² дополнительные потери белка достигают 18,75 г (3 г азота) в сутки [1]. Недооценка длительных и высоких белково-энергетических потерь является одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения больных с хирургической инфекцией. Распад эндогенных белков и неадекватное восполнение белково-энергетических потерь сопровождаются быстрым снижением мышечной массы и дефицитом массы тела. Больной с тяжелым сепсисом теряет в сутки до 1 кг массы тела.

Ранняя адекватная нутриционная поддержка является наиболее эффективным методом коррекции расстройств белкового и энергетического обмена при критическом состоянии. Большое количество исследований, выполненных по принципам доказательной медицины, подтверждает, что адекватная нутритивная поддержка при критическом состоянии позволяет добиться сокращения длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля на 20–25% [14, 18, 22], снизить летальность на 8–15% [19, 20, 21]. Кроме того, ранняя адекватная нутриционная терапия способствует уменьшению сроков искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сокращению частоты раневых инфекций после операций у онкологических больных и в абдоминальной хирургии [17].

Программа нутриционной терапии должна включать не только аминокислоты, донаторы энергии, витамины и микроэлементы, но и в

ряде случаев фармаконутриенты, способные влиять на метаболические, иммунные и воспалительные процессы. Эта группа препаратов представлена глутамином, ω -3-жирными кислотами, аргинином и др.

Гиперкатаболизм при критических состояниях (сепсис, хирургическое вмешательство и др.) приводит к развитию глубокого дефицита глутамин, составляющего 10–12 г/сут и более. В результате распада мышечных белков, аминокислоты (в первую очередь глутамин) мобилизуются и поддерживают синтез острофазовых белков. При сепсисе большое количество глутамин поступает из мышц и легких для обеспечения повышенной потребности кишечника, иммунных клеток и почек. В настоящее время глутамин классифицируется как условно незаменимая аминокислота [5]. Введение глутамин при парентеральном питании оказывает благоприятные эффекты на азотистый баланс, иммунный статус, восстановление целостности кишечного барьера, течение заболевания [1, 5, 7].

К фармаконутрицевтикам относятся и ω -3-жирные кислоты, входящие в состав жировых эмульсий последнего поколения. Метаболические и фармакологические эффекты различных поколений жировых эмульсий:

Поколение I представлено эмульсиями, приготовленными на основе соевого и сафлорового масел. Основной характеристикой их является высокое содержание длинноцепочечных триглицеридов. Если суммировать основные нежелательные эффекты, возникающие при внутривенном введении чистых ЛСТ-эмульсий, то в первую очередь большинство авторов указывают на избыток линолевой кислоты, транзитный рост трансаминаз и билирубина, возникновение перегрузки малого круга кровообращения, особенно у пациентов с дыхательной недостаточностью и пожилых больных [4].

Поколение II было разработано с целью нивелировать эти недостатки. Жировые эмульсии данной группы представлены «физическими» и «химическими» смесями длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов. Преимущества их обусловлены не только гораздо более низким содержанием линолевой кислоты, но и способностью МСТ-триглицеридов подвергаться процессам гидролиза и транспорта без участия альбумина, аполипопротеина С II и проникать в митохондрии без участия карнитина.

Поколение III создано с целью включения в состав жировой эмульсии специфических ω -3-жирных кислот. Первоначально, в 1998 г., была представлена жировая эмульсия из чистого рыбьего жира (Омега-3), предназначенная для добавления в традиционно применяемые эмульсии. Затем появились готовые сбалансированные жировые эмульсии, содержащие МСТ, ЛСТ-фракции, а также ω -3-жирные кислоты (Липоплюс). В последние годы представители III поколения жировых эмульсий рассматриваются не только как энергосубстраты для организма, но и в качестве средств, вмешивающихся в реакции системного воспалительного ответа [4]. Сепсис имеет две фазы течения – гипервоспалительную (SIRS) и гиповоспалительную (CARS). В начальную фазу лейкоциты с повышенной реактивностью высвобождают свой разрушающий потенциал еще до того, как достигнут очага инфекции. В последующем они инактивируются действием противовоспалительных медиаторов. ω -3-Жирные кислоты, воздействуя на

баланс про- и противовоспалительных цитокинов [13, 24, 26], снижают активность гипервоспалительной фазы и тем самым сдерживают развитие иммунного паралича (см. рисунок).

Снижение синтеза провоспалительных эйкозаноидов в результате поступления ω -3-жирных кислот связывают с несколькими механизмами: субстратным замещением арахидоновой кислоты в клеточных мембранах, увеличением образования менее активных медиаторов воспаления, ослаблением регулирующих сигналов, которые направлены на повышение образования провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [12, 13]. Выполненные исследования [15, 27] показали, что введение ω -3- и ω -6-жирных кислот в сбалансированном соотношении (1:3) приводит к уменьшению частоты инфекционных осложнений, снижению риска развития полиорганной недостаточности, сокращению длительности пребывания в стационаре, уменьшению частоты возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования – оценить степень белково-энергетической недостаточности у больных хирургическим сепсисом, изучить эффективность включения некоторых фармаконутриентов в программу парентерального питания (глутамин и ω -3-жирные кислоты).

Материалы и методы

В исследование включены 54 пациента, переведенных в ОРИТ по поводу тяжелого хирургического сепсиса. Причинами явились обширные поражения мягких тканей

аэробной и анаэробной неклостридиальной микрофлорой у 29 больных, послеоперационные гнойные осложнения – перитонит, панкреонекроз, кишечные свищи, стерномедиастинит (после аортокоронарного шунтирования) – у 25 пациентов. Диагностику сепсиса осуществляли согласно рекомендациям РАСХИ (2004 г.). Тяжелый сепсис трактовали как сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии.

Больные распределены в несколько групп. Группа 1-я – 12 больных с тяжелым хирургическим сепсисом. Парентеральное питание проводили в течение 10 сут в виде 1000 мл 10% раствора аминокислот, 800 мл 20% раствора глюкозы и 500 мл 20% жировой эмульсии I поколения. Дополнительно включали 0,3–0,4 г/кг глутамина. Энтеральное питание осуществлялось в объеме от 500 до 1000 мл/сут в зависимости от функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Группа 2-я (контрольная) – 15 больных с тяжелым хирургическим сепсисом. Парентеральное питание в течение 10 дней проводили также путем раздельного введения аминокислот, жиров и глюкозы в сочетании с энтеральным зондовым питанием, обеспечивающим от 500 до 1000 ккал в сутки.

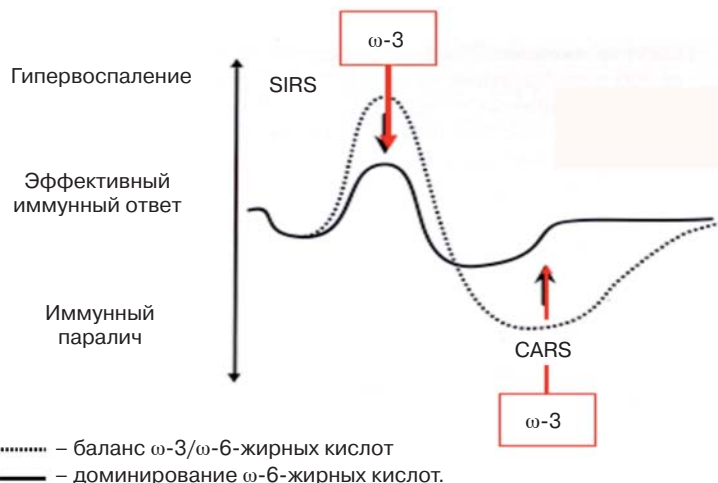
Таким образом, больные получали 1,5–2 г/кг белка и 2500–3000 ккал в сутки.

Группа 3-я – 14 пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, в качестве парентерального питания получавших 500 мл 20% раствора жировой эмульсии III поколения Липоплюс, 500 мл 10% раствора аминокислоты 500 мл 20% раствора глюкозы. Энтеральное питание проводили в объеме 500–1000 мл/сут в зависимости от функции ЖКТ.

Группа 4-я (контрольная) – 13 больных с тяжелым хирургическим сепсисом. Парентеральное питание включало также раздельное введение компонентов, однако в качестве жировых эмульсий использовали препарат II поколения. Энтерально пациенты всех групп получали препараты энтерального питания (1 мл – 1 ккал) 500–1000 мл в день.

Пациенты 3–4-й группы также были сопоставимы по энергетическому и белковому обеспечению – 1,5–2 г/кг белка и 2000–2500 ккал/сут. Согласно последним рекомендациям (ESPEN, РАСХИ), пациенты в фазу гиперметаболизма должны получать 25–35 ккал/кг/24 ч.

Баланс ω -3- и ω -6-жирных кислот обеспечивает равновесие воспалительных процессов (F.Griminger и соавт., 2002).



Методы

Трофологический статус больных оценивали по антропометрическим и лабораторным тестам (общий белок, альбумин, трансферрин, холестерин, лимфоциты и т.д.); энергетические потребности определяли путем расчета по формуле Харриса–Бенедикта, функциональное состояние ЖКТ – методом радиогастрографии (AU-296) и Д-ксилозным тестом. Тяжесть состояния больных оценивали по системам SAPS и SOFA. Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационного анализа, достоверность результатов определяли по критерию Стьюдента.

Результаты

Пациентам всех групп нутритивную поддержку начинали в первые 24–48 ч поступления в ОРИТ. Нарушения функции ЖКТ отмечены у 75% больных (табл. 1), в связи с чем парентеральное питание было абсолютно необходимым. Энтеральный способ введения подключали на 2–3-и сутки начиная с растворов электролитов. Объем и концентрацию питательных смесей

увеличивали постепенно в течение 7–10 дней в зависимости от адекватности функции ЖКТ.

Пациенты поступали в отделение после оперативных вмешательств по поводу хирургической инфекции различной этиологии и локализации процесса. Исходно группы были сравнимы между собой по возрасту, полу, индексу массы тела и лабораторным показателям питательного статуса. Индекс массы тела в среднем был близок к норме. Однако у всех больных отмечены выраженные гипо- и диспротеинемия, лимфоцитопения (табл. 2).

Нарушения трофики эндотелия легких, миокарда, кишечника, почек – неотъемлемые признаки тяжелого течения хирургической инфекции. По нашим данным, сочетание парентерального и энтерального питания с внутривенной инфузией дипептивена изменяет метаболический ответ организма на стресс, приводит к нормализации белкового и углеводного обмена, оказывает антикатаболический эффект (табл. 3).

Результаты показали, что на фоне нутритивной поддержки с включе-

нием дипептивена (1,5 мл/кг/сут) отмечается четкая тенденция к увеличению уровня общего белка, альбумина и лимфоцитов. Данные показатели достигают нижней границы нормы уже к 5-м суткам проведения парентерального питания как в основной, так и в контрольной группах, однако динамика роста показателей значительно выше в группе, получавшей глутамин. Уровень лимфоцитов в сыворотке крови оставался низким в обеих группах (иммуносупрессия), однако отмечена тенденция к возрастанию этого показателя к 5–10-м суткам лечения. Восполнение дефицита глутамина способствует снижению проницаемости кишечной стенки, восстановлению кишечного барьера и предотвращает феномен бактериальной транслокации [2]. В группе, получавшей глутамин, отмечена более быстрая нормализация моторно-эвакуаторной и всасывательной функций ЖКТ, что позволило увеличить объем энтерального питания до 1000 мл на 2–3 сут раньше, чем в контрольной группе.

Первые результаты введения в состав парентерального питания жи-

Таблица 1. Моторно-эвакуаторная и всасывательная функции ЖКТ у больных тяжелым сепсисом (радиогастрография, Д-ксилозный тест)

Показатель	Тяжелый сепсис (n=27)	Локальная гнойная инфекция (n=25)
Период полувыведения, T _{1/2} мин	85,7±5,8	49,8±12,1
Скорость форсированного опорожнения желудка, %	0,82±0,1	2,4±0,4
Всасывательная способность желудка (Д-ксилозный тест), г	0,58±0,15	1,2±0,2

Таблица 2. Клинико-лабораторные данные больных сепсисом (при поступлении)

Показатель	1-я группа; n=12 (глутамин)	2-я группа 2; n=15 (контроль)	3-я группа; n=14 (Липоплюс)	4-я группа; n=13 (контроль)
Возраст, лет	59,4±13,39	54,6±18,4	51,5±13,94	56,3±16,3
Пол, м/ж	6/6	10/5	9/5	9/4
ИМТ, кг/м ²	28,05±5,57	21,2±6,18	24,66±4,8	24,07±4,6
Общий белок, г/л	49,7±7,8	56,58±6,6	52,1±10,45	53,4±12,6
Лимфоциты, %	15,25±7,38	13,96±6,17	13,0±1,82	15,7±3,48
SAPS, баллы	16,64±4,2	14,67±4,5	15,15±2,6	15,05±2,6
SOFA, баллы	14,83±1,8	14,23±3,5	14,3±3,14	14,3±3,15

ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 3. Основные лабораторные показатели больных тяжелым сепсисом при парентеральном питании

Показатель	Исходные данные		5-е сутки		10-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Общий белок, г/л	49,7±7,8	56,58±6,6	58,4±8,2*	60,2±8,1	60,0±5,8*	65,0±7,5*
Альбумин, г/л	27,2±4,6	26,2±5,0	29,6±3,5	27,6±3,3	31,0±2,86	31,3±7,4
Глобулин, г/л	22,6±7,2	28,4±8,8	27,9±4,8	31,0±10,2	29,1±4,0	32,5±7,1
Мочевина, ммоль/л	9,5±4,3	8,8±5,3	10,1±4,5	12,7±1,5	9,2±4,6	8,6±4,0
Креатинин, мкмоль/л	90,5±47,5	90,8±32,3	74,1±21,3	102,2±69,5	64,4±15,3	113,2±89,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,0±3,1	11,2±3,6	8,0±2,3	9,1±2,3	8,8±3,5	8,8±3,0
Лимфоциты, %	15,3±7,4	13,5±6,6	17,1±8,7	16,1±5,8	17,4±6,0	17,6±6,9

Примечание. 1-я группа – глутамин (n=12), 2-я группа – контроль (n=15). *p<0,05 по сравнению с исходными данными. Результаты представлены в виде M±m.

Таблица 4. Основные лабораторные показатели у больных сепсисом 3-й и 4-й групп при парентеральном питании

Показатель	Исходные данные		5-е сутки		10-е сутки	
	3-я группа	4-я группа	3-я группа	4-я группа	3-я группа	4-я группа
Общий белок, г/л	52,1±10,45	53,4±12,6	53,85±9,5	58,5±8,4	56,6±9,6	60,6±9,7
Альбумин, г/л	27,01±7,17	26,6±7,37	27,85±4,3	28,7±4,6	29,6±5,1	28,96±5,57
Трансферрин, мг%	155,5±58,3	146,9±54,2	125,58±46,9	147,6±49,9	155,9±38,74	163,9±46,4
С-реактивный белок, мг/л	112,9±74,7	112,65±86,3	89,2±38,97	118,2±82,6	54,8±38,9*	82,9±60,3
Холестерин, ммоль/л	2,76±1,37	3,35±1,56	2,398±0,93	4,185±1,49	3,02±1,085	4,97±1,64*
Триглицериды, ммоль/л	1,542±1,078	1,26±0,85	1,589±0,84	1,83±1,01	1,62±1,07	2,11±0,79*
Липаза, ЕД/л	19,5±10,18	49,45±86,2	25,4±13,8	56,8±51,2	19,75±11,07	55,2±70,2
Псевдохолинэстераза, ЕД/л	3481,7±1310	4282,8±1783	3671±1539,7	4928±1613,4	4320±1388,5	4788±1521,1
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,38±4,16	12,8±7,03	10,73±6,21	10,8±4,56	7,72±4,09*	8,167±2,85
Лимфоциты, %	13,0±1,82	15,69±5,55	14,02±1,96	20,19±7,27	23,5±3,25*	22,556±8,43*

Примечание. 3-я группа – Липоплюс (n=14), 4-я группа – контроль (n=13). *p<0,05 по сравнению с исходными данными.

ровых эмульсий на основе рыбьего жира у хирургических больных позволили утверждать о наличии иммуномодулирующего эффекта. Это проявлялось в виде увеличения сывороточной фракции лейкотриенов 5-й серии, ИЛ-6 и сохранения экспрессии HLA-DR моноцитов [25]. В нескольких исследованиях при стимуляции человеческих лейкоцитов в культуре клеток было выявлено, что внутривенная инфузия жировой эмульсии с добавлением рыбьего жира в послеоперационном периоде приводит к снижению продукции производных арахидоновой кислоты (лейкотриенов B₄, C₄, тромбоксана A₂) [24, 25].

О противовоспалительном потенциале жирных кислот ω-3 при сепсисе можно судить по достоверному снижению уровня С-реактивного белка, лейкоцитов и СОЭ (с 52 до 42,6 мм/ч) к 10-м суткам лечения. Кроме того, в обеих группах статистически подтвердилось восстановление нормального уровня лимфоцитов к 10-му дню исследования.

Проведение парентерального питания с включением жировой эмульсии III поколения Липоплюс у 14 больных (3-я группа) свидетельствует о хорошей переносимости препарата при соблюдении оптимальной скорости введения (0,5 мл/кг/ч). В контрольной 4-й группе парентеральное питание включало жировую эмульсию II поколения. Пациентам проводили инфузии аминокислот, глюкозы и жиров в течение 7 сут, лабораторные показатели исследовали как в процессе парентерального питания, так и после (табл. 4).

Результаты проведенных исследований демонстрируют тенденцию к возрастанию общего белка, альбумина, трансферрина в обеих группах. Данные показатели достигают нижней границы нормы лишь через 10 дней после начала метаболи-

ческой терапии, что характерно для пациентов с выраженными белково-энергетическими потерями. Однако следует отметить, что темп прироста показателей выше в группе, получавшей жировую эмульсию Липоплюс.

Изучая показатели жирового обмена, мы не обнаружили эпизодов увеличения уровня триглицеридов в основной группе, что говорит об адекватной утилизации жировых эмульсий III поколения. Более того, использование ω-3-жирных кислот сочеталось с более низким уровнем холестерина по сравнению с контрольной группой. Эти данные указывают на ускорение процесса восстановления структуры биомембраны клеток.

На фоне нутритивной поддержки отмечается постепенное восстановление активности всех печеночных ферментов, в том числе и псевдохолинэстеразы, фермента, отражающего белково-синтетическую активность гепатоцита. В основной и контрольной группах удается достигнуть нижней границы нормы показателя к 10-м суткам интенсивного лечения.

Несмотря на представленные положительные эффекты фармаконутриентов в составе метаболической терапии, показатели летальности остаются высокими во всех группах (в 1-й и 2-й – 33%, в 3-й – 21,4%, в 4-й – 23%), что обусловлено тяжестью больных сепсисом и быстрым развитием полиорганной недостаточности. Следует отметить, что смерть пациентов наступала не в процессе парентерального питания, а на отдаленных сроках лечения.

Таким образом, включение в программу парентерального питания больных тяжелым хирургическим сепсисом препаратов глутамина и жировых эмульсий III поколения целесообразно, безопасно и эффек-

тивно. Включение препаратов позволяет в более короткие сроки достигнуть положительного азотистого баланса, нормализации функции ЖКТ и печени, иммуномодулирующего эффекта.

Литература

1. Костюченко АЛ, Гуревич КЯ, Лыткин МИ. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. СПб.: Спецлит, 2000.
2. Carpentier YA. Adequate supply of lipid emulsions: new perspectives. Clin Nutr 1998; 17 (Suppl. 3): 6.
3. Kalfarentzos F, Kebeagias J, Mead N. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis, results of a randomized prospective trial. Br J Surg 1997; 84: 1665–9.
4. Шестопалов АЕ. Полное парентеральное питание с применением системы «все в одном». Клин. питание. 2005; 2.
5. Обухова ОА, Курмуков ИА, Кашия ШР. Современная концепция клинического питания: роль глутамина. Вестн. интенс. тер. 2008; 4: 49–53.
6. Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H et al. The effects of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. Metabolism 1996; 45: 1208–13.
7. Звягин АА, Ларионов ИЮ. и др. Парентеральное питание у больных с хирургическим и ожоговым сепсисом. Вестн. интенс. тер. 2007; 1: 34–41.
8. Campillo B, Bories P, Deranlay M. Aging, energy expenditure and nutritional status: evidence for denutrition related hypermetabolism. Ann Nutr Metab 1992; 36 (5–6): 265–72.
9. Dunham M. Pro-contra debate: enteral nutrition does not decrease SIRS, MODS and mortality. Shock 1997; 2: 147.
10. Galban C, Montego JC, Mesejo A. An immune- enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic ICU patients. Crit Care Med 2000; 28 (3): 643–8.
11. Green C, Gassul M. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. Clin Nutr 1999; 18 (Suppl. 2): 3–29.
12. Housinger TA, Brinkerhoff C, Warden GD. The relationship between platelet count, sepsis and survival in pediatric burn patients. Arch Surg 1993; 128 (1): 65–6.
13. De Jonghe B, Appere-De Vecchi C, Fournier MA. A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: What is prescribed? What is delivered? Crit Care Med 2001; 29: 8–12.

14. Ложкин С.Н., Тиканадзе А.Д., Тюрюмина М.И. Глутамин и его роль в интенсивной терапии. *Вестн. интенсив. тер.* 2003; 4: 64–9.
 15. Лейдерман И.Н., Пириш А.О. Жировые эмульсии в парентеральном питании. *Вчера, сегодня, завтра. СПб.: Сервис-Принт*, 2008.
 16. Calder PC. N-3 fatty acid, inflammation and immunity-relevance to postsurgical and critically ill patients. *Lipids* 2004; 39: 1147–61.
 17. Mayer K, Gokorch S, Fegbeutel C et al. Parenteral nutrition with fish oil modulate cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1321–8.
 18. Rixen D, Siegel JH, Friedman HP. "Sepsis/SIRS", physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma

critical illness. *J Trauma* 1996; 41 (4): 581–98.
 19. Bone R. Toward an epidemiology and natural history of SIRS. *JAMA* 1999; 268: 3452–5.
 20. Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Corrigendum to «Perioperative administration» of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 2004; 23: 325–30.
 21. Зингеренко В.Б. Эффективность глутамина в коррекции метаболических нарушений у больных перитонитом. *Инфекции в хирур.* 2008; 1: 45–9.
 22. Wachbler P, König W, Senkal M, Koller M. Influence of total parenteral nutrition supplemented with w-3 fatty acids on leukotrienesynthesis of peripheral leukocytes from patients with major upper gastrointestinal surgery.

23. Салтанов А.И. Некоторые аспекты нутриционной поддержки в онкологии. *Вестн. интенсив. тер.* 2005; 1: 28–31.
 24. Хорошилов И.Е., Гаврилин С.В. и др. Первые результаты многоцентрового исследования влияния омега-3 жирных кислот на уровень цитокинов крови у больных тяжелым сепсисом. *Вестн. интенсив. тер.* 2008; 3: 47–9.
 25. Ball MJ. Parenteral nutrition in the Critically ill: Use of a Medium-Chain Triglyceride Emulsion. *Intensiv Care Med* 1993; 19: 89–95.
 26. Cerra F. Multiple organ failure syndrome. *California*, 1989; 1–25.
 27. Kinney JM. Metabolic response of the critically ill patients. *Crit Care Clin* 1995; 11 (3): 569–85.

Влияние комбинации кларитромицина с имипенемом на формирование микробной биопленки *Pseudomonas aeruginosa*

Н.В.Белобородова, И.Т.Байрамов, Д.О.Миленин
 Референс-лаборатория сепсиса, Москва

Введение

История совершенствования борьбы человека с инфекциями длится многие века и даже тысячелетия. Медицина в целом за последние несколько десятилетий совершила гигантский рывок вперед. В то же время принципиальный прорыв в сфере борьбы с инфекцией – разработка первого антибиотика – случился уже достаточно давно – около 80 лет назад. С тех пор появились новые классы антибиотиков, более удобные лекарственные формы, эволюционировали методы выявления возбудителя. Однако медицинское понимание инфекционного процесса до последнего времени мало отличалось от существовавшего 100 лет назад: бактерии в очаге инфекции традиционно воспринимались как простая совокупность клеток, каждая из которых существует изолированно от других. В этой связи одним из наиболее значимых событий в клинической микробиологии с момента разработки пенициллина можно назвать описание феномена социального поведения бактерий и открытие микробных биопленок.

Любопытно, что первое описание микробной биопленки было сделано достаточно давно – во времена разработки первого антибиотика. В 1933 г. Артур Хенричи (Arthur T.Henrici) писал: «...Весьма вероятно,

что большинство водных бактерий не является свободно плавающими микроорганизмами и растет преимущественно на погруженных в воду поверхностях» [1]. Очевидно, «кочевому» образу жизни бактерии предпочитают существование в рамках организованной колонии, прикрепленной к субстрату. Зрелая бактериальная колония представляет собой не совокупность разрозненных клеток, а высокоорганизованный коллектив с налаженными межклеточными связями [2]. Помимо собственно бактериальных клеток, колония состоит из так называемого межклеточного матрикса (гликокаликса) – вещества полисахаридной природы, синтезируемого самими бактериями. Микробные биопленки в организме человека – это, по сути, гигантские колонии, окруженные тем же межклеточным матриксом.

Матрикс играет огромную роль:

- обеспечивает плотное приклепление колонии к поверхности;
- служит средой для передачи сигнальных молекул;
- делает возможным вертикальный трехмерный рост колонии, выполняя роль своеобразного каркаса;
- образует каналы, по которым происходят постоянный транспорт питательных веществ и выведение продуктов жизнедеятельности ми-

кроорганизмов из колонии, выполняет защитную функцию [3].

Микробные биопленки имеют колоссальное медицинское значение. Доказано их формирование на раневой поверхности, всех слизистых оболочках, неорганических поверхностях различных имплантируемых медицинских приспособлений, таких как сосудистые и мочевые катетеры, эндопротезы, искусственные клапаны сердца, трубки аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и др., что на русском языке отражено в обзоре Н.В.Белобородовой и И.Т.Байрамова [23]. Формирование микробных биопленок способствует развитию устойчивости возбудителей, в том числе к самым современным и мощным антибактериальным препаратам. Одну из ключевых ролей в развитии устойчивости играет упомянутый выше межклеточный матрикс. Его роль не сводится только к механической защите колонии от факторов внешней среды. Существует ряд механизмов, описанных в литературе, благодаря которым резистентность микроорганизмов в составе биопленки может увеличиваться в десятки, сотни и даже тысячи раз по сравнению с планктонными (свободноживущими) формами бактерий [4].

В настоящее время ведется поиск методов борьбы с микробными

био пленками. В исследованиях существует несколько направлений. К ним относится разработка веществ, которые способны:

- разрушать межклеточный матрикс [5];
- воздействовать на клетки-персистеры (клетки со сниженным метаболизмом в глубоких слоях колонии) [6];
- блокировать коммуникации (сигнальные системы) бактерий – так называемый «Quorum sensing» [7];
- вызывать саморазрушение биопленок (например, за счет блокады поступления кислорода, необходимого для роста биопленки синегнойной палочки) [8];
- а также разработка методов, позволяющих повысить эффективность используемых антибиотиков, в частности за счет электрического, электромагнитного, ультразвукового и других видов физического воздействия [9].

Большинство перечисленных методов, использованных в экспериментах, трудновыполнимы из-за недоступности химических реагентов и установок и часто непригодны для применения в широкой клинической практике.

Одним из немногих доступных в широкой практике методов целенаправленного воздействия на микробные биопленки является использование 14- и 15-членных макролидов, из которых наиболее обширной доказательной базой в указанном аспекте обладает кларитромицин. Открытие способности кларитромицина воздействовать на биопленку, образованную синегнойной палочкой, относится к началу 1990-х годов [17]. Несколько позднее стало известно о наличии у него иммуномодулирующего (противовоспалительного) и мукоурегирующего действия [18]. Впоследствии было доказано, что кларитро-

мицин разрушает биопленки, образованные не только *P. aeruginosa*, но и другими микроорганизмами, такими как *S. aureus*, MRSA и др. [19, 20]. Важным является тот факт, что синегнойная палочка и MRSA не чувствительны к кларитромицину и его действие на биопленки этих бактерий реализуется за счет разрушения матрикса, а не самих микробных клеток. В России до настоящего момента исследования по изучению действия кларитромицина на микробные биопленки не проводились.

Цель исследования – оценить влияние кларитромицина (14-членный макролид), имипенема (карбапенем) и их комбинации на планктонные формы и биопленки разной степени зрелости, образованные синегнойной палочкой (*P. aeruginosa*) в условиях *in vitro*.

Материалы и методы

В исследовании применен способ наблюдения за формированием микробных биопленок при культивировании бактерий на поверхности пластиковых чашек Петри, что обеспечивает объективную визуализацию процесса. Данный методологический подход позволяет осуществлять сравнительную оценку влияния различных параметров на микробные биопленки визуально без привлечения дополнительного оборудования, т.е. минуя возможные погрешности измерения. По данным предварительных исследований, проведенных авторами, процесс формирования биопленок занимает 6–8 ч в зависимости от ряда условий и дает наиболее яркую визуальную картину через 24 ч. Резистентность формирующихся биопленок возникает сначала к минимальным ингибирующим концентрациям антибиотиков, а затем с увеличением времени инкубации по

мере созревания биопленки – и к терапевтическим дозам препаратов.

Для оценки влияния кларитромицина на формирование биопленок грамотрицательных микроорганизмов исследован клинический штамм *P. aeruginosa*. Важно отметить, что синегнойная палочка обладает природной устойчивостью к макролидам вообще и к кларитромицину в частности. В то же время в литературе имеются сведения о способности кларитромицина влиять на процесс формирования биопленки синегнойной палочкой [13–16]. Кларитромицин использовался в концентрациях от 1 до 15 мкг/мл.

Известно, что в отличие от кларитромицина имипенем обладает высокой антибактериальной активностью в отношении подавляющего большинства штаммов *P. aeruginosa*. В работе исследовали концентрации имипенема 10–30 мкг/мл. Клинический штамм *P. aeruginosa*, использованный в данном эксперименте, предварительно был протестирован на антибиотикочувствительность, т.е. его чувствительность к имипенему была документирована. Приготовленную по стандартной методике суспензию исследуемого штамма добавляли в пробирки (исследование планктонной культуры) и чашки Петри (исследование биопленки), содержавшие 15 мл стерильного триптиказосоевого бульона. Все чашки и пробирки инкубировали в термостате при 37°C.

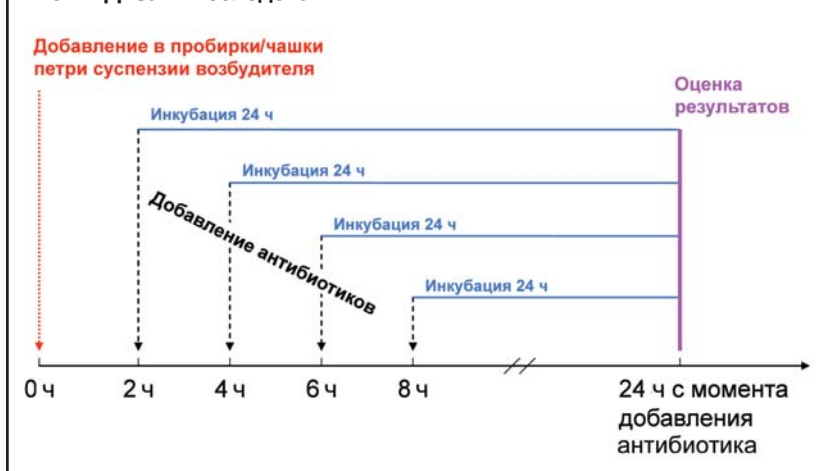
Схематично дизайн исследования представлен на рис. 1. После 2, 4, 6 и 8 ч инкубации необходимое количество пробирок и чашек Петри извлекали из термостата и в них добавляли антибактериальные препараты (кларитромицин, имипенем или комбинацию кларитромицина с имипенемом) в разных концентрациях, диапазоны которых были указаны выше. Для получения достоверного результата каждую концентрацию каждого препарата тестировали в трех пробирках и трех чашках Петри.

Оценка влияния кларитромицина (одного и в комбинации с имипенемом) на формирование биопленок проведена визуально по оптической плотности после 24 ч инкубации в термостате при 37°C. Воспроизводимость результатов проверена путем трехкратного повторения всех этапов исследования.

Результаты

Наиболее отчетливые и воспроизводимые в 100% случаев результаты получены для концентраций клари-

Рис. 1. Дизайн исследования.



тромицина 15 мкг/мл и имипенема 10 мкг/мл, что находится в диапазоне их терапевтических концентраций.

Без добавления антибиотиков во всех пробирках и чашках Петри наблюдался рост исследуемого штамма (см. таблицу). Любопытно, что «монотерапия» имипенемом оказалась эффективна только в отношении планктонной формы и в случае введения в пределах первых 4-х часов после экспериментального «заражения» питательной среды. В отношении биопленки *P. aeruginosa* препарат не был эффективен даже при назначении в пределах первых 2-х часов. Монотерапия кларитромицином не уничтожила возбудителя (визуализировались отдельные участки помутнения питательной среды), однако предотвращала образование биопленки при назначении в пределах 6 ч после «заражения». Особый интерес представляет тот факт, что при комбинированном использовании кларитромицина и имипенема наблюдалась 100% эффективность: не наблюдался рост планктонной формы и не происходило образование биопленки на чашках Петри, причем независимо от сроков добавления препаратов – 2, 4, 6 или 8 ч (рис. 2, 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в ходе эксперимента установлен и документирован следующий факт: **кларитромицин** в концентрации 15 мкг/мл тормозит размножение планктонной формы при введении в ранние сроки (2–4 ч) и препятствует формированию биопленки независимо от срока предшествующей инкубации. **Активность имипенема** в отношении изученного штамма *P. aeruginosa* значительно **повышается, если в среду добавлен кларитромицин**: независимо от времени предшествующей инкубации **биопленка не формируется**.

Обсуждение

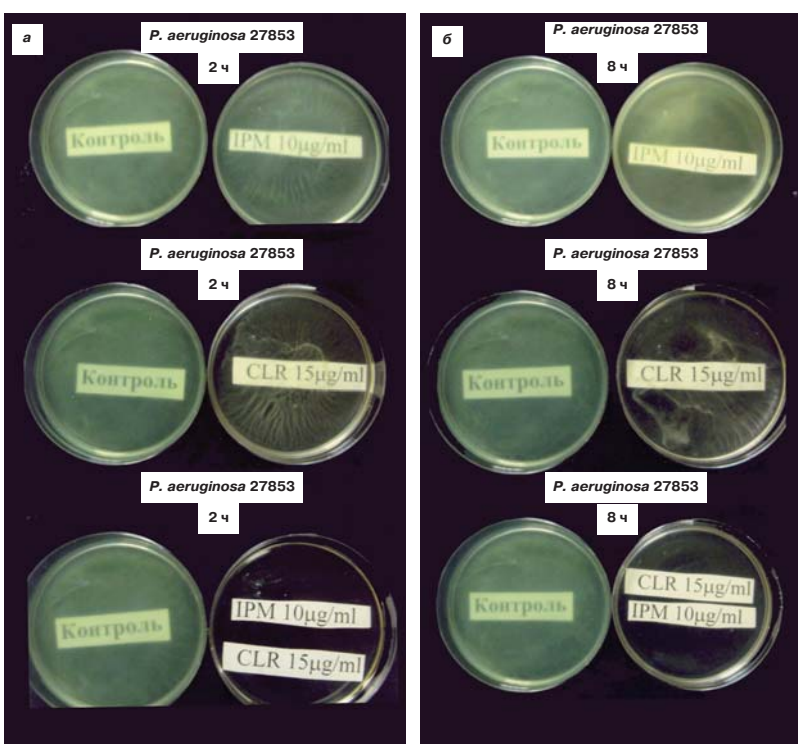
Впервые «неантибиотические» свойства макролидов были продемонстрированы в 1980-е годы в Японии у больных с диффузным панбронхиолитом [21]. Несмотря на отсутствие активности препаратов данной группы в отношении возбудителей нозокомиальных респираторных инфекций, исследователи продемонстрировали повышение десятилетней выживаемости с 12 до более чем 90% [22]. Эти результаты дали толчок для дальнейших исследований, в ходе которых у кларитромицина выявлена способность влиять на секрецию слизи респираторным эпителием, снижать продукцию провоспалительных цитокинов и, наконец, влиять на формирование микробных биопленок. В настоящее время исследования продолжаются, причем большая их часть проводится *in vitro*. Это связано с тем, что для достоверного выявления биопленки необходимо исследование биопсийного образца инфицированной ткани, забор которого весьма проблематичен, если речь идет об исследованиях с участием людей. Интересно отметить, что прежде всего был замечен клинический эффект макролидов и лишь потом с целью его объяснения началось проведение экспериментальных исследований, продолжающееся и в настоящее время.

Результаты данной работы в полной мере подтвердили данные зарубежной литературы, свидетельствующие о способности кларитромицина препятствовать формированию биопленки синегнойной палочкой. Более того, полученные данные позволяют утверждать, что кларитромицин способен также разрушать микробные биопленки, так как его эффективность проявлялась и при позднем введении препарата (например, через 8 ч от момента инокуляции). В значительной степени неожиданной была «беспомощность» препарата из класса карбапенемов в отношении биопленок и низкая его эффективность при позднем введении антибиотика даже в отношении планктонной фор-

Рис. 2. Слева «контроль» – биопленка *P. aeruginosa*, образовавшаяся в чашке Петри без добавления антибактериальных препаратов; справа «контроль 1» – чашка Петри со стерильной питательной средой.



Рис. 3. Воздействие на биопленку *P. aeruginosa* имипенема (IPM), кларитромицина (CLR) и их комбинации при назначении через 2 ч (а) и 8 ч (б) после инокуляции.



Оценка влияния кларитромицина, имипенема и их комбинации на формирование биопленки *P. aeruginosa*

Время инкубации без антибиотика, ч	Контроль		Кларитромицин, 15 мкг/мл		Имипенем, 10 мкг/мл		Кларитромицин, 15 мкг/мл + имипенем, 10 мкг/мл	
	П	Б	П	Б	П	Б	П	Б
2	+	+	-	-	-	+	-	-
4	+	+	-	-	-	+	-	-
6	+	+	+	-	+	+	-	-
8	+	+	+	+	+	+	-	-

Примечание. П – пробирка, посев для выращивания планктонной формы *P. aeruginosa*; Б – посев в пластиковую чашку Петри для выращивания биопленки *P. aeruginosa*; «+» – рост бактерий с формированием биопленки, «-» – визуально биопленка не образуется.

мы (через 4 ч и более после инокуляции). В свете этих фактов крайне перспективной выглядит возможность совместного назначения кларитромицина с препаратами, применяемыми для лечения нозокомиальных инфекций в клинических условиях. Для обоснования такой лечебной стратегии можно привести следующие аргументы:

- актуальность проблемы синегнойной инфекции в хирургии, тенденция к распространению множественноустойчивых госпитальных штаммов, появление резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам;
- механизм действия кларитромицина на биопленки не связан с прямым антибактериальным эффектом, поэтому с большой вероятностью не связан с риском возникновения резистентности;
- сравнительно невысокая стоимость кларитромицина по сравнению с другими препаратами, показанными для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*;
- кларитромицин относится к числу «амбулаторных» антибиотиков, обладающих более благоприятным профилем безопасности, чем многие другие препараты, предназначенные для лечения госпитальных инфекций.

Суммируя приведенные доводы, можно отметить, что добавление кларитромицина к традиционной терапии тяжелых госпитальных инфекций может существенно повысить эффективность антибактериальной терапии при минимальных (в комплексном медицинском смысле) затратах. Более того, можно рассчитывать на профилактический эффект в плане предупреждения формирования микробных

биопленок на фоне применения кларитромицина, в чем так нуждаются хирурги, реаниматологи, пульмонологи и другие специалисты, сталкивающиеся в своей практике с проблемой инфекционных осложнений.

Литература

1. del Pozo JL, Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. *Clin Pharmacol Therapeut* 2007; 82 (2).
2. Kazubiro Tateda, Yoshikazu Ishii, Soichiro Kimura et al. Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides: a promising strategy or an oriental mystery? *J Infect Chemother* 2007; 13: 357–67.
3. Morris DP, Hargr A. Biofilm: why the sudden interest? *J Otolaryngol* 2005; 34 (Suppl. 2).
4. Olson ME, Ceri H, Morck DW et al. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can J Veterinar Res* 2002; 66: 86–92.
5. Yasuda H, Ajiki Y, Koga T, Yokota T. Interaction between clarithromycin and biofilms formed by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 138–41.
6. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 999–1007.
7. Roche DM, Byers JT, Smith DS et al. Communications blackout? Do N-acylbomoserine-lactone-degrading enzymes have any role in quorum sensing? *Microbiology* 2004; 150 (7): 2023–8.
8. Allison DG, Ruiz B, SanJose C et al. Extracellular products as mediators of the formation and detachment of *Pseudomonas fluorescens* biofilms. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 167: 179–84.
9. Jass J, Costerton JW, Lappin-Scott HM. The effect of electrical currents and tobramycin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Ind Microbiol* 1995; 15: 234–42.
10. Caubet R, Pedarros-Caubet F, Cbu M et al. A radio frequency electric current enhances antibiotic efficacy against bacterial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4662–4.
11. McLeod BR, Fortun S, Costerton JW, Stewart PS. Enhanced bacterial biofilm control using electromagnetic fields in combination with antibiotics. *Methods Enzymol* 1999; 310: 656–70.
12. Rediske AM, Roeder BL, Nelson JL et al. Pulsed ultrasound enhances the killing of *Escherichia coli* biofilms by aminoglycoside

antibiotics in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother* 2000; 44: 771–2.

13. Tanaka G, Shigetaka M, Komatsuawab H et al. Effect of clarithromycin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Chemotherapy* 2000; 46: 36–42.

14. Wozniak DJ, Keyser R. Effects of Subinhibitory Concentrations of Macrolide Antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004; 125: 62–9.

15. Kazubiro Tateda, Yoshikazu Ishii, Soichiro Kimura et al. Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides: a promising strategy or an oriental mystery? *J Infect Chemother* 2007; 13: 357–67.

16. Kandemirö, Öztuna V, Milcan A et al. Clarithromycin Destroys Biofilms and Enhances Bactericidal Agents in the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa*. *Osteomyel Clin Orthopaed Relat Res* 430: 171–5.

17. Takeda H, Oogaki N, Kikuchi N et al. A study to clarify the mechanism of the usefulness of the macrolides – the influence of clarithromycin to biofilm with *P. aeruginosa*. *Kansenshogaku Zasshi* 1992; 66 (10): 1454–61.

18. Shirai T, Sato A, Chida K. Effect of 14-membered ring macrolide therapy on chronic respiratory tract infections and polymorphonuclear leukocyte activity. *Intern Med* 1995; 34 (6): 469–74.

19. Shigeru Fujimura, Tetsuro Satoh, Takeshi Mikami et al. Combined efficacy of clarithromycin plus cefazolin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* biofilms formed on titanium medical devices. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (6): 481–4.

20. Masato Sano, Takaoki Hirose, Masahiro Nishimura et al. Inhibitory action of clarithromycin on glycocalyx produced by MRSA. *J Infect Chemother* 1999; 5: 10–5.

21. Sugiyama Y, Sugama Y, Takeuchi K et al. Analysis of peripheral lymphocyte subsets and changes due to erythromycin therapy in patients with diffuse panbronchiolitis. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1990; 28 (12): 1574–80.

22. Shoji Kudoh, Arata Azuma, Masahiko Yamamoto et al. Improvement of Survival in Patients with Diffuse Panbronchiolitis Treated with Low-dose Erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1829–32.

23. Белобородова Н.В., Байрамов И.Т. Микробные биопленки. НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. М., 2009.

PR-RU-ABB-KLA 19 (04/10)

Роль бактериальной пленки в течении гнойно-некротического процесса у пациентов с синдромом диабетической стопы

Л.Л.Плоткин, В.В.Белов, В.Н.Бордуновский, М.В.Широбокова, П.И.Христенко, Ю.О.Колесникова

Кафедра хирургических болезней и урологии
Челябинской государственной медицинской академии

Актуальность

В 1993 г. D.K.Litzelman et al. провели исследование эффективности программы по снижению риска поражения нижних конечностей при сахарном диабете (СД), в котором участвовало 100 больных. Через 2 года их осталось всего 12, остальные умерли [1]. Наиболее частой причиной смерти у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) является гнойно-некротический процесс [2], который возникает у 20–25% пациентов с СДС [3] и увеличивает риск летального исхода в течение 18 мес [4]. Кроме того, наличие инфекционного процесса у больных с СДС увеличивает риск высоких ампутаций нижних конечностей [5]. Одной из причин гнойно-некротических проявлений СДС может быть бактериальная пленка (БП), которая обуславливает резистентность микроорганизмов к проводимой антибактериальной терапии [6,7]. В настоящее время признан факт существования БП, который позволяет по-новому взглянуть на развитие инфекции в

организме человека. БП – это одна из самых распространенных форм существования бактерий в естественных условиях и является высокоупорядочным микробным сообществом с четкой структурой, внутренними коммуникациями, системной взаимодействием с внешним миром [6, 7]. Существует две формы существования бактериальных клеток: sessильная (бактерии находятся в слое гликокаликса, который защищает их от внешнего воздействия и антибиотиков) и планктонная, ответственная за развитие инфекции [7]. Доказано, что БП способствует прогрессированию местных и системных воспалительных реакций. Более того, наличие БП обуславливает хронизацию воспаления [7, 8]. К сожалению, механически ликвидировать БП невозможно, но это можно сделать с помощью некоторых антибиотиков и, в частности, Кларитромицина [6].

Цель исследования выявить роль БП в течении инфекции у пациентов с СДС и изучить клиническую

эффективность применения Кларитромицина у этой когорты больных.

Материалы и методы

В исследование включены 58 больных сахарным диабетом (СД). Среди них 25 (43%) пациентов с СДС и 33 (57%) больных СД без СДС. Средний возраст пациентов $62 \pm 0,5$ (43–79) года, из них 58% женщин. Все больные были сопоставимы по сопутствующей патологии и внутри группы по объему проводимого лечения.

Дизайн исследования. Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование.

Нулевая гипотеза: наличие БП у пациентов с СДС является предиктором риска прогрессирования гнойно-некротического процесса и системного воспаления.

Задачи исследования: 1. Найти корреляционную связь между наличием БП и уровнем маркеров воспаления. 2. Изучить клиническую эффективность применения Кларитромицина.

Рис. 1. Биопленка, полученная у пациента с СДС (окраска кристаллический фиолетовый, $\times 1000$).

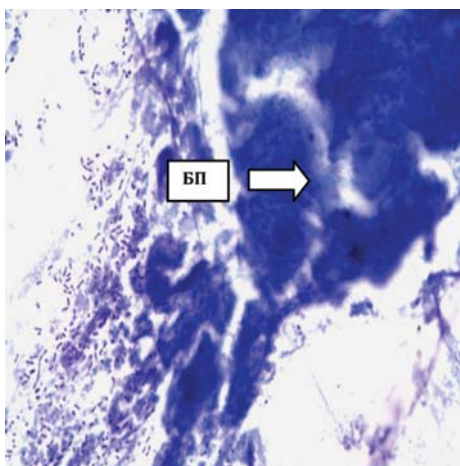
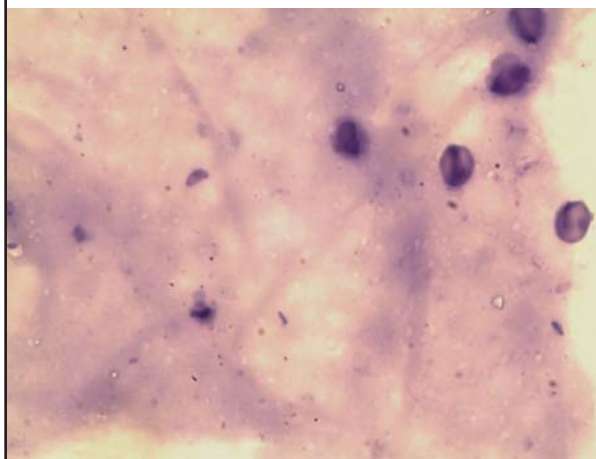


Рис. 2. Эффект применения Кларитромицина (на 3-е сутки – биопленка исчезла; окраска кристаллический фиолетовый, $\times 1000$).



Критерий включения. В основную группу были включены пациенты с гнойно-некротическим процессом СДС, у которых в анамнезе не было аллергической реакции на макролиды. В контрольную группу включены больные СД без клинических проявлений СДС. Для включения в исследование необходимо было наличие всех критериев.

Критерий исключения: больные с СДС, с развившейся влажной гангреной и требующие экстренной высокой ампутации. Пациенты с СДС, у которых нет гнойно-некротического процесса на нижней конечности. В анамнезе аллергическая реакция на макролиды. Для исключения из исследования достаточно было одного критерия.

Рандомизацию проводили методом случайных чисел. Критерий эффективности: оценку эффективности лечения проводили у пациентов, которые в течение 3-х суток получали Клацид в дозе 1000 мг/сут (по рекомендации фирмы производителя). Положительный эффект определялся исчезновением БП и 25% снижением уровня маркеров воспаления. Отсутствие эффекта регистрировалось в случае сохранения БП в мазке-отпечатке через 3-е суток терапии клацидом.

БП определяли в мазках-отпечатках, которые брали на границе краев раны на 1, 3, 5-е сутки от момента госпитализации пациента. Мазок окрашивали кристаллическим фиолетовым и верифицировали с помощью световой иммерсионной микроскопии ($\times 1000$) [8]. Маркеры воспаления: интерлейкины 6, 10 (IL-6, IL-10) определяли в 1-е и 5-е сутки от момента госпитализации иммуноферментным методом (нормаль-

ная величина обоих цитокинов не более 5 пг/мл). Уровень С-реактивного белка (СРБ) исследовался методом латекс-агглютинации (норма не более 6 мг/л). Концентрация прокальцитонина (ПКТ) изучалась количественным иммунолюминесцентным методом (норма – 0,5 нг/мл).

Статистическую обработку материала проводили методом вариационной статистики. Анализ межгрупповых различий – с помощью критерия Дункана, оптимального для сравнения данных с ненормальным характером распределения [9].

Результаты и обсуждение

БП была верифицирована у 19 (76%) пациентов основной группы (рис. 1). Среди них у 6 (26%) определялось более двух клинических признаков синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Посев экссудата из раны был положительным у 23 (92%) пациентов с СДС, из них в 47% случаев верифицирован *St. aureus*, в 23% случаев – *P. aeruginosa*. У 20% больных в посевах из раны получен полимикробный рост. В остальных посевах определялись микроорганизмы рода *Streptococcus spp.* В ходе исследования была изучена зависимость уровня маркеров воспаления от наличия (отсутствия) БП (табл. 1).

Согласно полученным данным уровень маркеров воспаления был достоверно выше у пациентов с СДС при наличии в ране БП. Кроме того, прогрессивное увеличение маркеров воспаления зафиксировано у больных с клиническими проявлениями ССВР. Сравнение концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов по-

казало доминирование группы 1 (IL-6) в случае развития ССВР. Однако обращал на себя внимание факт увеличения нормальных значений концентрации изучаемых маркеров воспаления, кроме ПКТ, у больных СД без СДС и пациентов с СДС без наличия БП, хотя их значения были достоверно ниже, чем в опытной группе.

Все 19 пациентов рандомизированы на две группы. Группа 1 ($n=10$) образована из больных, которым в комплексное лечение был включен Клацид. Группа 2 ($n=9$) – группа плацебо. В 1-й группе пациентов БП не определялась уже после $3\pm 1,5$ дня терапии Клацидом (рис. 2). Клиническая эффективность применения Клацида представлена в табл. 2.

Согласно полученным данным, Клацид является эффективным препаратом, разрушающим БП. Конечно, его применение это только стартовая терапия, требующая дальнейшей эффективной антибактериальной терапии. Однако Клацид помогает преодолеть антибиотикорезистентность. Более того, в ходе исследования подтверждается факт иммуномодулирующего действия Клацида, что проявляется достоверным снижением уровня медиаторов воспаления в основной группе больных. Ранее этот эффект Клацида описан в ряде исследований [10, 11].

Выводы

1. БП на поверхности раны у пациентов с СДС наиболее часто образуется *St. aureus*, *P. aeruginosa*.
2. БП поддерживает местное и системное воспаление.
3. Клацид может использоваться как стартовая терапия гнойно-некротического процесса у больных с СДС до назначения базисной антибиотикотерапии.
4. Применение Клацида в комплексном лечении уменьшает сроки заживления раны и длительность госпитализации больных с СДС.

Литература

1. Litzelman D.K. Diabetic foot. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 38–41.
2. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Хирургия диабетической стопы. М.: МедПрактика. 2009; р. 188.
3. Гольбрайх В.А., Старков С.В. Перспективы лечения больных с синдромом диабетической стопы. *Вест. хирургии.* 2003; 162 (4): 113–5.
4. Дедов И.И., Удовченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа М.: Практическая медицина 2005: 197.
5. Федоров В.Д., Светухин А.М. Избранные лекции по гнойной хирургии. М.: «Миклош» 2004: 137–172.
6. Руднов В.А., Никитина А.А. Бактериальная биопленка: механизмы формирования, структурные особенности и клиническая значимость. *Интенсивная терапия.* 2010; 1: 1–8.

Таблица 1. Уровень маркеров воспаления в зависимости от наличия БП у пациентов с СДС ($n=19$).

Группа	IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	СРБ, мг/мл	ПКТ, нг/мл
СД без СДС ($n=33$)	8 \pm 0,6	13 \pm 1,4	5,1 \pm 0,3	0,5 \pm 0,1
БП нет ($n=6$)	10 \pm 1,1	15 \pm 2,1	6,2 \pm 0,4	0,5 \pm 0,15
БП есть ($n=13$)	14 \pm 1,3*	36 \pm 2,5*	7,1 \pm 0,3	1,4 \pm 0,2*
БП+ССВР ($n=6$)	95 \pm 5,6*	12 \pm 1,3*	24 \pm 0,5*	45 \pm 2,1*

* $p<0,05$.

Таблица 2. Клиническая эффективность применения Клацида.

Показатель	Группа 1 ($n=10$)	Группа 2 ($n=9$)
Длительность заживления раны, сут	9 \pm 2,3	15 \pm 0,4
Длительность госпитализации, сут	12 \pm 1,0	18 \pm 1,8
Развитие сепсиса		1(11%)
Летальность		1(11%)

7. Сидоренко С.В. Роль бактериальной пленки в патологии человека. *Инфекции в хирургии*. 2004; 2:16–20.
8. Фадеев С.Б., Немцов Н.В., Переднова Н.Б. и др. Способность возбудителей флегмоны мягкий тканей формировать биопленку. *Инфекции в хирургии*. 2009; 2: 41–45.

9. Сергеев В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000; 256 с.
10. Giarmarellos – Bourbolis S.J. Immunomodulatory therapies for sepsis: unexpected effects with macrolides. *Inter. J. Antimicrobial Agents*. 2008; 325: 39–43.

11. Sano M., Hirotsu T., Nishimura M. et al. Inhibitory actions of clarithromycin of glycolocalyx produced by MRSA. *J. Infect. Chemother*. 1999; 5:10–15.

PR-RU-ABB-KLA 26 (04/10)

Максимальная стартовая антимикробная терапия нозокомиальной пневмонии: возможности и ограничения у больных с тяжелой травмой

Д.Н.Проценко, А.И.Ярошецкий, О.В.Игнатенко, Б.Р.Гельфанд

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ Российского государственного медицинского университета, Городская клиническая больница №7, Москва

Введение

По данным однодневного эпидемиологического исследования по оценке распространенности инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии ЕРИС II, в которое были включены 13 796 больных из 1265 отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 76 стран, каждый второй больной (7087 человек) имел признаки инфекции. При этом очаг инфекции в легких выявлен в 63,5% случаев [1]. В популяции больных, находящихся в отделениях ОРИТ на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), нозокомиальная пневмония (НП), связанная с ИВЛ (НП_{ИВЛ}), – наиболее частая форма нозокомиальной инфекции [2]. Одним из наиболее значимых аспектов этого осложнения является высокая атрибутивная летальность, которая составляет 24–71% [3–5].

В настоящее время существуют два основных подхода назначения антимикробных препаратов (АМП): эскалационный и деэскалационный. Эскалационный подход – расширение спектра активности антимикробной терапии за счет смены или назначения дополнительных АМП к начальному режиму. Деэскалационный подход – эмпирическое назначение АМП широкого спектра, как правило карбапенема, с последующим переходом на антибиотик более узкого спектра, если не выделены возбудители, против которых была направлена эмпирическая терапия [6]. Однако исследова-

ние ALARM продемонстрировало, что в реальной клинической практике деэскалация проводится менее чем в 20% случаев [7].

Учитывая, что адекватность эмпирической антимикробной терапии является наиболее значимым фактором благоприятного исхода у больных с НП_{ИВЛ} [5], большинство клиницистов в последние годы используют именно деэскалационный подход назначения АМП при развитии этого осложнения [4]. Исследование, проведенное на нашей кафедре, продемонстрировало 3-кратное снижение летальности в группе больных, в которой использовался именно такой подход, заключавшийся в стартовом назначении меропенема при манифестации НП_{ИВЛ} у больных с политравмой и тяжестью состояния более 15 баллов по шкале АРАСНЕ II [9].

Дополнительным фактором неблагоприятного исхода у больных с развившейся НП_{ИВЛ} является выделение возбудителей, характеризующихся множественной устойчивостью (полирезистентностью) к

АМП (табл. 1) [10]. Очевидно, что организация локального (!) мониторинга возбудителей НП_{ИВЛ} и их чувствительности является одним из способов улучшить результаты лечения этого вида внутрибольничной инфекции.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности разных подходов эмпирической стартовой антимикробной терапии НП_{ИВЛ}.

Дизайн исследования – проспективное рандомизированное сравнительное исследование микробиологически подтвержденных случаев НП_{ИВЛ} у больных с тяжелой травмой.

Материалы и методы

Материалом работы являются результаты исследований, проведенных в период с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2008 г. в ОРИТ городской клинической больницы №7 г. Москвы. Под наблюдением находились 148 пациентов с тяжелой травмой, которым проводилась ИВЛ не менее 48 ч. Ежедневно осуществляли интегральную оценку по шкале ди-

Таблица 1. Частота встречаемости (в %) возбудителей НП_{ИВЛ}, характеризующихся множественной устойчивостью

Возбудитель	Всего	Штаммы со множественной устойчивостью
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	78
<i>Acinetobacter baumannii</i>	29	72
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	73
<i>Escherichia coli</i>	9	48
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	83,3

агностики и оценки тяжести пневмонии (ДОП) для выявления развития этого осложнения. Диагноз НП_{ивл} предполагался в 112 случаях (108 больных), но микробиологически документирован в 97 (65,5%) случаях (61% – бронхоальвеолярный лаваж и 39% – трахеальный аспират). Все случаи микробиологически подтвержденного диагноза НП_{ивл} включены в анализ. Средний возраст пострадавших составил 39,7±14,7 года, средний балл по шкале APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluations) – 17,3±8,2. Среди пострадавших большую часть (55,5%) составили пациенты с изолированной черепно-мозговой травмой (n=60), 40 (37,1%) больных – с сочетанной, 8 (7,4%) – с множественной травмой.

Выбор режимов эмпирической антимикробной терапии

Использованные нами режимы эмпирической стартовой антимикробной терапии были выбраны на

основании анализа микробиологического мониторинга у пациентов, наблюдавшихся в 2007 г. На рис. 1 представлены основные возбудители НП_{ивл}, выделенные из нижних дыхательных путей в 2007 г.

К возбудителям, характеризующимся множественной устойчивостью к АМП, отнесли метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), *Enterobacteriaceae*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter baumannii*) и *Pseudomonas aeruginosa* при устойчивости к одному из следующих АМП: цефтазидиму, пиперациллину или карбапенему [11].

Отдельно проанализировали чувствительность возбудителей к наиболее используемым в отделении АМП (табл. 2).

На основании этих данных мы использовали 3 режима эмпирической стартовой антимикробной терапии. Все пациенты (n=97) с доку-

ментированным диагнозом НП были рандомизированы на 3 группы:

- 1) комбинация цефтазидима (6 г/сут) и амикацина (1 г/сут) – группа «А»;
- 2) монотерапия меропенемом (3 г/сут) или цефоперазоном/сульбактамом (8 г/сут) – деэскалационный режим – группа «В»;
- 3) комбинация меропенема (3 г/сут) или цефоперазона/сульбактама (8 г/сут) и ванкомицина (2 г/сут) или линезолида (1,2 г/сут) – максимальная стартовая терапия – группа «С».

Рандомизация на группы осуществлялась методом конвертов (табл. 3).

У всех пациентов мы применяли стандартную схему обследования и мониторинга (табл. 4).

Клинические и биохимические анализы крови осуществляли в экспресс-лаборатории ОРИТ. Мы выполняли рентгенографию органов грудной клетки во фронтальной позиции, лежа, всем пациентам, вклю-

Таблица 2. Чувствительность грамотрицательных возбудителей в 2007 г.

Возбудитель	Амикацин	Цефтазидим	Цефоперазон/ сульбактам	Меропенем	Имипенем/ циклотатин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33,8	64,3	72,9	75,3	66,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22,5	60,4	88,9	83,5	67,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35,5	68,9	78,6	86,2	68,2
<i>Escherichia coli</i>	44,1	70,2	88,6	91,3	80,4

Таблица 3. Характеристика больных с НП, включенных в исследование

Показатель	Группа антибактериальной терапии		
	«А»	«В»	«С»
Число больных	30	37	30
Пол: мужчины/женщины	23/7	29/8	24/6
Средний возраст, годы	37,7±13,7	38,4±12,2	37±13,4
APACHE II, балл	16,2±2,4	17,1±2,8	18±2,1
Средние сроки проведения ИВЛ до манифестации НП, сут	4±1,6	4±1,3	4±1,5
Шкала ДОП, балл	8,3±2,1	7,9±1,4	8,2±2,1
Число больных, получавших предшествующую антибактериальную терапию	8 (26,6%)	9 (24,3%)	9 (30,0%)

Таблица 4. Методы обследования и мониторинг пациентов

Методы	Показатели	Периодичность регистрации
Клинические	Аускультативные (ослабление дыхания, хрипы, шум трения плевры)	Каждые 4 ч
	Характер и количество мокроты	Каждые 4 ч
	Температура тела	Каждые 4 ч
	Уровень сознания по GCS	Каждые 4 ч
	Гемодинамика (ЧСС, АД, ЦВД)	4 раза в сутки
Клинико-функциональные	Газы крови (рН, р _a CO ₂ , р _a O ₂ , HCO ₃ ⁻ , SatO ₂ , BE, респираторный индекс р _a O ₂ /FiO ₂)	1 раз в сутки
	Гемоглобин, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов, общий белок, билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, электролиты, диастаза мочи	
Рентгенологические	Персистенция старых или появление новых инфильтратов, кавитация в инфильтрате	1 раз в 3 дня

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ЦВД – центральное венозное давление.

ченным в исследование, а пациентам с подтвержденной пневмонией рентгенография проводилась каждые 48 ч. Рентгенологическими критериями пневмонии считали:

- появление новых инфильтративных затемнений,
- персистенцию старых инфильтративных затемнений,
- образование полостей в инфильтрате.

Описание рентгенограмм грудной клетки выполняли врачи отделения рентгенологии ГКБ №7, причем окончательная интерпретация рентгенологических данных была поручена одному из них.

Наличие пневмонии у пациента считали вероятным, если присутствовали как минимум 3 из следующих критериев:

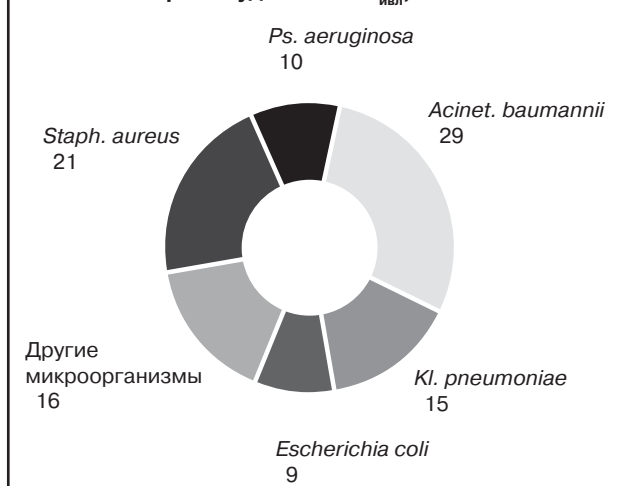
- лихорадка ($>38,0^{\circ}\text{C}$) или гипотермия ($<36,0^{\circ}\text{C}$);
- гнойный характер мокроты;
- лейкоцитоз ($>1,1 \times 10^{10}/\text{л}$) или лейкопения ($<4 \times 10^9/\text{л}$),
- новые, прогрессирующие или персистирующие (>24 ч) инфильтративные тени на рентгенограмме грудной клетки, снятой в переднезадней проекции.

Тяжесть состояния пациентов при поступлении оценивали по шкале оценки тяжести APACHE II. Оценку проводили в день поступления и через 48 ч.

Для бактериологического исследования брали секрет нижних дыхательных путей (использовали бронхоальвеолярный лаваж или трахеальный аспират). Микробиологическое исследование секрета нижних дыхательных путей включало: микроскопию окрашенного по Граму препарата и культуральное исследование. Микробиологическим критерием верификации диагноза НП_{ивл} считали обнаружение возбудителя в диагностическом титре $>10^4$ КОЕ/мл при использовании бронхоскопического альвеолярного лаважа из дистальных отделов трахеобронхиального дерева, при использовании трахеального $>10^5$ КОЕ/мл. Исследование включало в себя посев материала на искусственные питательные среды (5% кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среды Эндо и Сабуро), выделение чистой культуры возбудителей и определение их чувствительности к исследуемым антибиотикам на среде Мюллер–Хинтона с использованием диско-диффузионного метода либо автоматизированных систем с помощью прибора и панелей «MicroScan» фирмы «DADE».

Для оценки бактериологической эффективности терапии у больных с установленной этиологией НП_{ивл} проводили исследование секрета нижних дыхательных путей на 3–5–7–9–е сутки лечения. Целями бактериологических исследований были уточнение этиологического диагноза, оценка бактериологического эффекта, регистрация рецидива и суперинфекции, мониторинг чувствительности возбудителей.

Рис. 1. Спектр возбудителей НП_{ивл}, %.



МЕРОНЕМ

меропенем

СОЗДАН БЫТЬ ПЕРВЫМ

ВЫБОР ПРОФЕССИОНАЛОВ*
Рецептурный препарат 2008
Признание науки



ПЛАТИНОВАЯ
УНЦИЯ



- ★ Широкий спектр зарегистрированных показаний¹
- ★ Высокий потенциал преодоления резистентности и экономичная результативность^{2,3,4}
- ★ Активен в отношении актуальных госпитальных патогенов¹⁻⁴

МЕР025-02-10

Эффективный старт в терапии тяжелых госпитальных инфекций

* Победитель всероссийского открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли "Платиновая уncia 2008" Номинация "Препарат года". Подноминация "Признание науки. Рецептный препарат."

Ссылки: 1. Инструкция по применению препарата Меронем. 2. Turner P., Diagnostic Microb. and Inf Disease, 56 (2006) 341-344. 3. Крысанов И.С., Куликов А.Ю., Ягудина Р.И. РМЖ 2006 4. Яковлев С.В., Белобородов В.Б., Сидоренко С.В., Клиническая фармакология и терапия, 2006, 15 (2)

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ

119334, Москва, ул. Вавилова, д.24, стр. 1
тел.: +7(495) 799 56 99, факс: +7(495) 799 56 98

АстраЗенка

Клинический эффект оценивали на 3 и 7-е сутки после начала лечения, а также через 3 дня после его окончания. Окончательную оценку клинической эффективности антибактериальной терапии проводили с использованием следующих критериев: «выздоровление», «отсутствие эффекта», «невозможность оценить». Рецидив инфекции расценивали как «отсутствие эффекта».

Оценку клинической эффективности проводили у больных, которые получали лечение не менее 5 дней или приняли не менее 80% предписанной дозы исследуемого антибиотика.

Выздоровление определяли как полное исчезновение всех субъективных и объективных клинических признаков заболевания и положительную динамику по данным рентгенологических методов исследования.

Применительно к пациентам с тяжелой травмой, которым проводили ИВЛ, выздоровление заключалось:

- в нормализации температуры тела;
- в снижении количества лейкоцитов, ликвидации сдвига лейкоцитарной формулы влево;
- в повышении респираторного индекса;
- в улучшении аускультативной картины;
- в улучшении рентгенографической картины (положительные изменения на рентгенограмме появлялись несколько позже клинико-лабораторных признаков разрешения воспаления).

Динамику описанных показателей мы оценивали с использованием шкалы ДОП.

Отсутствие эффекта определяли на основе следующих критериев: персистирование или прогрессирование клинической картины заболевания через 3–5 дней терапии, развитие новых очагов инфекции или прогрессирование рентгенологических изменений, смерть от пневмонии, необходимость дополнительной антибактериальной терапии.

Неопределенный результат (невозможно оценить) определяли в тех случаях, когда по тем или иным причинам не удалось интерпретировать результаты лечения как эффективные или неэффективные.

Продолжительность антибактериальной терапии исследуемыми препаратами при длительном клиническом эффекте составляла 5–8 дней (по решению исследователя срок лечения мог быть продлен до 14 дней). В качестве критериев прекращения антибактериальной терапии были приняты следующие: нормальная температура тела в течение минимум 48 ч; отсутствие лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево; положительная рентгенологическая динамика; респираторный индекс $paO_2/FiO_2 > 300$; оценка по шкале ДОП ниже 6 баллов.

При оценке бактериологического эффекта использовались стандартные критерии: эрадикация, предполагаемая эрадикация, колонизация, персистирование, суперинфекция, рецидив.

Микробиологическую эрадикацию определяли как полное исчезновение первоначально выявленного возбудителя в материале (аспират секрета нижних дыхательных путей, кровь, плевральная жидкость), полученного из одного и того же места во время или после терапии.

Предполагаемую микробиологическую эрадикацию определяли как отсутствие материала, пригодного для микробиологического исследования вследствие клинического улучшения. В данном случае о предполагаемой микробиологической эрадикации говорили при прекращении выделения мокроты на фоне клинического улучшения.

Колонизацию определяли как положительный результат микробиологического исследования секрета дыхательных путей, в котором выявлены штаммы, отличающиеся от первоначально выделенного, если этот результат получен после 48 ч терапии и сочетается с клиническим выздоровлением от инфекции.

Микробиологическое персистирование определяли как невозможность добиться эрадикации возбудителя в указанных выше биологических материалах независимо от того, сохраняются ли признаки воспаления.

Суперинфекцию определяли как развитие нового очага инфекции нижних отделов дыхательных путей, вызванного новым возбудителем или резистентным штаммом первоначально обнаруженного возбудителя и подтвержденного клинически (лихорадка, данные аускультации) и рентгенологически во время лечения или в первые 3 дня после его завершения.

Микробиологический рецидив определяли как повторное обнаружение легочной инфильтрации, вызванной тем же возбудителем, в первые 5 дней после завершения терапии или в процессе лечения после двух последовательно полученных отрицательных результатов посева.

Неопределенный результат (невозможно оценить) определяли как невозможность оценить микробиологическую эффективность из-за смерти больного, невозможность последующего микробиологического исследования, «выпадения» больного из исследования до получения микробиологического исследования в отдаленный период, неполноты микробиологических данных или сопутствующего лечения больного другим антимикробным средством.

Эффект считали положительным в случае эрадикации, предполагаемой эрадикации и колонизации [12].

Атрибутивную летальность оценивали на основании заключения судебно-медицинского эксперта.

Статистические методы

Для статистического анализа данных использовались программы «SPSS 16» (SPSS Inc., 2006 г.) и «Numbers'09» (Apple Inc., 2009 г.), применяли точные непараметрические методы. Количественные данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Сравнительный анализ проводили с помощью рангового однофакторного анализа Краскела–Уоллиса: выявляли параметры, где есть статистически достоверное различие между группами в целом. Достоверность различий непараметрических величин (оценка клинической эффективности) оценивали с помощью критерия χ^2 (для таблиц 2x2 – в точном решении Фишера). Для всех

Таблица 5. Возбудители НП_{ивл} (в %)

Возбудитель	Группа «А»	Группа «В»	Группа «С»
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28,4	25,9	27,6
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	33,7	34,8	36,5
<i>Klebsiella pneumonia</i>	22,1	20,6	18,8
<i>E. coli</i>	18,4	17,6	17,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	39,3% (87)*	41,4% (84,5)*	38,3 (86%)

*Удельный вес MRSA от всех штаммов *S. aureus*

сравнений ошибку первого рода (α) считали равной 0,05. Нулевую гипотезу об отсутствии различий между группами отвергали, если вероятность ошибки (p) отклонить эту нулевую гипотезу была меньше 0,05.

Результаты

У всех пациентов были определены возбудители изучаемого осложнения и проведена оценка адекватности эмпирической антимикробной терапии (табл. 5).

Частота микстинфекции достоверно между группами не различалась и составила 34,3; 33 и 37,8% соответственно.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовали общепринятые указания Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Выздоровление и улучшение свидетельствовали о положительном клиническом эффекте проводимой антибактериальной терапии. В случае ухудшения рецидива пневмонии или при невозможности оценить результат делали вывод о неэффективности лечения (табл. 6).

На фоне использования стратегии максимальной стартовой терапии в 96,7% случаев достигнут стабильный клинический эффект. В 1 (3,3%) случае клинический эффект не достигнут. В последующем микробиологическом анализе была выделена *Candida spp.*, к терапии добавлен флуконазол, однако лечение к успеху не привело и больной скончался на 8-е сутки от момента манифестации НП_{инвл}. Атрибутивная летальность составила 3,3%.

В группе больных с деэскалационной терапией клиническая эффективность составила 82,9%, а в 10 слу-

чаях имелся рецидив осложнения, вызванный *MRSA* и потребовавший последующего назначения ванкомицина или линезолида. В этой группе скончались 8 больных, причем в 6 случаях причиной смерти явилась пневмония. Атрибутивная летальность в этой группе составила 16,2%.

В группе «А» клинический эффект был достигнут лишь в каждом втором случае (53,3%). Основной причиной неудачи лечения явилось ухудшение течения НП_{инвл}, что объективно проявлялось увеличением балла по шкале ДОП. Эти случаи потребовали смены антимикробной терапии. В этой группе умерли 9 больных (у 8 причиной смерти явилась НП_{инвл}). Атрибутивная летальность составила 26,7%.

У всех пациентов проведен анализ бактериологической эффективности антибактериальной терапии. Результаты сравнения эффективности изучаемых схем антибактериальной терапии представлены в табл. 7.

Проведенное сравнение подтверждает данные, полученные при изучении клинической эффективности изучаемых режимов.

Учитывая, что стартовая антимикробная терапия влияет на результаты лечения, в сравниваемых группах (рис. 2) отдельно проанализирована атрибутивная летальность.

Достоверные отличия выявлены между группами «А» и «В» ($\chi^2=8,12$, $p=0,00438$), «А» и «С» ($\chi^2=171,59$, $p=0,0000$), а также «В» и «С» ($\chi^2=52,15$, $p=0,0000$).

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало целесообразность максимального подхода к выбору тактики назначения и средств АМП при НП_{инвл}. Использование стратегии деэскалационной терапии (традиционно используемой в отношении грамотрицательных возбудителей) позволяет значимо улучшить результаты этого осложнения. Однако широкое распространение *MRSA* в нашем ОРИТ диктует необходимость расширения спектра назначаемой деэскалационной терапии за счет присоединения АМП, активных в отношении *MRSA*, а в особых случаях (при наличии факторов риска генерализованного кандидоза) и современных антимикотиков.

Рис. 2. Атрибутивная летальность.

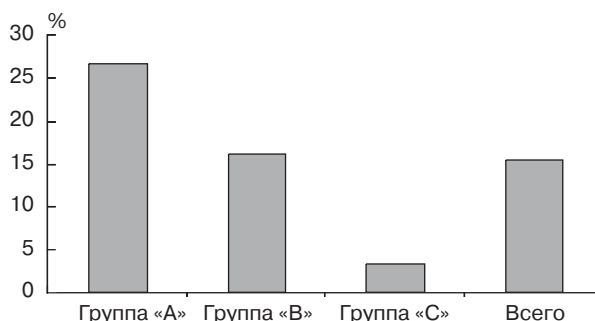


Таблица 6. Клиническая эффективность изучаемых режимов антибактериальной терапии

Эффективность режима	Группа «А»		Группа «В»		Группа «С»	
	п	%	п	%	п	%
Выздоровление + улучшение	16	53,3	27	72,9*	29	96,7**
Неэффективность лечения	14	46,7	10	27,1*	1	3,3**

*Достоверные различия по сравнению с группой «А» ($\chi^2=19,44$, $p=0,0001$; $\chi^2=590,25$, $p=0,0001$).

**Достоверные различия по сравнению с группой «В» ($\chi^2=177,51$, $p=0,0001$).

Таблица 7. Бактериологическая эффективность (в %) изучаемых схем антибактериальной терапии пневмонии

Режим	Бактериологическая эффективность				Отсутствие эффекта
	эрадикация	предполагаемая эрадикация	колонизация	всего	
Группа «А»	20	20	13,3	53,3	46,7
Группа «В»	54,1	13,5	5,3	82,9	27,1
Группа «С»	65,5	31,2	0	96,7	3,3

Безусловно, такая агрессивная антимикробная терапия вместе со спасением жизни конкретных больных может значительно повлиять на микробиологический пейзаж отделения, увеличивая количество возбудителей со множественной устойчивостью к АМП, что в перспективе может привести к значительным трудностям при лечении внутрибольничных инфекционных осложнений.

Заключение

НП_{ИБЛ} у больных с тяжелой травмой развивается у 65,5% пострадавших, которым проводится ИВЛ не менее 48 ч. Общая атрибутивная летальность при развитии этого осложнения составляет 15,5%. При неадекватных стартовых режимах антимикробной терапии от этого осложнения умирает каждый третий больной (26,7%).

Использование стратегии максимальной стартовой антимикробной терапии при развитии НП_{ИБЛ} позволяет достоверно снизить атрибутивную летальность у больных с тяжелой травмой.

Литература

1. Vincent J-L et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009; 302(21): 2323–9.
2. Vincent JL et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274 (8): 639–44.
3. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29 (12): 2303–9.
4. Bregeon F et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology* 2001; 94 (4): 554–60.
5. Papazian L et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (1): 91–7.

6. Antonelli M et al. De-escalation antimicrobial chemotherapy in critically ill patients: pros and cons. *J Chemother* 2001; 1 (1): 218–23.

7. Kollef MH et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129 (5): 1210–8.

8. Craven DE et al. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009; 135 (2): 521–8.

9. Yarosbetskiy A, Protzenko D. Strategy of antimicrobial therapy in patients with severe trauma: importance of initial severity state evaluation. *Critical Care* 2005; 9 (Suppl. 1): 21.

10. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl. 4): S131–8.

11. Depuydt PO et al. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34 (3): 653–9.

12. Gilbert DN, Beam TR, Kumin CM. The implications for Europe of revised FDA guidelines for clinical trials with anti-infective agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9 (7): 552–8.

реферат

Преимущества энтерального питания, обогащенного эйкозопентаеновой и гамма-линолевой кислотами у пациентов с синдромом острого повреждения легких (реферат)

P.Singer, M.Theilla, H.Fisher, L.Gibstein, E.Grozovski, J.Cohen

Острое повреждение легких (ОПЛ) – остро возникший (в течение 24 ч) патологический процесс в легких, часто наблюдаемый как составная часть системного воспалительного синдрома. Это состояние характеризуется повышением проницаемости мембран в легких (которое нельзя объяснить легочной гипертензией), а также резистентной к кислородотерапии гипоксемией ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст.), независимо от ПДКВ. На рентгенограммах грудной клетки выявляются двусторонние инфильтраты в сочетании с высоким содержанием альбумина в альвеолярной жидкости. Тяжелая форма ОПЛ на-

зывается острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). В некоторых случаях повреждение легких осуществляется непосредственно за счет механической вентиляции – фактора, который вносит существенный вклад в смертность. Поэтому ряд исследователей рекомендуют определенную стратегию вентиляции для улучшения выживаемости. С другой стороны, недавно полученные данные демонстрируют положительный эффект от определенных диетических мероприятий, а именно – включения в питание рыбьего жира, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты – эйкозопентаеновую кислоту (ЭПК)

и гамма-линолевую кислоту (ГЛК), влияющих на продукцию эйкозаноидов и простагландина E1. Показано, что у крыс, которых кормили обогащенной ЭПК и ГЛК пищей, снижалась микрососудистая проницаемость для белка и улучшались показатели оксигенации. В клиническом исследовании Gadek и соавт. показали, что у тех пациентов с ОРДС, в питание которых включали ЭПК и ГЛК, отмечалось снижение признаков воспаления по сравнению с контрольной группой. Также в этой экспериментальной группе пациентам требовалась меньшая продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и снижа-

лась продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Совсем недавно Pacht и соавт. показали, что у пациентов с ОРДС, в питание которых включали ЭПК и ГЛК, уменьшались количество нейтрофилов в альвеолярной жидкости и выраженность воспалительного ответа, что выражалось в снижении выработки ИЛ-8 и приводило к снижению смертности. Пациенты с ОПЛ встречаются гораздо чаще, чем пациенты с ОРДС, вместе с тем проведенные ранее исследования оценивали эффективность формул, обогащенных ЭПК и ГЛК, именно у больных с ОРДС.

Целью настоящего исследования была оценка и изучение эффектов энтерального зондового питания, обогащенного ЭПК, ГЛК и антиоксидантами (ЭПК+ГЛК диета) у пациентов с ОПЛ/ОРДС, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. Первичной конечной точкой были показатели оксигенации и параметры ИВЛ, вторичными – продолжительность ИВЛ и госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертность.

Материалы и методы

Исследование было открытым контролируемым проспективным и рандомизированным. Проспективно включались пациенты, находившиеся на лечении в отделении интенсивной терапии в нашем центре в период с февраля 2002 г. до августа 2003 г. и имевшие в соответствии с Американско-Европейской согласительной конвенцией по ОРДС диагноз ОПЛ или ОРДС. Перед рандомизацией было получено информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: черепно-мозговые травмы, мозговые кровоизлияния или острые кровотечения (поскольку известно, что рыбий жир увеличивает нарушения свертываемости), иммуносупрессивная терапия в дозе более чем 0,25 мг/кг/сут преднизолона, ВИЧ-инфекция и беременность.

Пациенты были рандомизированы в две группы: контрольную группу и группу ЭПК+ГЛК. Контрольная группа получала энтеральное низкоуглеводное питание с высоким содержанием жира (Pulmocare, Ross Laboratories, Chicago, IL). Исследуемая группа получала энтеральное питание (Охера, Ross Laboratories), которое отличалось от питания контрольной группы только по составу жиров (высокие дозы ЭПК и ГЛК) и содержанием антиоксидантов. Калорийность и аминокислотный состав питательных смесей в

группах не отличались. Все пациенты начинали получать энтеральное питание через назогастральный, дуоденальный или еюнальный зонд в течение первых 24 ч после поступления в отделение интенсивной терапии. Подсчитывалось количество введенного питания. Пациенты в течение своего пребывания в отделении интенсивной терапии получали один и тот же вид питания.

Во всех случаях использовали общепринятые методы ИВЛ: вентиляция с поддерживающим давлением, вспомогательная контролируемая искусственная вентиляция и автоматическая компенсация сопротивления трубки (Evita 4, Drager, Lubeck, Germany). Основной целью проведения ИВЛ были достижение сатурации более 90%, пиковое давление

в дыхательных путях <35 см H₂O и дыхательный объем <7 мл/кг. Параметры ИВЛ и критерии экстубации оставляли на усмотрение врачей, которые не были информированы о составе энтерального питания.

Получение данных

Для каждого пациента, госпитализированного в отделение интенсивной терапии, собирали следующие данные.

Демографические данные. Пол, возраст, масса тела, рост, индекс массы тела и категория пациента (терапевтическая, хирургическая, травма и т.д.).

Оценка оксигенации и респираторной функции. Оксигенацию оценивали по анализу газов артериальной крови (AVL Omni Tech-



Оксепа

Снижает системную воспалительную реакцию у больных на ИВЛ

Оксепа включена в рекомендации Общества интенсивной терапии США (Society of Critical Care Medicine, SCCM 2009) и (ASPEN 2009. Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 5)

Оксепа предназначена для пациентов, требующих респираторной поддержки более одних суток (оксигенотерапия, неинвазивная и инвазивная вентиляция легких); пациентов с риском развития дыхательной недостаточности (тяжелая травма, инфекция, ожоги, травматические операции и др); пациентов с системной воспалительной реакцией.

ОКСЕПА – низкоуглеводный, высококалорийный продукт (1,5 ккал/мл) для зондового применения. Состав специально адаптирован в соответствии с потребностями пациентов на ИВЛ, содержит уникальную запатентованную смесь жиров, гамма-линоленовую, эйкозапентаеновую кислоты и повышенное количество антиоксидантов.

ФОРМА ВЫПУСКА – полимерные флаконы 500 мл

ООО «Эбботт Лэбораториз»
115114, Россия, г. Москва, Дербеневская наб., 11А.
Тел.: (495) 258-42-70, факс: (495) 258-42-71
www.abbott.com

PR-RU-ABV-OKSE-02(11/09)

Abbott
A Promise for Life

nology, Graz, Austria) исходно, через 4, 7 или 14 дней или при выписке из отделения интенсивной терапии. Параметры вентиляции, включая дыхательный объем (мл) и ПДКВ, записывались одновременно для расчета соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Респираторную механику оценивали программой анализа механики аппарата Evita 4, которая позволяет измерить статическую растяжимость (мл/мБар) и сопротивление (мБар/л/сек) с точностью $\pm 10\%$ в соответствии с положением производителя.

Оценка метаболических и нутритивных параметров. Сразу при поступлении в отделение интенсивной терапии определяли уровень потребления энергии в покое (REE). Объем потребления кислорода и выделения углекислого газа измеряли прибором Deltatrac II (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) после калибровки и через 30 и более минут, затем уровень потребле-

ния энергии в покое рассчитывали по формуле Weir. Измерения не проводились у пациентов с $\text{FiO}_2 > 0,6$. Для расчета энергетической потребности в соответствии с антропометрическими параметрами использовали уравнение Харриса–Бенедикта. Уровень альбумина и преальбумина оценивали исходно, а также на 4, 7 и 14-й день (автоматический анализатор Hitachi 747).

Конечные точки

Первичные конечные точки, включавшие изменения оксигенации и паттернов ИВЛ, оценивали на 4, 7 и 14-й день. Вторичные конечные точки включали: 1) продолжительность вентиляции (ПВ), которую оценивали в часах от момента интубации до момента экстубации, при этом краткосрочной считали вентиляцию в том случае, если ее продолжительность была меньше средней в общей группе, а долгосрочной – если она была выше средней; 2) длительность

пребывания в отделении интенсивной терапии (ДП); 3) длительность госпитализации; 4) госпитальная смертность.

Статистический анализ

Данные представлены в терминах средних величин, стандартных отклонений, медиан. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS 11.0 (SPSS, Chicago, IL) для Windows. Различия между контрольной и основной группами рассчитывали, начиная с исходного уровня и до 14-го дня.

Демографические характеристики и начальные параметры пациентов сравнивали по критериям Стьюдента и методом одновариантного анализа. Для множественных сравнений использовали метод одновариантного анализа или метод повторных измерений. Выживаемость оценивали по кривой Каплан–Мейера.

Таблица 1. Изменение газообмена, выраженное в терминах $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ в группе эйкозопентаеновая кислота+гамма-линолевая кислота и в контрольной группе

	Контрольная группа			ЭПА+ГЛА			p
	Mean	SD	n	Mean	SD	n	
Исходно	230,5	58,7	49	207,7	64,3	46	Недостаточно
4 день	214,3	56,4	42	317,3	99,5	41	0,05
7 день	236,3	79,8	33	296,5	165,3	34	0,05
Выписка	242,7	104,3	34	253,9	111,9	28	Недостаточно
14 день	305,2	126,9	15	274,8	81,2	14	Недостаточно

Примечание. n – число пациентов, оставшихся в исследовании. Статистически достоверные различия были достигнуты на 4-й и 7-й день.

Таблица 2. Продолжительность вентиляции (ПВ) и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ДП) в контрольной группе и группе эйкозопентаеновая кислота + γ -линолевая кислота.

	1-й день	4-й день	7-й день	14-й день
ПВ				
ЭПА+ГЛА	24 \pm 0	89,6 \pm 17,6	160,4 \pm 15,2*	279,2 \pm 58,2
контроль	23,6 \pm 3,0	90,0 \pm 14,7	166,8 \pm 5,2	293,2 \pm 53,9
ДП				
ЭПА+ГЛА	24,0 \pm 0	90,8 \pm 16,0	163,0 \pm 11,6	290,8 \pm 54,8
контроль	23,6 \pm 2,4	93,6 \pm 11,4	165,7 \pm 8,8	299,0 \pm 51,5

Примечание. Результаты выражены в терминах «среднее значение \pm стандартное отклонение» в часах для ПВ и ДП; Статистически достоверные различия ($p < 0,03$) ПВ были достигнуты на 7-й день в пользу группы ЭПА+ГЛА.

Таблица 3. Продолжительность вентиляции и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии в часах в сравнении с общей группой выживших и невыживших пациентов, в течение 28 сут получающих обычное энтеральное и питание, обогащенное ЭПК+ГЛК

	Контрольная группа	ЭПК+ГЛК	p
Выжившие, n	21	33	0,007
ПВ	421,9 \pm 359,2	314,1 \pm 310,9	Недостаточно
ДП	441,9 \pm 341,9	356,3 \pm 323,9	Недостаточно
Невыжившие, n	28	13	0,004
ПВ	302,8 \pm 220,3	233,3 \pm 129,9	Недостаточно
ДП	326,2 \pm 227,7	249,4 \pm 130,8	Недостаточно

Примечание. Результаты выражены в терминах «среднее значение \pm стандартное отклонение» в часах.

Результаты

Окончательный анализ провели у 95 пациентов из 100 включенных в исследование. Причинами для исключения были применение стероидов после рандомизации ($n=2$) и тяжелая диарея ($n=3$). Из оставшихся пациентов 49 больных получали контрольное питание, 46 – получали ЭПК+ГЛК. Демографические и исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2. Сравнимые группы не различались по возрасту, полу, показаниям для ИВЛ и по состоянию по шкале APACHE II. Однако, в группе ЭПК+ГЛК был выше индекс массы тела, что нашло отражение в значимо более высоком значении REE. 60% пациентов были мужчины, 40% – женщины. Только 14% были младше 40 лет, 58% были старше 60 лет. У 52% были проведены хирургические вмешательства перед ИВЛ, у 13% – множественная травма. В группе ЭПК+ГЛК пациенты вступили в исследование в среднем через 7,22 дня (1–29) после госпитализации, в контрольной группе – в среднем через 6,2 дня (1–33) (различия незначимы). Все пациенты, включенные в исследование, в течение более 14 дней успешно получали энтеральное питание через назогастральный, дуоденальный или еюнальный зонд. Среднее время от момента вступления в исследование до достижения целевого значения $75\% \text{ REE}^*1,2$ было 1,91 сут в контрольной группе и 2,27 сут в исследуемой группе (различия незначимы). Все пациенты получали энтеральное питание более 14 дней с интенсивностью, не превышающей $\text{REE}^*1,25$.

Первичные и вторичные конечные точки

Первичные конечные точки: оксигенация и параметры ИВЛ. В табл. 1 показано, что оксигенация была значимо выше в группе ЭПК+ГЛК на 4-й день и 7-й день, однако это преимущество нивелировалось к 14 дню или при выписке. Дыхательные объемы и ПДКВ – не было выявлено значимых различий между группами. Пациенты, получавшие ЭПК+ГЛК, продемонстрировали улучшение статической растяжимости между 1-м и 7-м днем, тогда как в группе контроля наблюдалось ухудшение. Значение на 7-й день было значимо выше в исследуемой группе, чем в группе контроля. Сопротивление уменьшилось в группе ЭПК+ГЛК, хотя изменения были незначительными. Сравнение с изменением в контрольной группе показало значимые различия.

Вторичные конечные точки: в общей группе средняя ПВ составила 9 дней, средняя ДП – 11 дней. У пациентов исследуемой группы ПВ было значимо ниже (40 пациентов все еще находились на вентиляции в контрольной группе и только 34 в исследуемой группе). ДП не достигла значимых различий. Продолжительность госпитализации была сравнимой в обеих группах (табл. 2 и 3). Общая выживаемость (по кривой Каплан–Майера) была сравнимой в обеих группах. В группе ЭПК+ГЛК 26 из 46 были живы через 2 нед (37% смертность), тогда как в контрольной группе 32 из 49 пациентов были живы (35% смертность). Выживаемость анализировали в течение еще 90 дней по кривой выживаемости Каплан–Мейера, анализ выявил относительно высокую госпитальную смертность. Когда выживших и невыживших сравнивали по группам, исходя из ПВ и ДП, были получены результаты, представленные в табл. 2: через 14 дней энтерального питания были выявлены значимые различия выживаемости между группами: 3 пациента из этой группы не выжили, тогда как в контрольной группе не выжили 15 пациентов. Когда в общей группе сравнивали выживших и невыживших, исходя из ПВ и ДП (табл. 3), выявлена тенденция к преимуществу ЭПК+ГЛК, однако различия не были значимыми.

Метаболический ответ оценивали методом непрямой калориметрии. REE был значимо выше в исследуемой группе по сравнению с группой контроля, так как в исследуемой группе исходно был выше индекс массы тела и, следовательно, более высокие значения REE. Однако по значению REE, взятому в отношении к массе тела, группы не отличались.

Обсуждение

Это открытое проспективное рандомизированное контролируемое одноцентровое исследование показывает преимущества применения питания, обогащенного полиненасыщенными жирными кислотами рыбьего жира и масла бурачника, во влиянии на оксигенацию (на 4 и 7-й день), статическую растяжимость легких и сопротивление у пациентов с ОПЛ на ИВЛ. Применение обогащенной диеты также приводило к незначительному, но значимому снижению ПВ и не приводило к значимому снижению ДП. В группе выживших пациентов, пациентам из исследуемой группы требовалась

меньшая длительность нахождения на ИВЛ ($13,1 \pm 12,9$ сут) в сравнении с контрольной группой ($17,6 \pm 15$ сут). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении ДП. Похожие результаты были получены Gadek и соавт. у 98 пациентов с ОРДС, вызванной сепсисом или пневмонией, травмой или аспирационным повреждением, у которых соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ значимо увеличивалось от исходного уровня до 4–7 сут при применении энтерального питания, обогащенного ЭПК и ГЛК. В их исследовании пациентам из группы ЭПК+ГЛК требовалась меньшая длительность ИВЛ (11 дней против 16,3 сут в контрольной группе, $p<0,02$) и меньшая продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (12,8 сут против 17,5 сут в контрольной группе).

В нашем исследовании обе группы были сравнимы по патогенезу и тяжести заболевания (по шкале APACHE II) и по методу вентиляционной поддержки со сравнимыми значениями дыхательного объема и ПДКВ. Хотя исследование не было слепым, исследователь, который сравнивал конечные точки и не назначал лечение, был единственным человеком, который знал точно распределение пациентов. Также между группами не было различий по тяжести ОПЛ (выраженному в соотношении $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), а также по параметрам вентиляции. Хотя у пациентов из исследуемой группы был значимо выше индекс массы тела ($p<0,05$) и, следовательно, значимо выше было значение REE, это различие нивелировалось после проведения энтерального питания. Можно сделать вывод, что лучший результат в группе ЭПК+ГЛК может объясняться влиянием ЭПК и ГЛК на продукцию макрофагами ИЛ-8 и лейкотриена B₄, что, следовательно, уменьшает симптомы воспаления в легких и улучшает респираторные показатели и оксигенацию.

Роль жиров при ОПЛ

15 лет назад Skeie и соавт. указывали на то, что внутривенное введение эмульсии жиров, особенно быстро начатое введение длинноцепочечных жирных кислот, приводит к снижению продукции простагландинов, которые вызывают снижение оксигенации крови и нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения. Авторы доказали, что так как индометацин, ингибитор ЦОК, блокирует вредные эффекты длинноцепочечных жирных кислот, простагландин E₂ и простаглицлин могут служить посредниками в уве-

личении оксигенации. Соответственно, применение ГЛК и ЭПК может снижать продукцию тромбоксана и увеличить продукцию простагландина E2 и простациклина. Suchner и соавт. показали, что простациклин и тромбоксан A2 влияют на вазомоторную функцию в легких и системную циркуляцию. Обратный эффект линолевой кислоты был показан на экспериментальной модели на животных. Краткосрочное энтеральное питание, обогащенное ЭПК+ГЛК, быстро изменяло состав жирных кислот в альвеолярных макрофагах и приводило к сдвигу в сторону образования меньшего количества воспалительных медиаторов – эйкозаноидов – макрофагами.

В нашем исследовании улучшение легочной функции в группе ГЛК+ЭПК сопровождалось увеличением оксигенации, растяжимости и снижением сопротивления. ПВ по сравнению с группой контроля на 7-й день была ниже. Однако смертность в отделении интенсивной терапии была выше в исследуемой группе, и госпитальная выживаемость была ниже в обеих популяциях, что приводило к снижению числа пациентов в исследовании и влияло на продолжительность пребывания в отделении. Такие значения госпитальной смертности могут быть объяснены недостаточными возможностями помощи среднего звена в нашем учреждении и обычными сложностями в ведении пациентов после интенсивной терапии.

Роль повреждения легких

Suchner и соавт. в своем исследовании сравнивали быстрое (6 ч) и медленное (24 ч) инфузионное вве-

дение длинноцепочечных жирных кислот у пациентов с сепсисом и ОРДС. Они показали, что у пациентов с сепсисом не происходило изменения образования простаноидов, тогда как у пациентов с ОРДС увеличение потребления линолевой кислоты приводило к увеличению образования простаноидов. Аналогичным образом изменялась продукция тромбоксана A2 при тяжелых органических поражениях легких: чем больше выражено повреждение легких по шкале, тем больше нарушался транспульмональный баланс простаноидов. При переходе от тяжелого сепсиса к ОРДС поврежденное легкое превращается из простаноид-продуцирующего органа в простаноид-поглощающий орган. Следовательно, применение липидов может быть как полезным, так и вредным в зависимости от состояния легких.

Наше исследование было одним из первых исследований у пациентов с ОРДС. Американско-Европейская согласительная конференция определила ОРДС как остро возникшее повреждение легких, характеризующееся снижением $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст. независимо от уровня ПДКВ и диффузными двусторонними инфильтратами на рентгенограммах грудной клетки. ОПЛ определяется как менее тяжелая форма ОРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст.). Исследователи отмечали, что большинство пациентов с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ мм рт. ст. соответствуют критериям ОРДС. Однако это утверждение вызывает много противоречий: некоторые авторы утверждают, что только у 2,3% всех пациентов с ОПЛ развивается ОРДС, в то время как ряд авторов отмечают,

что более чем у 67% пациентов СОПЛ прогрессирует до ОРДС.

Роль пищевого статуса в заболеваемости и смертности

Пищевой статус оценивали по изменению массы тела и концентрациям альбумина и преальбумина в плазме. Между двумя группами не было выявлено значимых различий во всех временных точках, что свидетельствует о сложности оценки пищевого статуса у пациентов в критическом состоянии. Не было выявлено значимых различий между показателями пищевого статуса и изменениями функции легких и заболеваемости.

Значимое увеличение REE наблюдалось в основной группе (ЭПК+ГЛК), но оно было связано с исходно большим индексом массы тела. Потребление кислорода и выделение углекислого газа увеличивались в равных пропорциях.

Мы сделали вывод, что эффект ЭПК и ГЛК может быть объяснен изменением метаболизма арахидоновой кислоты, в результате чего увеличивается продукция противовоспалительных эйкозаноидов. Эти изменения могут накладываться на стимуляцию медиаторов альвеолярной мембраны и нейтрофилов и на синтез простагландинов. Наше исследование показывает, что обогащение энтерального питания ЭПК и ГЛК улучшает оксигенацию и легочную гемодинамику, а также снижает заболеваемость, связанную с состоянием легких, уменьшая продолжительность пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии.

— * —

Особенности развития острых гнойных заболеваний мягких тканей в зависимости от стажа наркомании у больных с асоциальным типом поведения

А.А.Фурса¹, А.Б.Земляной²

¹Краевая клиническая больница №1, г. Краснодар; ²Институт хирургии им. А.В.Вишневского, Москва

1

По данным органов здравоохранения Российской Федерации число наркоманов в России составило:
в 2001 г. – более 2,2 млн человек;
в 2004 г. – более 4 млн человек.

В среднем каждый наркоман вовлекает в употребление наркотиков 13–15 человек.

В 2006 г. от передозировки наркотиков в России умерло около 100 тыс. человек.

(Н.В.Садикова, Ю.А.Шуляк и соавт. 2006; А.Быкова, 2006)

2

Молодежь составляет около 70% от общего числа наркоманов.

В России в 2003 г. состояло на учете 41,7% наркоманов в возрасте от 15 до 19 лет.

С 2001 по 2003 г. количество детей в возрастной категории от 11 до 14 лет, впервые употребивших инъекционный наркотик, увеличилось в 1,5 раза.
«Омоложение» наркомании представляет угрозу для нации.

(Е.А.Кошкина и соавт., 2000; Н.В.Садикова, Ю.А.Шуляк и соавт., 2006)

3

Согласно данным неофициальных источников численность бомжей составляет 10% городского населения или 3–4 млн человек

(М.Е.Бионышев, 2003).

Количество официально зарегистрированных бездомных в России достигает 350 тыс. человек (по данным МВД РФ).

Только для 5% бомжей бездомность стала осознанным жизненным выбором

4 Предпосылки развития острых гнойных заболеваний

Высокий риск развития острых гнойных заболеваний мягких тканей связан:

- с подкожным или внутримышечным введением наркотических препаратов;
- с многократным использованием грязных игл;
- с большой частотой инъекций;
- с забором крови перед введением наркотиков;
- с экстравазацией крови и контаминацией гематомы при неосторожной внутриартериальной или внутривенной инъекции;
- с несоблюдением санитарно-гигиенических норм;
- с сопутствующими заболеваниями (СПИД, гепатиты, туберкулез).

Гнойные заболевания и осложнения являются ведущими причинами неоднократных госпитализаций среди бомжей и наркоманов

5

Предпосылки развития острых гнойных заболеваний

- Асоциальность жизни и конфликтность поведения бомжей и наркоманов
- Токсичность применяемых наркотиков
- Распространенность среди данной группы людей социальных и соматических заболеваний на фоне отсутствия специализированной медицинской помощи

6

Перспективно проанализированы результаты обследования и лечения 92 пациентов с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей, ведущими асоциальный образ жизни в виде наркомании и бродяжничества.

- Обследованы 79 наркоманов, 13 бомжей
- Среди обследуемой группы наркоманов 22,78% (n=18) не имели определенного места жительства
- Средний возраст пациентов составил $34,67 \pm 0,92$ года
- Среди бомжей возраст варьировал от 18 до 62 лет
- Среди наркоманов возраст варьировал от 21 до 48 лет

7 Частота локализации гнойно-воспалительных процессов

Локализация	n	%
Волосистая часть головы	1	1,27
Плечо	20	25,32
Предплечье	8	10,13
Локтевая ямка	1	1,27
Кисть	4	5,06
Плечо и предплечье	2	2,53
Предплечье и кисть	1	1,27
Ягодица	15	18,99
Бедро	8	10,13
Паховая область	3	3,8
Область коленного сустава	1	1,27
Голень	6	7,59
Половой член	2	2,53
Стопа	1	1,27
Живот	1	1,27
Шея	2	2,53
Ягодица и бедро	1	1,27
Ягодица и поясница	2	2,53
Всего:	79	100

Наиболее частыми гнойными заболеваниями были флегмоны и абсцессы (89%)

8 Стаж наркомании до 5 лет

При стаже наркомании до 5 лет основной путь введения – подкожные вены (76,47%).

Это обусловлено наличием хорошо визуализируемых подкожных вен верхних и нижних конечностей



9 Стаж наркомании до 5 лет

У данной группы больных наиболее типично расположение гнойных очагов в пределах подкожной клетчатки с локализацией на предплечье, плече, тыльной поверхности кисти, стопы



10

Стаж наркомании от 5 до 10 лет

При злоупотреблении наркотиками от 5 до 10 лет подкожные вены склерозируются и ввести туда препарат не представляется возможным.

Пути введения:

- внутриартериальный (45,45%);
- внутримышечный (45,45%)



11

Стаж наркомании от 5 до 10 лет

При внутриартериальном пути введения использовались:

- бедренные,
- плечевые,
- подмышечные артерии.

Это определяет развитие обширных паравазальных гнойных очагов на передней поверхности бедра, передней медиальной поверхности плеча, в паховой области



12

Стаж наркомании от 5 до 10 лет

Инъекции препаратов опия выполнялись в мышцы:

- бедра,
- плеча,
- ягодичной области.

Развившиеся гнойно-воспалительные процессы имели большой объем поражения с наиболее частой локализацией:

- в ягодичной области,
- в заднелатеральной поверхности плеча,
- в переднелатеральной поверхности бедра



13 Стаж наркомании более 10 лет

- Основным является внутримышечный путь введения (73,68%)
- Используются ягодичные мышцы, мышцы плеча
- Области введения характеризуются формированием рубцов. Наиболее часто встречаются межмышечные абсцессы плеча, ягодичной области



14

Нами установлено, что у наркоманов в зависимости от стажа наркомании определяются преимущественные пути введения и зоны локализации гнойных очагов.

Анализ этих данных прозволяет определить наиболее вероятные подходы хирургического лечения гнойно-некротических очагов у больных, употребляющих парентеральные формы наркотиков

Частота высеваемости микроорганизмов из гнойных очагов больных с асоциальным типом поведения

15	Микроорганизм	Частота высеваемости, %
	<u>Грамположительная флора</u>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	24,56
	Коагулазонегативный стафилококк	15,79
	<i>Streptococcus spp.</i>	10,53
	<i>Enterococcus faecalis</i>	3,51
	<u>Грамотрицательная флора</u>	
	<i>Acinetobacter</i>	10,53
	<i>Proteus mirabilis</i>	10,53
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7,02
	<i>Citrobacter freundii</i>	7,02
	<i>Burkholderia cepacia</i>	3,51
	<i>Pseudomonas putida</i>	3,51
	<i>Enterobacter agglomerans</i>	3,51

16

Частота выделения MRSA у наркоманов с инфекцией мягких тканей в клиниках США составляет 68,1%

(A.Cohen, C.Shuler, S.McAllister, 2007)

Частота выделения MRSA – 28,57%

Городская больница, Армавир

17 Частота высеваания микроорганизмов из гнойных очагов на 7–10-е сутки у лиц, ведущих асоциальный образ жизни

Микроорганизм	Частота высеваемости, %
Грамотрицательная флора	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,14
<i>Proteus mirabilis</i>	17,14
<i>Citrobacter freundii</i>	11,43
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	11,43
<i>Alcaligenes spp.</i>	5,71
<i>Serratia marcescens</i>	5,71
Всего:	68,57
Грамположительная флора	
<i>Enterococcus faecalis</i>	8,57
<i>Staphylococcus aureus</i>	11,43
Коагулазонегативный стафилококк	8,57
<i>Corinobacter equi</i>	2,86
Всего:	31,43

18

При поступлении в этой группе пациентов преобладала грамположительная флора. Для наркоманов наиболее патогенным микроорганизмом был *Staphylococcus aureus*. Степень обсемененности раны составила $Ig\ 5,41 \pm 0,24$.

К 7–10-м суткам в ранах преобладали грамотрицательные микроорганизмы. Эффективно проведенное лечение позволило добиться купирования острого инфекционного процесса и снижения уровня микробной обсемененности до $Ig\ 2,27 \pm 0,45$.

Федерация анестезиологов и реаниматологов Российской Федерации

XXII съезд
19–22 сентября 2010 г.
Москва, конгресс-центр гостиничного комплекса «Космос»

Основные программные вопросы Съезда:

1. Проблема безопасности в анестезиологии и реаниматологии

- Организация оказания анестезиолого-реаниматологической помощи на догоспитальном и стационарном этапах взрослым и детям
- Пути совершенствования подготовки кадров на современном этапе
- Стандарты и алгоритмы действий при оказании анестезиолого-реаниматологической помощи взрослым и детям
- Критерии адекватности материально-технической обеспеченности подразделений анестезиолого-реаниматологического профиля, стандарты оснащения
- Санитарно-гигиенические и противоэпидемические меры предупреждения распространения инфекций в подразделениях анестезиолого-реаниматологического профиля
- Этические и юридические аспекты в деятельности анестезиолога-реаниматолога
- Ошибки и осложнения в практике анестезиолога-реаниматолога
- Адекватность анестезии при операциях и манипуляциях, оптимизация показаний и противопоказаний к применению общей и регионарной анестезии у пациентов различных возрастных групп
- Профилактика и лечение болевого синдрома и других неблагоприятных последствий и осложнений при оперативном лечении взрослых и детей
- Ближайший послеоперационный период, стандарты ведения, типичные осложнения, их профилактика и лечение
- Аспекты безопасности при интенсивном лечении больных и пострадавших

2. Анестезия и интенсивное лечение у больных пожилого и старческого возраста

- Особенности анестезиологического обеспечения операций в специализированных областях хирургии
- Особенности послеоперационного ведения
- Особенности интенсивного лечения заболеваний нехирургического генеза (острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая обструктивная болезнь легких, острый инфаркт миокарда и пр.)

3. Острая дыхательная недостаточность при бактериальных и вирусных пневмониях – новое в диагностике и лечении

4. Интенсивное лечение и анестезия при тяжелой ожоговой травме

- Организация помощи на догоспитальном и госпитальном этапах
- Патогенез, оценка тяжести и интенсивная терапия ожогового шока
- Диагностика, оценка тяжести поражений дыхательных путей и прогнозирование исхода комбинированной термобляционной травмы
- Особенности интенсивной терапии и респираторной поддержки при комбинированных поражениях дыхательных путей и кожи
- Инфекционные и неинфекционные системные осложнения: патогенез, профилактика, диагностика, лечение
- Современные технологии лечения тяжелых термических поражений

5. Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве

- Массивная кровопотеря у рожениц, тактика и стратегия кровезамещения
- Интенсивная терапия при тяжелой преэклампсии, эклампсии, HELLP-синдроме, эмболии околоплодными водами, ДВС-синдроме, остром повреждении легких
- Особенности анестезии у беременных и оценка ее адекватности
- Анестезия при родах и оперативном родоразрешении
- Осложнения анестезии в акушерской практике, их прогнозирование, профилактика и лечение
- Влияние анестезии на плод

6. Новое в анестезиологии и реаниматологии

Тезисы принимаются до 1 июня 2010 г. по электронной почте по адресу tezis@far.org.ru в виде прикрепленного файла в формате *.doc с отметкой в поле «тема письма»: ТЕЗИС. Каждая работа должна быть в виде отдельного прикрепленного файла. В поле «текст письма» указать фамилию, имя, отчество и координаты для оперативной связи (электронная почта, факс, телефон) одного из авторов.

<http://www.far.org.ru>

Правила представления и оформления статей для публикации в изданиях ООО «Издательский холдинг «Медиа Медика»

I. Общие требования

1. Статья должна соответствовать профилю и уровню научных публикаций издания (журнала).
2. К рассмотрению принимаются статьи, направленные в редакцию на любом электронном носителе (дискета, CD, DVD, флеш-диск) или по электронной почте: **media@con-med.ru**
3. Присланные материалы (статьи, электронные носители) редакцией не возвращаются.
4. Язык статей – русский.
5. Титульный лист должен содержать, помимо названия статьи, фамилию, имя и отчество автора/авторов, ученую степень, звание, должность и место работы, а также – контактную информацию (почтовый адрес с индексом, телефон, адрес электронной почты).
6. Статья представляется в виде одного файла текстового редактора MS Word (doc; rtf). Объем текста не должен превышать 30 000 знаков. Рекомендуемые шрифты: Times New Roman, Arial. Размер шрифта 12 пт., междустрочный интервал 1,5.
7. Основной текст автору рекомендуется разбить на подразделы (с подзаголовками).
8. Таблицы оформляются средствами MS Word непосредственно в тексте статьи и должны иметь тематические заголовки.
9. Рисунки, фотографии и любые другие графические материалы, используемые в статье, представляются каждый в отдельном файле (наименование файла должно соответствовать ссылке на него в статье). Иллюстрации, встраиваемые в текст, должны быть выполнены в формате JPEG, PPT. Ко всем изображениям автором даются подрисовочные подписи, включающиеся в файл с авторским текстом.
10. По умолчанию, графические материалы печатаются в черно-белом исполнении. При наличии возможности – в цвете. Качество рисунков должно обеспечивать возможность их полиграфического воспроизведения без дополнительной обработки. Нумерация графических материалов производится арабскими цифрами.
11. Список использованной литературы/использованных источников (при включении в список электронных ресурсов) оформляется в соответствии с принятыми стандартами и выносится в конец статьи. Список должен быть ограничен основными источниками (рекомендуется не более двадцати). Источники приводятся в алфавитном порядке (русский, другие языки). Отсылки к списку в основном тексте даются в квадратных скобках.
12. Статьи публикуются при положительном решении редакции. Автор может получить мотивированный отказ в публикации от главного редактора журнала по телефону или электронной почте.
13. Очередность публикации статей определяется редакцией.
14. Авторы несут ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.
15. Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных.
16. Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, вызванный публикацией статьи.
17. Редакционный совет оставляет за собой право на редактирование статей с сохранением авторского варианта научного содержания.
18. Научные статьи на усмотрение редакции могут быть подвергнуты независимой экспертизе (рецензированию). Рецензенты – специалисты ведущих российских медицинских учреждений/университетов, доктора медицинских наук.
19. За публикацию рукописей плата не взимается. Авторские гонорары не выплачиваются.
20. Редакция вправе повторно опубликовать статью в других изданиях ООО «Издательский холдинг «Медиа Медика».

II. Требования к материалам, представляемым авторами для публикации в изданиях ООО «Издательский холдинг «Медиа Медика», входящих в список ВАК

В дополнение к приведенным выше требованиям автору необходимо представить:

- краткую аннотацию статьи на русском и английском языках;
- перечень ключевых слов на русском и английском языках.

В конце статьи обязательно приведение полного библиографического списка использованных материалов, оформление которого должно соответствовать ГОСТ 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка.

Общие требования и правила составления».

В случае несоответствия указанным требованиям редакция оставляет за собой право отказать автору (ам) в публикации статьи.

