

Том 6, 2008 г., №1

инфекции в хирургии



РАСХИ

www.sia-r.ru

Инфекции в хирургии
Том 6, № 1, 2008

Президент РАСХИ
и председатель редакционного
совета журнала
академик РАН и РАМН
В.С. Савельев

Главные редакторы:
И.А. Ерюхин
Б.Р. Гельфанд

Заместители главных редакторов:
Н.А. Ефименко
А.М. Светухин
С.А. Шляпников

Редакционная коллегия:

М.С. Алексеев
С.Ф. Багненко
А.В. Бутров
С.Ю. Голубев
(ответственный секретарь)
Е.Г. Григорьев
Е.А. Евдокимов
А.А. Еременко
И.И. Затевахин
Р.С. Козлов
А.Л. Левит
Е.Б. Мазо
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
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)
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. Клишко (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)

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: +7 495 540 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. ©2008 «Медиа Медика»

ЛЕКЦИИ

Эпидемиология хирургических инфекций
С.Р. Еремин, Л.П. Зуева

Экстраабдоминальные осложнения перитонита
ВАРуднов, Б.З.Белоцерковский, Д.Н.Проценко, Б.Р.Гельфанд

Проблемные госпитальные микроорганизмы.
Acinetobacter spp. – возбудитель или свидетель?
Б.З.Белоцерковский, Е.Б.Гельфанд, Т.В.Попов, В.И.Карабак, В.Г.Краснов

Стандартные операционные процедуры:
микробиологическая диагностика госпитальных инфекций
Я.Б.Бейкин, ВАРуднов, В.П.Шилова, С.М.Розанова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая эффективность антимикробных препаратов
при панкреонекрозе
Е.Б.Гельфанд, Т.В.Попов, А.Н.Брюхов, В.Г.Краснов

Особенности развития и лечения острых гнойных заболеваний
мягких тканей у больных с асоциальным типом поведения
А.А.Фурса, А.Б.Земляной, Р.П.Терехова

Антибактериальная терапия в лечении гнойных осложнений
синдрома диабетической стопы
*Б.С.Брискин, В.В.Лебедев, Л.В.Токарева, О.В.Зайратьянц, А.В.Прошин,
Я.И.Якобишвили*

Особенности изменения уровня цитокинов и молекул адгезии
при развитии ранних гнойно-септических осложнений после
операций по поводу рака желудка
А.А.Зеленский, Н.А.Ефименко, С.П.Казаков

Эффективность глутамин в коррекции метаболических
нарушений у больных перитонитом
В.Б.Зингеренко

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Редкий случай из практики: лапароскопическое устранение
острого заворота желудка
А.И.Чернооков, А.Н.Антонов, С.В.Джантуханова

Опыт использования препарата в комплексе интенсивной
терапии больных с деструктивным панкреатитом
Т.В.Попов, А.В.Глушко, И.И.Яковлева, Б.Р.Гельфанд

Особенности комплексного хирургического лечения
нейропатической формы синдрома диабетической стопы.
Клиническое наблюдение
А.М.Светухин, А.Б.Земляной, В.А.Колтунов

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Использование закрытых аспирационных систем
в профилактике нозокомиальных инфекций дыхательных
путей в отделениях реанимации и интенсивной терапии
Н.А.Картун, Г.М.Климова, А.Г.Журавлев, А.В.Колесник, В.А.Зырянов

ПРЕЗЕНТАЦИЯ

Линезолид (Зивокс) – препарат стартовой терапии
тяжелых грамположительных инфекций

НЕКРОЛОГ

Памяти Алексея Павловича Чадаева

Памяти Алексея Михайловича Светухина

Эпидемиология хирургических инфекций

С.Р.Еремин, Л.П.Зуева

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

В отечественной литературе и нормативных документах часто используются термины "хирургическая раневая инфекция", "послеоперационная инфекция", "послеоперационное осложнение" и т.п. Однако эти понятия либо слишком общие (послеоперационные инфекции могут включать, например, ассоциированные с искусственной вентиляцией легких пневмонии, возникающие у оперированных пациентов в отделении реанимации, а послеоперационные осложнения имеют необязательно инфекционное происхождение), либо слишком узкие: развившиеся после операции перитонит или абсцесс трудно назвать раневой инфекцией. В этой лекции мы будем пользоваться термином, который весьма популярен на Западе, но еще не нашел, к сожалению, достаточного распространения в России: "инфекция в области хирургического вмешательства" (ИОХВ).

Один из наиболее простых вопросов, на который пытаются найти ответ в эпидемиологическом исследовании, вопрос "как часто?". Как часто появляются заболевания, причины и условия возникновения которых нас в конечном счете интересуют? Оказывается, ответить на естественный вопрос о том, какова частота возникновения инфекций в области хирургического вмешательства, не так уж и просто, если не определиться в отношении понятия случая ИОХВ. Другими словами, необходимо иметь стандартное эпидемиологическое определение случая в виде алгоритма клинических и лабораторных критериев, позволяющих решить, имеется ли у конкретного индивида определенное заболевание (состояние), и тем самым разделить изучаемую ситуацию на "случаи" и "неслучаи". Стандартное определение случая обеспечивает корректное сопоставление данных эпидемиологического наблюдения, полученных различными наблюдателями в различных условиях места,

времени; активное выявление случая; разработку рабочих определений случая. Эпидемиологическое определение случая не предназначено для клинической диагностики и выбора лечения, его задача – обеспечить непротиворечивость и сопоставимость показателей, основанных на различных базах данных.

Стандартные определения случая ИОХВ

Мы попытались обосновать выбор термина ИОХВ, однако необходимость иметь стандартное определение случая ИОХВ сохраняется. В мировой литературе и практике эпидемиологического изучения хирургических инфекций можно найти целый ряд таких определений, наиболее известные из них – стандартные определения случая ИОХВ, разработанные в США центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) для Национальной программы эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями (NNIS). Критерии CDC не только являются de facto национальным стандартом в США, но и хорошо зарекомендовали себя и практически без изменений широко используются во многих странах мира (последнее время и в Рос-

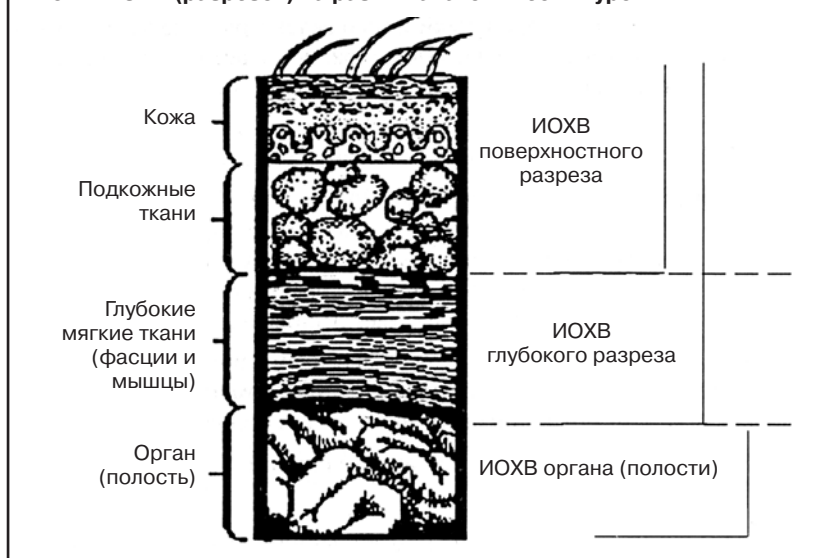
сии), обеспечивая, в частности, возможность сопоставления данных на международном уровне.

По этим критериям ИОХВ подразделяются на две группы: инфекции хирургического разреза (хирургической раны) и инфекции органа (полости). ИОХВ разреза в свою очередь подразделяются на инфекции, вовлекающие только кожу и подкожные ткани (поверхностные ИОХВ), и инфекции, вовлекающие глубокие мягкие ткани в месте разреза (глубокие ИОХВ). ИОХВ органа (полости) вовлекают любую анатомическую часть организма (т.е. орган или полость), кроме тех покровов или стенок организма в области разреза, которые были вскрыты или подвергались манипуляциям в процессе операции (рис. 1).

Поверхностная ИОХВ – инфекция, возникающая не позднее чем через 30 дней после операции и вовлекающая только кожу и подкожные ткани в области разреза, при этом у пациента имеется хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

- гнойное отделяемое из поверхностного разреза;
- выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из области поверхностного разреза;

Рис. 1. ИОХВ (разрезов) на разных анатомических уровнях.



- хирург намеренно открывает рану. Имеется по крайней мере один из следующих признаков или симптомов инфекции в области разреза: боль или болезненность, ограниченная припухлость, краснота, повышение температуры, за исключением тех случаев, когда посев из раны дает отрицательные результаты¹;

- диагноз поверхностной ИОХВ поставлен хирургом или другим лечащим врачом.

Глубокая ИОХВ – инфекция, возникающая не позднее чем через 30 дней после операции при отсутствии имплантата или не позднее 1 года при наличии имплантата в месте операции, причем есть основания считать, что инфекция связана с данной хирургической операцией и вовлекает глубокие мягкие ткани (на-

пример, фасциальный и мышечный слой) в области разреза. При этом у пациента имеется хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

- гнойное отделяемое из глубины разреза, но не из органа (полости) в месте данного хирургического вмешательства;

- спонтанное расхождение краев раны или намеренное ее открытие хирургом, когда у пациента имеется по крайней мере один из следующих признаков или симптомов инфекции: лихорадка ($>37,5^{\circ}\text{C}$) или локализованная боль, или болезненность, за исключением тех случаев, когда посев из раны дает отрицательные результаты;

- при непосредственном осмотре (во время повторной операции) при гистопатологическом

или рентгенологическом исследовании обнаружен абсцесс или иные признаки инфекции в области глубокого разреза;

- диагноз глубокой ИОХВ поставлен хирургом или другим лечащим врачом.

ИОХВ органа (полости) – инфекция, возникающая не позднее чем через 30 дней после операции при отсутствии имплантата или не позднее 1 года при наличии имплантата в месте операции, причем есть основания считать, что инфекция связана с данной хирургической операцией и вовлекает любую часть организма, исключая разрез кожи, фасции или мышечные слои, которые были открыты или затронуты в процессе операции. При этом у пациента имеется хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

Таблица 1. Классификация хирургических ран (операций) по степени микробной контаминации

Класс раны	Определение	Примеры
Класс I: чистая	Неинфицированная послеоперационная рана при отсутствии воспаления, при этом не затрагивались дыхательный, пищеварительный, половой или неинфицированный мочевыводящий тракты. Чистые раны закрываются первичным натяжением и в случае необходимости дренируются с помощью закрытого дренажа	Краниотомия, адреналэктомия, кардиохирургия, открытая редукция и фиксация закрытого перелома, спленэктомия, операция по поводу катаракты, грыжесечение, орхиэктомия, мастэктомия
Класс II: условно-чистая	Послеоперационная рана, затрагивающая дыхательный, пищеварительный, половой или мочевыводящий тракты в контролируемых условиях и без необычной контаминации. В частности, в эту категорию включены операции, вовлекающие желчевыводящий тракт, аппендикс, влагалище и ротоглотку, при условии что отсутствуют признаки инфекции и не отмечаются серьезные нарушения асептики	Холецистэктомия при отсутствии острого воспаления, аппендэктомия при отсутствии острого воспаления, гистерэктомия (вагинальная, абдоминальная), простатэктомия, ринопластика, оральная хирургия, кесарево сечение, таракотомия, ушивание рваной раны менее 8 ч после травмы
Класс III: контаминированная ("загрязненная")	Открытые, свежие, травматические раны. Кроме того, в эту категорию включены операции со значительными нарушениями асептики (например, открытый массаж сердца) или сопровождающиеся выраженной утечкой содержимого желудочно-кишечного тракта, а также операции, при которых наблюдается острое негнойное воспаление	Открытый массаж сердца, аппендэктомия (негангренозный аппендицит, но с воспалением), аппендэктомия при перфорации аппендикса, острый холецистит, ушивание рваной раны более 8 ч после травмы, открытая редукция и внутренняя фиксация открытого перелома с отсрочкой операции (8 ч после перелома), проникающая абдоминальная травма без перфорации полых органов, серьезные нарушения стерильности (например, использование нестерильных инструментов, промокание насквозь стерильного поля, отверстие в перчатках работающих в операционной), контакт инородного тела с раной или стерильным полем (например, насекомые, осыпающийся потолок)
Класс IV: "грязная" (инфицированная)	Старые травматические раны с нежизнеспособными тканями, а также послеоперационные раны, в области которых уже имелась инфекция или произошла перфорация кишечника. Подразумевается, что микроорганизмы, способные вызвать ИОХВ, присутствовали в области оперативного вмешательства до операции	Огнестрельные раны, травматические раны с оставшимися нежизнеспособными тканями, обработка травматической раны, загрязненной травой или землей, вскрытие и дренирование абсцесса, отсроченное первичное натяжение после аппендэктомии аппендиксита, "грязная" травма с задержкой операции на 10 ч и более

¹Данное исключение учитывается, если микробиологические исследования проводились и их качество не вызывает сомнений.

- гнойное отделяемое из дренажа, установленного в органе (полости);
- выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из органа (полости);
- при непосредственном осмотре (во время повторной операции), гистопатологическом или рентгенологическом исследовании обнаружен абсцесс или иные признаки инфекции, вовлекающей орган (полость);
- диагноз ИОХВ органа (полости) поставлен хирургом или другим лечащим врачом.

ИОХВ органа (полости) классифицируются по локализации. Например, если у пациента, перенесшего аппендэктомию, развился интраабдоминальный абсцесс, не дренирующийся через разрез, такая инфекция будет учитываться как ИОХВ органа (полости) внутрибрюшной локализации.

Современные подходы к эпидемиологическому наблюдению за ИОХВ

Неиспользование объективных критериев для определения ИОХВ существенно влияет на регистрируемые показатели ИОХВ. Любопытно, однако, что речь может идти как о проблеме гипердиагностики, обсуждаемой преимущественно в зарубежной литературе, так и гиподиагностики, свойственной отечественной медицине. Не секрет, что одной из причин именно гиподиагностики (а точнее, "гипорегистрации") является опасение принятия мер административного воздействия к медицинским работникам, "виновным" в возникновении ИОХВ. Другое распространенное заблуждение, приводящее к неполной регист-

рации ИОХВ, связано с игнорированием внутрибольничного происхождения эндогенных ИОХВ. С обоюдного согласия хирургов и работников Госсанэпиднадзора, который в настоящее время занимается официальным учетом и регистрацией ИОХВ, инфекции, явно не являющиеся результатом перекрестного заражения, не учитываются как внутрибольничные. Наличие очага инфекции в области предстоящего хирургического вмешательства значительно повышает риск возникновения послеоперационной инфекции и определяется "объективными" факторами. Однако риск этот не абсолютен, а наличие потенциальных возбудителей ИОХВ в организме пациента – не единственный фактор, определяющий риск возникновения инфекции. На исход операции можно повлиять, а инфекцию – предотвратить, поэтому исключать из наблюдения эндогенные инфекции по меньшей мере нецелесообразно. В любом случае следует иметь в виду, что понятие "внутрибольничные инфекции", к которым, безусловно, относятся все ИОХВ, ни в коей мере не должно интерпретироваться как инфекции, возникшие по вине врача (медсестры), особенно если учесть, что определенная доля инфекций в современных условиях, действительно, является практически непредотвратимой.

Стандартные определения позволяют подсчитать количество случаев ИОХВ. Однако для использования этих данных необходимо рассчитать относительные показатели, обеспечивающие корректное их сопоставление и интерпретацию сведений о заболеваемости ИОХВ. Учитывая многообразие факторов, влияющих

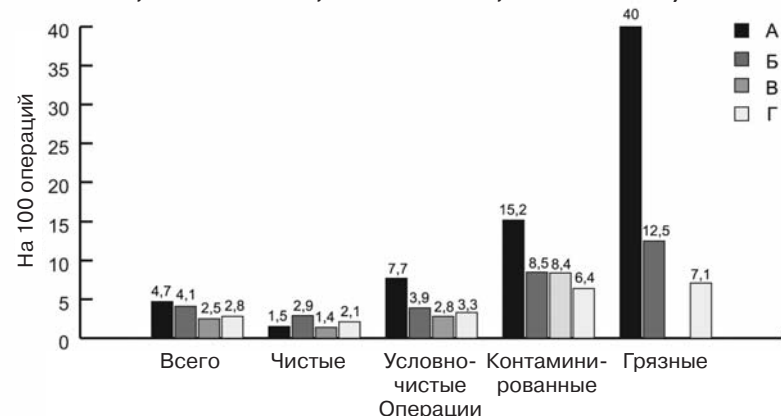
на возникновение хирургической инфекции, следует принимать во внимание их действие при анализе данных. Сравнить показатели частоты ИОХВ у больных, находящихся в различных больницах (отделениях), после операций, сделанных разными хирургами или в различное время, имеет смысл только тогда, когда эти показатели отражают по крайней мере характер, тяжесть состояния пациентов и другие факторы. Эти факторы показывают вероятность возникновения инфекции у пациента в связи с характером основного (сопутствующих) заболевания и лечебными и диагностическими процедурами (например, тип необходимой пациенту операции), которые обычно влекут за собой данные заболевания. Оценка вероятности возникновения инфекции, лежащей в основе данного заболевания (внутренний риск возникновения ИОХВ), важна еще и потому, что остаточные отклонения в показателях, учитывающих внутренний риск, позволяют определить различия в качестве ухода за пациентом (внешние факторы риска).

Применение относительных показателей, знаменатели которых содержат информацию о факторах риска, называется стратификацией. Стратификация показателей особенно необходима, если на основании данных о частоте возникновения ИОХВ принимаются административные меры. В такой ситуации, если не провести стратификацию, в незаслуженно невыгодном положении оказываются хирурги, выполняющие сложные операции с дополнительным риском возникновения ИОХВ.

Попытки разделить показатели по факторам риска (по типу, экстренности) предпринимались уже давно, однако не обеспечивали достаточной эффективности стратификации, поскольку игнорировалось многообразие действующих факторов риска. Наиболее удачной среди этих ранних попыток оказалась идея стратификации показателей частоты ИОХВ по степени микробной чистоты раны (табл. 1).

Такой подход прогнозирует вероятность инфицирования раны. Риск развития инфекции составляет в чистых ранах 1–5%, условно-чистых 3–11%, контаминированных 10–17% и в грязных более 27%. Однако этот метод не учиты-

Рис. 2. Частота ИОХВ после различных классов хирургических операций: избранные крупные исследования в Северной Америке (А – 1967–1977; Б – 1975–1976; В – 1977–1986; Г – 1987–1990).



вал в достаточной степени вероятность возникновения инфекции, связанной с действием внутренних факторов риска.

В 1980 г. стали применять индекс риска SENIC, положивший начало системе индексирования по множеству факторов. Индекс SENIC позволял прогнозировать риск возникновения ИОХВ вдвое лучше, чем определение принадлежности раны к определенному классу, и включал в себя четыре переменные (фактора):

- абдоминальная операция, длительность операции более 2 ч;
- контаминированная, или "грязная", операция;
- при выписке у пациента имеется три диагноза или более (попытка оценить сочетание внутренних факторов риска).

Однако этот индекс имел ряд недостатков, в связи с чем стали использовать индекс риска NNIS, разработанный CDC, являющийся в настоящее время наиболее популярным.

Индекс риска NNIS основан на данных, которые легко могут быть получены во время операции. Он позволяет разделить операции по степени вероятности возникновения ИОХВ с учетом наличия или отсутствия трех основных факторов риска, таких как:

- предоперационная оценка тяжести состояния пациента по шкале ASA 3 балла и более;
- операция контаминированная, или "грязная";
- операция продолжается более 4 ч, где величина 4 зависит от типа конкретной операции (в отличие от индекса риска SENIC, в котором продолжительность операции представляла собой дихотомическую переменную, не учитывающую особенности различных типов операций). Величина 4 основана на данных NNIS и представляет собой 75-й перцентиль распределения продолжительности всех операций данного типа. Индекс риска NNIS имеет значения от 0 (операция низкого риска) до 3 (операция высокого риска) и с высокой степенью предсказывает вероятность развития ИОХВ после большинства типов хирургических операций.

Частота и последствия возникновения ИОХВ в России и за рубежом

Репрезентативные данные о частоте хирургических инфекций в России из-за упомянутых проб-

лем с официальной регистрацией ИОХВ практически отсутствуют, однако можно с уверенностью утверждать, что ИОХВ занимают ведущее место в структуре внутрибольничных инфекций и возникают примерно у 5–35 из 100 оперированных пациентов. Однако эти суммарные данные позволяют судить лишь о значимости проблемы и не представляют особой практической ценности для анализа ситуации. При этом многочисленные разрозненные сведения о частоте ИОХВ после операций различного типа у разных контингентов пациентов не могут быть сопоставлены, поскольку, как правило, в публикациях отсутствует информация об использованных методах выявления ИОХВ и применявшихся определениях случая.

Данные о частоте ИОХВ в США, стратифицированные по классу раны, представлены на рис. 2.

Недавно проведенное в США исследование показало, что ИОХВ увеличивают срок пребывания пациента в стационаре в среднем на 5–8 дней. Риск гибели таких пациентов оказался в 2 раза выше, а вероятность повторной госпитализации – в 5 раз выше по сравнению с пациентами без инфекции. Медианный показатель прямых расходов на госпитализацию составил 7351 дол. США для инфицированных пациентов по сравнению с 3844 дол. для пациентов без ИОХВ.

По данным британских исследователей, продолжительность пребывания пациента в связи с ИОХВ увеличивается в среднем на 6,5 дня, а стоимость больничных расходов возрастает вдвое.

Механизм развития эпидемического процесса ИОХВ

Механизм развития эпидемического процесса ИОХВ изучали сотрудники кафедры эпидемиологии Санкт-Петербургской медицинской академии. При этом использовали комплекс методов: ретроспективный эпидемиологический анализ, метод эпидемиологического обследования очагов, проспективное наблюдение. Ретроспективный эпидемиологический анализ хирургических раневых инфекций осуществляли по итогам одного или нескольких календарных лет или по эпидемическим показателям. Для установления причинно-следственных связей вели сбор большого массива

информации, поскольку только в этом случае возможно получить достоверные результаты. Наиболее информативным оказался метод проспективного наблюдения. Сущность его заключалась в том, что все взаимодействующие в условиях стационара элементы (контингент больных лиц, персонал, популяция микроорганизмов и окружающая среда) изучали в динамике по набору определенных тестов. Комплекс этих методов позволил выявить источники инфекции, вероятные места заражения, пути передачи.

Эпидемиологические исследования показали, что доля ИОХВ существенно различается в зависимости от профиля стационара. Удельный вес ИОХВ в клиниках общей хирургии составляет 88,3%, в кардиохирургических – 70,3%, урологических – 13%, травматологических – 75,7%, в отделениях новорожденных – 2,9%.

Эндогенное инфицирование. Механизм развития эпидемического процесса ИОХВ в стационарах также существенно различается в зависимости от этиологической формы. Прежде всего возникающие ИОХВ определяются эндогенным или экзогенным инфицированием, удельный вес которых различается в зависимости от этиологической формы и профиля стационара. Так, большинство случаев ИОХВ в абдоминальной хирургии определяется эндогенным инфицированием (80–85%), что подтверждается преобладанием в этиологической структуре возбудителей ИОХВ *E. coli* (50% и более) – представителя нормальной микрофлоры кишечника. Многие участки тела пациента служат резервуаром инфекции. Многие случаи ИОХВ обусловлены микроорганизмами, характерными для нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек (желудочно-кишечный тракт, женские половые органы, верхние дыхательные пути). Микробы могут проникать в рану с кожи, если она подвергалась массивной колонизации (в связи с кожными поражениями) или не была обработана антисептиками перед операцией. Обсеменение операционной раны микробами, находящимися в полых органах, происходит при перфорации этих органов (во время хирургического вмешательства), его рассечения или резекции. Механизм проникновения заключается в прямой

инокуляции с током лимфы или крови.

Экзогенное инфицирование. Источники инфекции.

Экзогенное заражение является результатом передачи микроорганизмов пациенту от больных, медицинского персонала, внешней среды отделения. Категории источников инфекции различаются в зависимости от этиологической формы ИОХВ. Для ИОХВ, этиологическим агентом которой служит синегнойная палочка, ведущей категорией источников инфекции служит внешняя среда. Однако в некоторых стационарах возможно заражение и от медицинского персонала – носителя синегнойной палочки. Нами проведено обследование персонала травматологического отделения на носительство синегнойной палочки в носоглотке. Оказалось, что обсеменение носоглотки составило $10,1 \pm 1,6\%$, а у нескольких человек наблюдали длительное носительство – от 7 мес до 1,5 года (срок наблюдения).

Эпидемиологический анализ позволил подтвердить в этой клинике роль персонала как источника инфекции в 12 случаях из 47. Заражение происходило только при длительных оперативных вмешательствах, т.е. в условиях, когда проводят многочасовые оперативные вмешательства или манипуляции при открытой ране, которую заражают осаждающимися аэрозолями, выделяющимися из носа.

Для понимания роли и значения различных источников инфекции надо иметь в виду, что *P. aeruginosa* – это свободноживущий в окружающей среде микроб. В экологическом понимании он не относится к паразитам, поскольку существование вида обеспечивается сапрофитическим способом питания за счет различных субстратов. Однако у этого микроба имеется ряд агрессивных факторов, позволяющих перейти на паразитический способ питания, который чаще всего сопровождается развитием патологического процесса. Таким образом, в качестве источника инфекции мы должны учитывать как внешнюю среду, так и зараженных людей, у которых патологический процесс может либо быть, либо отсутствовать (носительство).

Для ИОХВ, этиологическим агентом которой является стафилококк, основными источниками

инфекции служат больные, внутрибольничные инфекции и медицинский персонал (носители стафилококков).

Эпидемический процесс при стафилококковых инфекциях имеет особенности, обусловленные длительным пребыванием возбудителя в человеческом организме и широкой инфицированностью людей и объектов окружающей среды. Стафилококки существуют в природе за счет непатогенного паразитизма, т.е. наиболее распространенной формой стафилококковой инфекции может быть здоровое носительство. Фактически эпидемический процесс при стафилококковой инфекции представляет собой цепь последовательных состояний временного или постоянного носительства.

Носители стафилококка дифференцируются по частоте выделения, качественной характеристике штаммов, величине микробного очага, локализации.

Эксперты ВОЗ разделили всех здоровых людей по частоте носительства на постоянных носителей (20%), постоянных "неносителей" (10%) и "перемежающихся носителей" (70%). Частота носительства стафилококков лицами, работающими в стационарах, колеблется от 12 до 90%. Исследованиями Г.Н.Чистовича установлено, что необходимо учитывать не только количественную характеристику носительства, но и качественную. Наиболее опасными источниками инфекции оказались "злостные" носители. Небольшое число таких лиц может определить эпидемическую ситуацию. Как правило, частота "злостных" носителей среди персонала больниц колеблется от 6 до 29%.

Эпидемиологическая роль различных категорий источников инфекции при ИОХВ, вызванных протейями, изучена крайне недостаточно. Длительные проспективные наблюдения в урологической и травматологической клиниках позволили оценить роль различных категорий источников протейной инфекции.

Оказалось, что основные источники инфекции – больные с нагноением раны, вызванной протейями различных серогрупп.

Что касается ИОХВ, вызванной кишечными палочками, то как экзогенная инфекция она встречается крайне редко. Длительные

эпидемиологические наблюдения (18 мес) в одной из травматологических клиник не выявили ни одного случая ИОХВ, вызванной кишечными палочками. В то же время существуют специфические отделения (например, кардиохирургия), в которых этиологическим фактором ИОХВ является *S. epidermidis*.

Места заражения и пути передачи. Эпидемиологические наблюдения в стационарах различного профиля показали, что основными местами заражения ИОХВ являются операционные, перевязочные и палаты (если в них осуществляются перевязки). Заражение в операционной более вероятно, если инкубационный период ИОХВ находится в пределах 7 дней от момента проведения операции, а в перевязочной – если период превышает 7 дней. К операционному инфицированию, возможно, относятся инфекции, которые, по данным клинической оценки, возникли глубоко в ране, что клинически выражается в поражении клетчатки.

Передача возбудителей в указанных местах риска осуществляется контактным и воздушно-капельным путем. Ведущее значение имеет контактный путь передачи. Основными факторами при реализации контактного пути передачи являются руки персонала, дренажные системы, инструменты, реанимационная аппаратура, глазные капли, различные жидкости, матрацы, каталки и др.

Эпидемиологические исследования показали, что наиболее опасным местом заражения служит гнойная перевязочная. В одном из хирургических отделений из 47 заражений 34 произошли в гнойной перевязочной. Заражение в подобной перевязочной происходит по типу ре- и суперинфекции и может быть выявлено только при проведении систематических бактериологических исследований.

Воздушно-капельная передача наблюдается значительно реже, только в тех случаях, когда осуществляются длительные операции или манипуляции на открытых ранах.

Факторы риска развития ИОХВ и меры их профилактики

Уровень, структура и динамика госпитальных ИОХВ являются следствием действия многих причин и условий. Неоднородность

изучаемых коллективов и популяций паразитов-возбудителей настолько велика, что выявление ведущих из них представляет собой трудную задачу. Многие исследователи делали и делают попытки определить важнейшие факторы риска возникновения и распространения ИОХВ.

ИОХВ имеют многофакторную этиологию, и долгие годы много неоправданных усилий тратилось на поиски единственно важной причины. В основе классификации факторов риска лежит деление по типам оперативного вмешательства и по степени контаминации операционной раны. Главную группу риска составляют больные, подвергшиеся "загрязненным" и "грязным" операциям, особенно со вскрытием толстой и тонкой кишки, и больные с наличием свободного гноя в брюшной полости до операции.

Факторы риска развития ИОХВ связаны с рядом обстоятельств:

- состоянием пациента,
- предоперационным периодом,
- операцией,
- характером послеоперационного периода.

Основные факторы, обусловленные состоянием организма:

- возраст (имеются данные о преобладании риска в раннем периоде, т.е. до 1 года, и в пожилом возрасте). Хотя исследования сотрудников нашей кафедры показали, что возраст не имеет принципиального значения;
 - пол (мужчины страдают чаще женщин);
 - исходное состояние пациента (наличие хронических заболеваний, нарушение периферической циркуляции крови, нарушение гемодинамики и др.);
 - ожирение (жировая ткань создает дополнительные технические трудности для проведения операции);
 - генетические факторы (отмечено, что у больных с местной или генерализованной инфекцией снижена частота обнаружения определенных антигенов HLA).
- Повлиять на факторы, обусловленные состоянием организма, довольно сложно. Существует набор различных лекарственных средств (ЛС), которые рекомендованы для повышения резистентности организма к инфекциям. Но убедительных исследований, обосновывающих необходимость таких мероприятий, не существу-

ет. Целесообразно использовать данные о состоянии больного при оценке его по шкале ASA.

Факторы, связанные с лечебно-диагностическим процессом:

- *длительность пребывания в стационаре перед операцией.* С увеличением количества дней пребывания в стационаре значительно возрастает риск инфицирования. Вероятно, это связано с неблагоприятным воздействием на резистентность организма пациента факторов окружающей среды стационара. Кроме того, возможно заражение пациента госпитальными штаммами, что крайне отрицательно сказывается на последующем оперативном вмешательстве;

- *время проведения операции.* Сведения противоречивы, но есть данные о неблагоприятном исходе операций, проведенных в ночное время; техника операции. Многие исследования доказывают значимость этого фактора;

- *продолжительность операции.* Длительность операции – совокупный показатель, отражающий тяжесть как основной патологии, так и травматического эффекта операции. К причинам этого явления относится увеличение числа микроорганизмов, контаминирующих рану, более интенсивное повреждение тканей, более выраженное подавление общих механизмов защиты организма, утомляемость хирургов;

- качество шовного материала. Применение плетеных нитей сопровождается большей частотой нагноений, чем мононитей. Наиболее биологически инертны лавсан, полипропилен и другие синтетики;

- *характер и количество послеоперационных процедур;*

- *качество противоэпидемического режима в перевязочной;*

- *техника и качество проведения перевязок.*

Выявление, установление приоритетных факторов в каждой конкретной эпидемиологической ситуации (в конкретном стационаре) должно проводиться с помощью эпидемиологической диагностики специалистами инфекционного контроля с учетом всех микробиологических условий стационара и характеристики контингента пациентов.

Влиять на качество проведения лечебно-диагностических мероприятий необходимо, так как это дает, как правило, хорошие ре-

зультаты. Профилактические мероприятия разумно начинать еще до операции. Конечно, эти мероприятия можно провести только при плановых оперативных вмешательствах. Больного готовят к операции: проводят требуемые обследования, при необходимости – лечение хронических заболеваний и т.п. Эти мероприятия способствуют тому, что время пребывания больного в стационаре до операции значительно уменьшается, что приводит к снижению частоты ИОХВ.

Подготовка больного к операции в отделении также содержит некоторые важные правила. Рекомендуется не удалять волосы в месте операции, если они не мешают оперативному вмешательству. В случае необходимости удаления волос эту процедуру следует выполнять непосредственно перед операцией. Рекомендуется обрабатывать кожу пациента для уменьшения риска загрязнения раны с кожи, правильно выбрав антисептическое средство.

Важное значение для профилактики ИОХВ имеет правильная техника проведения операции: уменьшение кровотечений и продолжительности операции, бережное отношение к тканям и т.д.

В послеоперационном периоде также предложено несколько важных правил, способных уменьшить риск инфекции. Большое значение имеют соблюдение противоэпидемического режима в перевязочной, щадящая, эпидемиологически безопасная техника и качество проведения процедур и манипуляций.

Основные принципы применения антибиотиков для профилактики ИОХВ

Несмотря на возможность значительно снизить риск возникновения ИОХВ даже эндогенного происхождения за счет мероприятий, описанных в предыдущем разделе, определенная бактериальная контаминация области хирургического вмешательства как извне, так и за счет собственной флоры пациента всегда неизбежна.

Попадание бактерий в органы и ткани, не вполне подготовленные в процессе эволюции к эффективному отражению микробной атаки (зависит от инвазивности операции), в условиях неизбежного снижения местного иммунитета (агрессивность операции), опре-

Таблица 2. Операции и вероятные возбудители ИОХВ

Операции	Вероятные возбудители*
Внедрение всех трансплантатов	<i>Staphylococcus aureus</i> ; коагулазонегативные стафилококки
Кардиохирургия	<i>Staphylococcus aureus</i> ; коагулазонегативные стафилококки
Нейрохирургия	<i>Staphylococcus aureus</i> ; коагулазонегативные стафилококки
Офтальмологические операции (ограниченные данные; однако антибиотикопрофилактика часто применяется при таких операциях, как резекция переднего сегмента, витрэктомия)	<i>Staphylococcus aureus</i> ; коагулазонегативные стафилококки; стрептококки; грамотрицательные бактерии
Ортопедия (протезирование суставов; закрытые переломы/применение гвоздей, костных пластин, других внутренних фиксирующих устройств)	<i>Staphylococcus aureus</i> ; коагулазонегативные стафилококки; грамотрицательные бактерии
Некардиохирургические торакальные операции (лобэктомия, пневмонэктомия, другие некардиохирургические операции в области средостения; торакостомия с закрытым дренажем)	<i>Staphylococcus aureus</i> ; коагулазонегативные стафилококки; <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; грамотрицательные бактерии
Сосудистая хирургия	<i>Staphylococcus aureus</i> ; коагулазонегативные стафилококки
Аппендэктомия	Грамотрицательные бактерии, анаэробы
На желчевыводящих путях	Грамотрицательные бактерии, анаэробы
Колоректальные операции	Грамотрицательные бактерии, анаэробы
Гастродуоденальные	Грамотрицательные бактерии, стрептококки; анаэробы ротоглотки (например, пептострептококки)
Голова и шея (большие операции с разрезом через слизистую оболочку ротоглотки)	<i>Staphylococcus aureus</i> ; стрептококки; анаэробы ротоглотки (например, пептострептококки)
Акушерские и гинекологические	Грамотрицательные бактерии, энтерококки; стрептококки группы В; анаэробы
Урологические (антибиотикопрофилактика может быть не нужна, если моча стерильна)	Грамотрицательные бактерии
На молочной железе	<i>Staphylococcus aureus</i> ; коагулазонегативные стафилококки

*Вероятные возбудители как эндогенного, так и экзогенного происхождения; стафилококки, ассоциированные с ИОХВ после всех типов операций.

деляет необходимость снижения их численности до такого количества, с которым могут справиться защитные силы организма. Для этой цели с успехом могут применяться антибиотики, и в настоящее время профилактическое назначение антибиотиков (так называемая периоперационная антибиотикопрофилактика – ПАП) является одним из наиболее эффективных мероприятий (но никогда не единственным!) по предупреждению ИОХВ.

К задачам, которые решаются при назначении антибиотиков хирургическим пациентам, относятся не только снижение частоты возникновения ИОХВ, но и выбор такой стратегии и тактики применения антибиотиков, которые основаны на доказательствах их эффективности, снижении неблагоприятного воздействия на нормальную микрофлору пациентов и минимизации других побочных эффектов.

Разработка стратегии ПАП должна учитывать как пользу, так и возможный риск, связанный с профилактическим применением антибиотиков. Для этого следует исходить прежде всего из оценок риска возникновения ИОХВ у пациента, тяжести возможных последствий возникновения ИОХВ, эффективности применения ПАП при данной операции, возмож-

ных неблагоприятных последствий применения антибиотиков (увеличение стоимости лечения, формирование резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов, возникновение неблагоприятных исходов у пациентов, например ассоциированный с применением антибиотиков колит и т.д.

К сожалению, очень часто, особенно в отечественной литературе, обсуждение ПАП сводится к решению проблемы выбора конкретных ЛС для профилактического применения. Однако этот вопрос, хотя и, безусловно, важный, далеко не единственный. Главные вопросы, на которые необходимо ответить при разработке протокола ПАП, включают также определение показаний (операций), при которых целесообразна ПАП, доз(ы) антибиотика, выбора оптимального времени назначения и отмены лекарственного средства, способа и кратности введения.

Операции, при которых показана ПАП

ПАП целесообразно применять прежде всего для тех операций, при которых высок риск инфекционных осложнений и эффективность ПАП подкрепляется достаточными эпидемиологическими доказательствами. Однако сле-

дует иметь в виду и те операции, при которых инфекционные осложнения (пусть даже редкие) имеют серьезную медицинскую и экономическую значимость. Если исходить из классификации операций по степени чистоты раны, то ПАП может быть показана при чистых, условно-чистых и загрязненных операциях. При "грязных" операциях назначение антибиотиков также показано, хотя в этом контексте назначение противомикробных ЛС не называется профилактикой и производится по формуле ПАП + терапия.

ПАП, безусловно, показана при колоректальных операциях; протезировании тазобедренного и коленного суставов. ПАП рекомендуется также при операциях на открытом сердце, включая аортокоронарное шунтирование и имплантацию искусственных клапанов сердца; резекции легкого; условно-чистых и загрязненных операциях на голове и шее; краниотомии; кесаревом сечении; операциях по поводу закрытых переломов, переломов бедра; спинальной хирургии; трансректальной биопсии простаты; ампутиации нижних конечностей; сосудистых операциях (абдоминальных и на нижних конечностях).

ПАП, как правило, показана для всех пациентов при аппендэкто-

Таблица 3. Эффективность ПАП, по данным опубликованных метаанализов: ЧБНЛ (NNT)

Операция	Исход	Количество клинических испытаний, на которых основаны данные	"Контрольная" частота инфекции, %	Отношение преобладаний (OR)	95% доверительный интервал	ЧБНЛ (NNT)
Операции на желчевыводящих путях (не лапароскопия)	ИОХВ	42	4	0,30	0,23–0,38	10
Кесарево сечение	ИОХВ	42	10	0,35	0,28–0,44	17
Кардиохирургия	ИОХВ	3	9	0,20	0,10–0,49	14
Закрытые переломы	Глубокая ИОХВ	6	3	0,42	0,26–0,68	58
Колоректальные операции	Инфекция	26	39	0,37	0,30–0,45	5
	Смертность	17	10	0,38	0,25–0,58	17
Краниотомия	ИОХВ	8	9	0,18	0,11–0,30	14
Гистерэктомия (абдоминальная)	ИОХВ	25	21	0,37	0,31–0,45	8

мии; операциях (открытых) на желчевыводящих путях; операциях на молочной железе; любых условно-чистых операциях на желудочно-кишечном тракте; эндоскопической гастростомии; желудке и двенадцатиперстной кишке; пищеводе; тонком кишечнике, грыжесечении при ущемленной грыже; гистерэктомии; медицинском аборте; операциях по поводу катаракты; ортопедических операциях с установкой имплантатов; трансуретральной резекции простаты. Однако при разработке протокола ПАП следует учитывать степень риска возникновения ИОХВ после данной операции в конкретном стационаре.

ПАП не рекомендуется при чистых операциях на ухе; чистых операциях на голове и шее; операциях на носу и носовых пазухах; тонзиллэктомии; грыжесечении без ущемления; лапароскопической холецистэктомии; ортопедических операциях без установки имплантатов; трансуретральной резекции опухолей мочевого пузыря.

Выбор антибиотиков для ПАП

Хотя теоретически возбудителями ИОХВ могут стать многие микроорганизмы, на практике их вызывают ограниченный набор возбудителей, отражающий в большой степени состав микрофлоры места хирургического вмешательства (табл. 2).

При выборе антибиотиков следует отдавать предпочтение ЛС, активным в отношении ожидаемых (наиболее вероятных) при определенных операциях возбудителей ИОХВ. Следует применять простые и недорогие антибиотики, оставляя резерв для лечения возникающих ИОХВ.

Протоколы ПАП, рекомендуящие применение антибиотиков цефалоспоринового ряда, долж-

ны рекомендовать также альтернативные ЛС для пациентов с аллергией на пенициллины или цефалоспорины.

Использование ванкомицина может быть оправдано эпидемиологическими показаниями: кластер ИОХВ, вызванных резистентными к метициллину (оксациллину) стафилококками.

Выбор дозы антибиотиков для ПАП. Антибиотики для ПАП в большинстве случаев следует применять в тех же дозах, что и для лечения, однако доза должна быть достаточно высокой (ближе к верхней границе допустимой дозы).

Способ введения антибиотиков для ПАП. Наиболее эффективным является внутривенное введение антибиотиков. Другие способы (внутримышечное введение, местное применение – в рану) уступают по своей эффективности. Оральное применение антибиотиков с целью ПАП допустимо, однако эффективность этого способа в недостаточной степени подкрепляется данными рандомизированных клинических испытаний.

Время введения антибиотиков для ПАП и количество доз. Антибиотики для ПАП следует вводить до (во время) операции с учетом короткого периода полувыведения для большинства ЛС, рекомендуемых для ПАП, не ранее 2 ч до операции, в идеале – за 30–60 мин до разреза. По организационным соображениям целесообразно вводить антибиотик одновременно с началом анестезии.

Идея заключается в снижении концентрации бактерий в ране во время операции, когда из-за уменьшения резистентности (местной и общей) макроорганизма наиболее вероятен запуск инфекционного процесса.

Начало введения антибиотиков с целью профилактики задолго до операции является не только бессмысленным, но и вредным, поскольку может привести к замещению чувствительных бактерий на резистентные к данному антибиотику. Начало введения антибиотика с целью профилактики позднее чем 2–3 ч после операции уже не способно ничего изменить, если инфекционный процесс был запущен в ходе операции.

В большинстве случаев для эффективной ПАП достаточно одной дозы антибиотика. Дополнительные дозы могут быть оправданы при массивной кровопотере (более 1500 мл во время операции), в случае применения антибиотиков с коротким периодом полувыведения, при продолжительных (более 3 ч) операциях. Ни в коем случае не следует продолжать назначение антибиотиков для ПАП позднее чем через 24 ч после начала операции.

Организация ПАП. В больнице должен быть протокол ПАП, предусматривающий не только описание изложенных элементов, но и механизм обеспечения соблюдения протокола и повышения качества ПАП.

При разработке протокола ПАП следует учитывать существующие в литературе доказательства и количественные оценки эффективности тех или иных режимов ПАП, местные микробиологические данные и данные о стоимости имеющихся на рынке противомикробных ЛС.

Для количественного описания эффективности ПАП и решения вопросов экономической эффективности следует использовать показатель NNT, который постепенно начинает упоминаться и в отечественной литературе (табл. 3).

Экстраабдоминальные осложнения перитонита

В.А.Руднов, Б.З.Белоцерковский, Д.Н.Проценко, Б.Р.Гельфанд
Уральская государственная медицинская академия,
Российский государственный медицинский университет, Москва

Экстраабдоминальные осложнения перитонита Системная воспалительная реакция

Воспаление брюшины имеет адаптационно-приспособительный характер, обусловленный реакцией защитных механизмов организма на местное повреждение. При этом наблюдается мобилизация фагоцитов крови с помощью воспалительной реакции микрососудов, различных белковых систем плазмы крови, мастоцитов, а также периваскулярных мезенхимальных клеток. Прогрессирование воспаления в брюшной полости сопровождается качественно новыми изменениями:

- морфофункциональной перестройкой эндотелиоцитов 2-го типа посткапиллярных венул (ПКВ) с коагуляцией в них крови, адгезией и трансэндотелиальной миграцией из ПКВ лейкоцитов;
- активацией комплемента, вазодилатацией артериол, дегрануляцией мастоцитов;
- освобождением из "воспалительных" клеток цитокинов, активных форм кислорода, других прооксидантов и протеиназ.

Продукты тканевой деградаци, липополисахариды грамотрица-

тельных бактерий (LPS), иммунные комплексы и другие иницирующие факторы активируют, как правило, сразу несколько базисных составляющих программы воспаления. При этом выраженная активация любого звена может "включить" всю систему воспалительной реактивности в целом. Регуляторными посредниками для этой взаимообразной активации служат эйкозаноиды, биогенные амины, продукты активации систем гемостаза и комплемента, некоторые свободные радикалы и многие другие флогенные медиаторы. Особое место среди них занимает цитокиновая сеть, которая контролирует практически все процессы развития иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и "воспалительные" макрофаги, а также в той или иной степени другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты ПКВ, тромбоциты и многие типы стромальных клеток. Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов. Однако при выраженном воспалении некоторые виды цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10,

TGF- β) могут накапливаться в крови в количествах, достаточных для реализации своих длиннодистантных эффектов. При перитоните продукты лейкоцитарной активации легко достигают системной циркуляции и вызывают регистрируемый метаболический ответ организма и ряда системных параметров.

Повторные выбросы в системную циркуляцию высоких концентраций целого комплекса регуляторных молекул органической и неорганической природы создают предпосылки для активации лейкоцитов и эндотелия на дистанции от очага первичного инфекционного воспаления, приводящие в итоге к формированию органных деструктивных изменений. Отмеченные изменения определяют в настоящее время в качестве синдрома системной воспалительной реакции (CBP) – systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Гуморальные факторы CBP включают практически все известные эндогенные биологически активные субстанции: цитокины, ферменты, гормоны, продукты и регуляторы метаболизма (всего более 200 биологически активных веществ).

Таблица 1. Критерии диагностики сепсиса и септического шока

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром СБР – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется 2 следующими признаками или более: – температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$ – ЧСС ≥ 90 уд/мин – ЧД > 20 /мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.) – Лейкоциты в крови более $12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелых форм более 10%
Сепсис – синдром СБР на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и 2 признаков синдрома системного воспалительного ответа или более
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устранимой с помощью инфузионной терапии
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции (MODS)	Дисфункция по 2 системам и более
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

Клинико-лабораторные признаки СБР неспецифичны, и ее проявления характеризуются достаточно простыми диагностическими параметрами: гипер- или гипотермия тела, тахипноэ, тахикардия, изменения количества лейкоцитов в крови в виде лейкоцитоза или лейкопении.

Клинические различия между перитонитом с системными проявлениями локального воспаления и СБР без органной дисфункции достаточно условны и определяются конкретными численными значениями температурной реакции, лейкоцитов, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания (ЧД). Тем не менее выделение данного синдрома имеет практическую значимость в плане определения прогноза и определения места лечения больных. Перитонит, осложнившийся развитием СБР, должен рассматриваться как абдоминальный сепсис (табл. 1).

Так, при анализе результатов лечения больных с перитонитом установлено, что в первые сутки послеоперационного периода в группе больных, имеющих 3 из 4 симптомов СБР, госпитальная летальность составила 13,3%; 4 признаков СБР – 31,6%, а в случае развития органной дисфункции – 37,8%. По своей сути признаки системного воспаления – реакция тревоги для клинициста, требующая должного диагностического поиска, лежащего в основе своевременного и адекватного лечения.

Дисбаланс медиаторного каскада при сепсисе приводит к повреждению эндотелия и значимым нарушениям гемодинамики: увеличению сердечного выброса, снижению периферического сосудистого сопротивления, перераспределению органного крово-

тока и снижению сократительной способности миокарда. Септический шок возникает в результате избыточной вазодилатации, увеличения сосудистой проницаемости и выраженной гипотензии; прогрессируя, он ведет к гипоперфузии органов и тканей, полиорганной недостаточности (ПОН) и смерти.

Органно-системная дисфункция/недостаточность

В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, формирования отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции. Единые общепринятые критерии органно-системной дисфункции на сегодняшний день отсутствуют. Наиболее приемлемыми для повседневной клинической практики являются критерии A.Baue и соавт. (табл. 2) и SOFA.

Факторами риска возникновения органно-системной дисфункции служат пожилой возраст, тяжелая сопутствующая патология, хронический алкоголизм, индекс тяжести общего состояния APACHE-II >15 баллов и генетическая предрасположенность к быстрой генерализации системного воспаления.

Первым органом, стоящим в цепи патологических повреждений при абдоминальном сепсисе, как правило, являются легкие. При тяжелом сепсисе на фоне перитонита синдром острого легочного повреждения (СОЛП) возникает в среднем в 40–60% случаев, а его

наиболее тяжелая форма – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) диагностируется в 25–42% случаев. Функциональная несостоятельность других органов/систем в 83,7% случаев реализуется на фоне СОЛП. В этом отношении наиболее уязвимым органом являются почки: острая почечная дисфункция (ОПД) в качестве компонента ПОН наблюдается у 94,8% больных с тяжелым абдоминальным сепсисом (АС). Если олигоурия достаточно легко устраняется в течение 1–3 дней, то нарушение азотовыделительной функции почек сохраняется более длительное время.

Синдром острой печеночной дисфункции (СпечД) регистрируется у 1/3 пациентов с АС. Развитие признаков печеночной недостаточности почти всегда происходит на фоне уже существующей функциональной недостаточности других органов, чаще всего, присоединяясь к следующим комбинациям полиорганного синдрома: СОЛП + ОПД или шок + СОЛП + ОПД.

Нарушение сознания – синдром энцефалопатии (СЭ) возникает в среднем ко 2-м суткам формирования сепсиса и чаще встречается у пожилых и престарелых больных в условиях существующего синдрома ПОН. В появлении энцефалопатии существенную роль играет тяжесть функциональных органных и гомеостатических нарушений, кумулятивные эффекты артериальной гипотонии и гипоксемии. В отличие от ОРДС продолжительность возникших расстройств сознания не превышает 5–6 дней.

В самом распространенном виде последовательность становления ПОН выглядит следующим образом: СОЛП ± ШОК ОПД → Энцефалопатия → СпечД.

Таблица 2. Критерии органной дисфункции при сепсисе

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая	Систолическое артериальное давление (АД) ≤ 90 мм рт. ст. или среднее АД ≤ 70 мм рт. ст. в течение не менее 1 ч, несмотря на коррекцию гиповолемии
Мочевыделительная	Мочеотделение менее 0,5 мл/кг/ч в течение 1 ч при адекватном волевическом восполнении или повышение уровня креатинина в 2 раза от нормального значения
Дыхательная	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 250 или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ)
Печень	Увеличение содержания билирубина более 20 мкмоль/л в течение 2 дней или повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более от нормы
Свертывающая	Число тромбоцитов менее 100 000 мм ³ или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3 дней
Метаболическая дисфункция	pH ≤ 7,3
	Дефицит оснований ≥ 5,0 мЭк/л и более
	Лактат плазмы в 1,5 раз выше нормы
ЦНС	Менее 15 баллов по шкале Глазго

Главная особенность органной дисфункции при АС в отличие от других локализаций первичного очага – вовлечение большего числа систем в структуру полиорганного синдрома и его тяжесть.

При сепсисе на фоне перитонита повреждение легких развивается, как правило, параллельно с острой сердечно-сосудистой недостаточностью – шоком уже в первые сутки с момента диагностики. Факторами риска септического шока являются пожилой возраст, тяжелая сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания печени, индекс APACHE-II >17 баллов, граммотрицательная бактериемия.

Рефрактерный септический шок и ПОН – главные причины гибели больных с АС в остром периоде болезни. Увеличение числа органов, вовлеченных в процесс ПОН, повышает риск летального исхода заболевания; при этом в развитии органной дисфункции ведущую роль играет инфекционный процесс. Риск смерти повышается на 15–20% при развитии дополнительной органной дисфункции к исходно существующей. Средний уровень летальности при АС с недостаточностью по двум системам составляет 30–40%.

Нозокомиальная пневмония у больных с перитонитом

Эпидемиология

Частота развития нозокомиальной пневмонии (НП) у больных с перитонитом и АС, по данным наших многолетних наблюдений, колеблется в интервале от 35 до 50%, составляя в среднем 41%. У больных, состояние которых требует проведения длительной ИВЛ, НП развивается в 54% случаев. НП значительно увеличивает длительность и стоимость стационарного лечения, а также связана с высокой летальностью. Летальность у больных с НП на фоне АС достигает 56% и зависит от тяже-

сти основного заболевания, объема операции, возбудителя и адекватности лечебной тактики. Наибольший показатель летальности (до 70%) отмечают у больных с гнойно-септическими поражениями органов брюшной полости с присоединившейся НП на фоне ИВЛ. Согласно заключениям патологоанатомов примерно в трети случаев летальных исходов у больных с НП на фоне АС пневмония является ведущей причиной смерти, а еще у трети больных пневмония играет существенную роль в танатогенезе. Подсчет атрибутивной летальности при НП весьма затруднен. (Атрибутивная летальность при осложнении, например, пневмонии, – это разница показателей летальности в контингентах больных с пневмонией и без пневмонии, причем эти контингенты сходны по всем остальным параметрам.) По сведениям J.Fagon, J.Chastre и соавт., при НП_{ИВЛ} атрибутивная летальность может достигать 23%. По нашим данным, летальность в группе больных с АС без НП составляет 30%, а при присоединении НП – 56%. Таким образом, атрибутивная летальность в наших наблюдениях составила 26%.

Факторы риска развития НП у хирургических больных

Выделяют следующие факторы, способствующие раннему развитию НП у хирургических больных:

- Тяжесть состояния (>14 баллов по APACHE-II)
- Массивная аспирация
- Возраст старше 60 лет
- Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких
- Нарушение сознания
- Экстренная интубация
- Проведение длительной (более 72 ч) ИВЛ
- Широкое использование инвазивных диагностических и лечебных методик, повышающее риск экзогенного инфицирования
- Развитие СОЛП/ОРДС

- Неадекватность предшествующей антибактериальной терапии
- Повторная госпитализация в течение 6 мес
- Торакальные/абдоминальные операции
- Назотрахеальная и назогастральная интубация
- Положение на спине с опущенным головным концом кровати

У пациентов с АС всегда присутствует один или несколько перечисленных факторов риска развития НП. Кроме того, у этих больных наиболее выражен синдром кишечной недостаточности, предрасполагающий к транслокации патогенных микроорганизмов и их токсинов из желудочно-кишечного (ЖКТ). Следует особо отметить, что СОЛП, связанный с АС, является "благоприятной" почвой для развития НП. Все это и объясняет высокую частоту развития пневмонии у данного контингента больных. Таким образом, НП можно охарактеризовать как "ситуационную спутницу" АС.

Патогенез НП у

хирургических больных с АС

Выделяют два источника инфицирования хирургического больного – экзогенный и эндогенный (табл. 3). К экзогенным источникам инфицирования легких относят объекты внешней среды, прямо или опосредованно соприкасающиеся с дыхательными путями больного. Это воздух, ингалируемые медицинские газы, оборудование для проведения ИВЛ (эндотрахеальные и трахеостомические трубки, респираторы, дыхательные контуры, катетеры для санации трахеобронхиального дерева, бронхоскопы), а также микрофлора других пациентов и медицинского персонала. Внешние источники инфицирования удается достаточно надежно устранить в современных лечебных учреждениях, построенных и функционирующих с соблюдением всех санитарно-эпидемиологических и медицинских требований.

Таблица 3. Источники и пути инфицирования легких хирургического больного с АС

Источник	Составляющие источника	Пути инфицирования
Экзогенный	Оборудование для проведения ИВЛ Инфицированные аэрозоли и газы Другие пациенты Медицинский персонал	Прямой контакт Ингаляция Перенос через руки и перчатки медицинского персонала
Эндогенный	Ротоглотка Желудок Кишечник Абдоминальные очаги инфекции	Микроаспирация Регургитация и аспирация Транслокация Гематогенный путь Лимфогенный путь

Но даже в таких отделениях у больных развиваются нозокомальные легочные инфекционные осложнения, причем внешнее инфицирование при тщательном анализе исключается. Источником, причиной инфекции в данном случае является прорыв возбудителей из эндогенного очага. По данным D.Engelhardt и соавт., только 1/5 всех НП имеет экзогенное происхождение, а 4/5 – эндогенное.

Эндогенный источник инфицирования легких составляет микрофлора ротоглотки, ЖКТ, кожи, мочевыводящих путей, придаточных пазух носа, носоглотки, а также возбудители из альтернативных очагов инфекции, в первую очередь интраабдоминальных. Известно, что за время стационарного пребывания наблюдается изменение качественного и количественного состава микрофлоры верхних дыхательных путей от нормальной (альфа-гемолитический стрептококк, анаэробы) до потенциально патогенной госпитальной флоры. У госпитализированных пациентов контаминация ротоглотки грамотрицательными аэробами и MRSA возрастает в 10 раз по сравнению со здоровыми людьми вне стационаров. Высококонтamинированный секрет ротоглотки проникает в трахеобронхиальное дерево путем микроаспирации. Опасность

микроаспирации секрета ротоглотки увеличивается у пациентов, которым проводят ИВЛ, в силу наличия интубационной трубки, повреждающей слизистую оболочку ротоглотки и трахеи, нарушающей функцию реснитчатого эпителия и препятствующей как спонтанному откашливанию мокроты, так и акту глотания.

Большую роль в патогенезе НП играет транслокация условно-патогенных бактерий из ЖКТ. Значительное число микробов обитает в ЖКТ здорового человека – как анаэробов, так и аэробов. Они поддерживают адекватную моторную, секреторную и метаболическую функции ЖКТ. Именно анаэробная часть кишечной микрофлоры обеспечивает колонизационную резистентность и подавляет рост более потенциально патогенной аэробной бактериальной фракции. Однако под влиянием хирургического стресса, травм, нарушений гемодинамики, метаболизма и при других патологических состояниях, характерных для АС, развивается ишемия кишечной стенки и нарушается моторная, секреторная и барьерная функции кишечника. Происходит ретроградное заселение верхних отделов ЖКТ патогенными микроорганизмами, а также вследствие нарушения барьерной функции энтероцитов транслокация бактерий и их токсинов в пор-

тальный и системный кровоток. Полисистемный бактериологический анализ у больных отделений интенсивной терапии подтвердил, что динамика контаминации брюшной полости, ЖКТ, кровяного русла, а также легочной ткани зависит от морфофункциональной недостаточности кишечника.

В патогенезе НП_{ИВЛ} у больных с АС значительное место отведено интраабдоминальным очагам инфекции. Возбудители попадают в легкие из этих очагов гематогенным и лимфогенным путями. Кроме того, инфекционно-воспалительный процесс любой локализации может явиться пусковым моментом в развитии синдрома СВР и как его следствия – кишечной недостаточности с транслокацией микробов и их токсинов.

Развитие инфекционного процесса в легких можно рассматривать как результат нарушения баланса между факторами агрессии, способствующими попаданию в дыхательные пути большого количества высоковирулентных микроорганизмов, и факторами противоинфекционной защиты (табл. 4).

Этиологическая структура НП у больных с АС

- Частота микстинфекции составляет 40%.
- Возбудители НП_{ИВЛ} у хирургических больных являются пред-

Таблица 4. Факторы, способствующие развитию инфекционного процесса в легких, и факторы противоинфекционной защиты

Факторы агрессии	Факторы противоинфекционной защиты дыхательных путей
<ol style="list-style-type: none"> 1. Колонизация различных экотопов организма пациента потенциально патогенными полирезистентными микроорганизмами 2. Повышение аффинитета слизистой ротоглотки и дыхательных путей к патогенным микроорганизмам, гиперсекреция слизи 3. Проведение ИВЛ и наличие интубационной трубки: <ul style="list-style-type: none"> – скопление высококонтamинированного секрета над раздутой манжетой эндотрахеальной трубки – образование слоя биопленки, содержащего большое количество микроорганизмов, на внутренней поверхности эндотрахеальной трубки – "выключение" защитных кашлевого и глотательного рефлексов – травма дыхательных путей при аспирации их секрета пластиковыми катетерами – дополнительные входные ворота для инфекции – возможность инфицирования дыхательных путей при неадекватной дезинфекции приспособлений для проведения ИВЛ многократного использования – при проведении длительной ИВЛ возможно формирование трахеопищеводного свища 4. Ингаляция инфицированных аэрозолей или газов 5. Опосредованный перенос микроорганизмов от других пациентов 6. Соприкосновение с дыхательными путями пациента контаминированных рук и перчаток медицинского персонала 7. ОРДС (СОЛП) – нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений, раннее экспираторное закрытие дыхательных путей, ателектазирование, отек легких со скоплением белкового экссудата в альвеолах 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Механическое очищение дыхательных путей (кашлевой и глотательный рефлекс, мукоцилиарный клиренс) 2. Защитный слой фибронектина на слизистой, оболочке, препятствующий адгезии микроорганизмов 3. Система сурфактанта, поддерживающая альвеолы в раскрытом состоянии 4. Активность альвеолярных макрофагов 5. Система клеточного и гуморального иммунитета

ставителями полирезистентной эндогенной флоры.

- Отсутствуют четкие этиологические различия "ранней" и "поздней" НП_{ИВЛ} у хирургических больных.

- В ряде случаев возбудителями НП_{ИВЛ} могут быть анаэробы и грибы.

- Видовой состав типичных возбудителей и их антибиотикорезистентность неодинаковы в различных стационарах, что определяет необходимость микробиологического мониторинга в каждом лечебном учреждении (табл. 5, 6).

Диагностика НП у больных с перитонитом

Своевременно поставить диагноз пневмонии у больного с гнойно-деструктивным заболеванием органов брюшной полости очень

непросто. Симптомы СВР у этих пациентов могут быть связаны с основной хирургической патологией. Физикальные данные, характерные для пневмонии (ослабление дыхания над зоной поражения, влажные хрипы), у больных с АС, нуждающихся в ИВЛ, могут объясняться целым рядом неинфекционных причин. Вместе с тем ранняя диагностика легочных инфекционных осложнений позволяет вовремя модифицировать режим проводимой антибактериальной терапии с учетом вероятного этиологического спектра НП. Доказано, что адекватность эмпирической терапии НП является независимым фактором, повышающим выживаемость больных.

Для объективизации оценки

клинических, лабораторных и рентгенологических данных у больных с подозрением на НП может быть использована шкала диагностики и оценки тяжести пневмонии – шкала ДОП (табл. 7).

Диагноз НП_{ИВЛ} считается достоверным при оценке по шкале ДОП ≥ 6 баллов при наличии изменений на рентгенограмме.

Чувствительность шкалы составляет 92%, а специфичность – 88%. Оценка 6–7 баллов соответствует умеренной тяжести заболевания, 8–9 – тяжелой пневмонии, а 10 баллов и более – крайне тяжелой НП_{ИВЛ}. Доказана диагностическая ценность шкалы ДОП. Ее использование целесообразно для динамического наблюдения за больными, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

У больных с оценкой по шкале ДОП 6 баллов и более следует незамедлительно начинать эмпирическое лечение НП_{ИВЛ} (табл. 8), предварительно получив материал для микробиологического исследования.

Среди больных с подозрением на НП можно выделить три диагностические группы:

I группа – диагноз пневмонии достоверен при наличии клинических, рентгенологических и микробиологических критериев. Как показывает клинический опыт, полный комплекс диагностических признаков можно выявить у 31% больных.

II группа – вероятный диагноз пневмонии – при наличии лишь клинических и лабораторных или клинических и рентгенологических, или лабораторных и рентгенологических критериев. Такой "диагностический набор" можно выявить у 47% больных.

III группа – сомнительный диагноз пневмонии – выявляются только клинические или только лабораторные, или только рентгенологические признаки пневмонии. Эта диагностическая группа составляет 22% среди всех больных с подозрением на НП.

Антимикробная терапия пневмонии обязательна больным I и II диагностических групп. При сомнительном диагнозе НП целесообразно дальнейшее динамическое наблюдение.

Особенности микробиологической диагностики НП

Следует отметить, что получение материала для микробиологического исследования необходимо

Таблица 5. Структура возбудителей НП_{ИВЛ}

Возбудитель	Частота выделения, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	17,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9,6
Другие стафилококки	12,3
<i>Streptococcus spp.</i>	8,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39,7
<i>Pseudomonas (Burkholderia) cepacia</i>	6,9
<i>Acinetobacter spp.</i>	11,5
<i>Proteus spp.</i>	15,1
<i>Enterobacter spp.</i>	15,1
<i>Citrobacter freundii</i>	12,3
<i>Klebsiella spp.</i>	5,5
<i>Escherichia coli</i>	4,1
Грибы	5,5

Таблица 6. Видовой состав выделенных микробных ассоциаций

<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Enterobacter spp.</i>
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i> + <i>E. coli</i>

Таблица 7. Шкала ДОП

Показатель	Значения	Баллы
Температура тела, °C	36,0–37,9	0
	38,0–39,0	1
	<36,0 или >39,0	2
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	4,0–10,9	0
	11,0–17,0, или	1
	>10 палочкоядерных форм	
Бронхиальная секреция	>17,0 или присутствие	
	любого количества юных форм	2
	+/-	0
	+	1
Респираторный индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	++	2
	>300	0
	300–226	1
	225–151	2
	<150	3
Инфильтраты легких (рентгенография)	Отсутствие	0
	Локальные, отграниченные	1
	Сливные, двусторонние, с абсцедированием	2

производить до начала или смены антибактериальной терапии (табл. 9).

Бронхоскопические ("инвазивные") методы требуют применения специального оборудования, привлечения дополнительного персонала и обладают низкой воспроизводимостью. "Инвазивная" диагностика НП не приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения. Поэтому в повседневной клинической практике предпочтение следует отдавать недорогому, воспроизводимым, технически более простым небронхоскопическим методам получения материала для микробиологического исследования, обладающим достаточной чувствительностью и специфичностью.

Особенности НП у больных с АС

Многофакторное и полимикробное инфицирование.

Раннее развитие (в первые 3–5 сут послеоперационного периода – 60–70% всех НП).

Высокая антибиотикорезистентность возбудителей.

Развитие НП на фоне проводимой по поводу основного заболевания антибактериальной тера-

пии, что диктует необходимость смены режима антимикробного лечения.

Комплекс мониторинга и динамического обследования больных с тяжелой пневмонией

Термометрия

Газовый состав и КОС крови

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

АД, ЦВД

APACHE (SAPS)

SOFA (MODS)

CPIS/шкала ДОП

Микробиологические исследования

Клинико-лабораторные исследования крови, мочи (коагулограмма!)

Рентгенологический контроль

Бронхоскопия

Катетеризация легочной артерии (катетер Swan-Ganz) – по особым показаниям

Стратегические задачи лечения НП у больных с АС

I. Полноценная и своевременная хирургическая санация интраабдоминального очага.

II. Адекватная антибактериальная терапия.

III. Поддержание функции органов и систем.

Программа интенсивной

терапии НП у больных с АС

I. Антимикробная терапия.

II. Оптимизация транспорта кислорода – $\text{DO}_2 > 600 \text{ мл/мин/м}^2$:

- респираторная терапия,
- поддержание адекватной гемодинамики.

III. Метаболическая поддержка.

IV. Активированный протеин С.

V. Кортикостероиды.

VI. Профилактика тромбоза глубоких вен.

VII. Иммунозаместительная терапия.

VIII. Мероприятия по общему уходу.

Литература

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee Chest 1992; 101: 1644–55.

2. Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис при перитоните: клиническая характеристика и эффективность антибактериальной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.

3. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных. М., 2000.

4. Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония у больных с сочетанной травмой. Дис. ... канд. мед. наук. 2001

5. Сепсис в начале XXI века. Практическое руководство. РАСХИ. М., 2004.

Таблица 9. Чувствительность и специфичность количественных методов диагностики НП

Методика	Диагностическое значение, КОЕ/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
Сбор мокроты,			
эндотрахеальная аспирация	$10^5 - 10^6$	67–91	59–92
"Защищенная" браш-биопсия	$> 10^3$	64–100	60–95
Бронхиальный ловаж	$\geq 10^4$	72–100	69–100
"Защищенный" бронхиальный ловаж	$> 10^4$	82–92	83–97
"Защищенный слепой" катетер	$\geq 10^4$	Около 100	82,2

Таблица 8. Схемы эмпирической антибактериальной терапии НП

Клиническая ситуация	Режим антибактериальной терапии
НП у больных хирургического отделения	Цефалоспорины II поколения (цефуроксим) Цефалоспорины III поколения, не обладающие антипсевдомонадной активностью (цефтриаксон, цефотаксим) Фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин) Амоксициллин/клавуланат
НП у больных ОРИТ без ИВЛ	Цефалоспорины III поколения, обладающие антипсевдомонадной активностью (цефтазидим, цефоперазон) Цефалоспорины IV поколения Фторхинолоны Амоксициллин/клавуланат Цефоперазон/сульбактам
НПивл без СПОН (APACHE-II < 15)*	Цефалоспорины III поколения, обладающие антипсевдомонадной активностью (цефтазидим, цефоперазон) + амикацин Цефалоспорины IV поколения (цефепим) Цефоперазон/сульбактам Фторхинолоны
НП _{ивл} + СПОН (APACHE-II > 15)*	Имипенем/циластатин Меропенем Цефалоспорины IV поколения ± амикацин

*При высокой частоте выделения MRSA целесообразно добавление в схему терапии ванкомицина, линезолида.

Проблемные госпитальные микроорганизмы. *Acinetobacter spp.* – возбудитель или свидетель?

Б.З.Белоцерковский, Е.Б.Гельфанд, Т.В.Попов, В.И.Карабак, В.Г.Краснов
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ, Москва

Введение. Распространенность инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*

В последние годы отмечен отчетливый рост частоты нозокомиальных инфекций, вызванных микроорганизмами рода *Acinetobacter*. Первые случаи инфекций, вызванных этими возбудителями, наблюдали на рубеже 70–80-х годов, однако публикации, в которых авторы сообщают о значительной частоте выделения *Acinetobacter spp.* при госпитальных инфекциях, появились лишь в 90-х (Е.Бергогн-Березин). Согласно информационному письму "Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделении интенсивной терапии" (ОИТ) 1997 г. частота выделения *Acinetobacter spp.* у госпитальных пациентов 9 городов России составила в среднем 7,7% (от 0 до 27% в различных ОИТ). Частота нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, неодинакова, по данным различных авторов. J.Y.Fagon приводит цифру 9,5%, J.Rello – 3,5% (J.Rello, E.Quintana, V.Ausina), F.Alvares-Lerma – 9,9%, в то время как A.Torres сообщает о частоте выделения *Acinetobacter* при нозокомиальных инфекциях, равной 39,1%, а K.Prashanth – 41,8%.

"Пестроту" данных об этиологической роли *Acinetobacter spp.* при нозокомиальных инфекциях не только внутри страны или города, но и между различными отделениями одного стационара наблюдали J.Rello (Chest), а также Palomar и F.Alvares-Lerma. По данным В.И.Карабака (2000 г.), микроорганизмы рода *Acinetobacter* в ОИТ больницы им. С.П.Боткина (Москва) выделяли при инфекциях области хирургического вмешательства в 14% случаев, при инфекциях дыхательных путей – в 13,7% и при инфекциях мочевыводящих

путей – в 6,5% случаев. Примечательно, что инфекции, вызванные *Acinetobacter spp.*, чаще наблюдают в Европе, чем в Северной Америке (Ю.Б.Белоусов). По сообщениям NNIS, доля *Acinetobacter spp.* в микробной структуре нозокомиальной инфекции в США не превышает 4% (Е.Бергогн-Березин Current guidelines; M.Richards, J.Edwards, D.Culver и соавт.).

Инфекции, вызванные штаммами *Acinetobacter spp.*, наиболее распространены в ОИТ в связи с концентрацией в них наиболее тяжелых больных, имеющих множество сопутствующих заболеваний, глубокие расстройства гемостаза и низкий антиинфекционный потенциал. Преимущественно развиваются пневмонии, особенно на фоне длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и мощной антибактериальной терапии, реже – первичные бактериемии, менингиты, эндокардиты, абсцессы мозга и легких, эмпиемы плевры, медиастениты, инфекции мочевыводящих путей и перитониты на фоне перитонеального диализа.

Возрастание роли *Acinetobacter spp.*, обладающих исходно высоким уровнем антибиотикорезистентности, в этиологии нозокомиальных инфекций в России было отмечено на IV Всесармейской Международной конференции "Интенсивная терапия и профилактика хирургических инфекций", проходившей в Москве 23–24 сентября 2004 г. (С.В.Сидоренко, Р.С.Козлов).

На 45-й Междисциплинарной конференции по антимикробным препаратам и химиотерапии (ИСААС) в декабре 2005 г. с докладами, посвященными инфекциям, вызванным микроорганизмами рода *Acinetobacter*, выступили Г.Сейферт (Германия) и Е.Кармели (Израиль). Особое внимание было уделено высокой антибиотико-

резистентности этих микроорганизмов, поскольку встречаются штаммы, нечувствительные ко всем антимикробным препаратам, за исключением колистина (полимиксин Е).

В последнее десятилетие *Acinetobacter spp.* стал ведущей причиной пневмонии на фоне ИВЛ и бактериемии в Израиле. Еще 7–8 лет назад в Израиле не было случаев инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, а сейчас только в Медицинском центре Тель-Авива ежегодно возникают около 500 случаев, 50 из которых заканчиваются летальным исходом. Установлено, что вспышки данной инфекции в Израиле возникают в основном после взрывов смертников, когда реализация полного комплекса мероприятий по инфекционному контролю оказывается трудновыполнимой. Е.Кармели в своем докладе отметил, что инфекции, вызванные полирезистентными штаммами *A. baumannii*, сопровождаются менее благоприятным исходом в отличие от инфекций, вызванных более чувствительными к антибиотикам микроорганизмами.

Примечательно, что инфекциям, вызванным *Acinetobacter spp.*, уделяют внимание не только специальные, но и немедицинские издания. Так, в декабре 2003 г. один из номеров итальянской газеты "La Repubblica" вышел с броским заголовком: "Опасная бактерия-киллер. В Турине четверо инфицированных". "Во Франции бактерия-киллер убила 18 человек. Теперь этот штамм появился и в Италии", – продолжают авторы материала. Далее в статье сообщается, что самый крупный реанимационный центр Пьемонта был закрыт на 48-часовую обработку в связи со вспышкой нозокомиальной инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii* (www.inopressa.ru).

В США обеспокоенность ростом

значения инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, обусловлена большим числом военнослужащих, инфицированных штаммами этого возбудителя в Ираке. Считают, что микроорганизм содержится в почве стран Ближнего Востока. Значительную часть заболевших составили молодые солдаты, пострадавшие в результате минно-взрывной травмы. *A. baumannii* явился причиной раневых, респираторных и ангиогенных инфекций. Никто из 280 военнослужащих не умер, однако средства массовой информации сообщают о смерти 5 крайне тяжелых гражданских пациентов, также инфицированных этим микроорганизмом, которые находились в одном отделении с ранеными ("The Iraq Inf.").

По данным Медицинского центра ВМФ США, кожное носительство *Acinetobacter baumannii* было установлено у 20% военнослужащих, раненных в Ираке, причем клинические признаки инфекции обнаружены лишь у 10% пациентов.

"Многие британские солдаты, получившие ранения в Ираке, прибывают на родину носителями *Acinetobacter baumannii*", – пишет "The Independent". Газета сообщает о вспышке внутрибольничной инфекции в одной из больниц Бирмингема, где один носитель *A. baumannii* заразил 93 пациентов, 35 из которых умерли (C.Brown).

Примечательно, что большое число инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, отмечали во время войн и стихийных бедствий и в других странах с жарким климатом – во Вьетнаме, Израиле, Турции, на Бали.

Таксономия и свойства бактерий рода *Acinetobacter*

Неферментирующие грамотрицательные бактерии являются одними из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций. Инфекции у человека могут вызывать представители родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Chryseobacterium* (И.А.Шагинян, М.Ю.Чернуха).

Микроорганизмы рода *Acinetobacter* были впервые описаны Beijerinck в 1911 г. под названием "*Micrococcus calcoaceticus*" в связи с кокковидной формой и способностью утилизировать ацетат кальция в качестве единственного

источника углеводов и энергии. В 1948 г. Schaub и Hauber описали грамотрицательные бактерии кокковидной формы, способные окислять некоторые углеводы и редуцировать нитраты, что послужило основанием для их названия "*Bacterium anitratum*". В 1954 г. для неподвижных штаммов был учрежден род *Acinetobacter*. Этот род характеризуется гетерогенностью и содержит до 18 генетических видов. Подавляющее большинство клинически значимых штаммов *Acinetobacter* принадлежит к близкородственным генотипам 2 (*A. baumannii*), 3 и 13, которые имеют высокое фенотипическое сходство и обычно рассматриваются неотделимо от генотипа 1 (*A. calcoaceticus*) в так называемом *A. calcoaceticus/A. baumannii* (Acb)-комплексе (М.Н.Зубков).

Род *Acinetobacter* объединяет грамотрицательные неподвижные коккобациллы – строгие аэробы, оксидазоотрицательные и каталазоположительные, способные к культивированию на обычных средах. Оптимальная температура роста составляет 33±35°C, они не нуждаются в факторах роста, не способны к денитрификации.

Естественной средой обитания *Acinetobacter spp.* является вода и почва, в которых их удельный вес составляет 0,001% от общего числа популяции всех гетеротрофных аэробных бактерий. Штаммы *Acinetobacter spp.* используют в составе бактериальных препаратов для борьбы с нефтяным загрязнением водоемов (В.И.Соловьев, В.А.Пушкина). Микроорганизмы рода *Acinetobacter* входят в состав микрофлоры кожи здоровых лиц (чаще колонизируют кожу паховой и подмышечной областей, а также пальцев ног, особенно у проживающих в жарком и влажном климате), желудочно-кишечного и уrogenитального трактов и относятся к малопатогенным микроорганизмам (М.И.Зубков). Кожное носительство *Acinetobacter spp.* было обнаружено у 25% здоровых лиц, причем напряженность колонизации была невысокой. У госпитализированных больных степень обсеменения кожного покрова микроорганизмами рода *Acinetobacter*, особенно во время вспышек ацинетобактерной инфекции в стационаре, значительно возрастала (Е.Бергogne-Berezin, 1996).

Можно выделить следующие особенности микроорганизмов рода *Acinetobacter*:

- высокая резистентность к различным классам антимикробных препаратов;
 - наличие межклеточной сигнальной системы "quorum sensing", обеспечивающей бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции;
 - способность к формированию биопленки, обеспечивающей повышение устойчивости к антибиотикам, дезинфектантам и факторам защиты макроорганизма.
- Отдельные признаки способствуют повышению вирулентности *Acinetobacter spp.* К ним относятся (Е.Бергogne-Berezin, 1996):
- формирование капсулы;
 - способность к адгезии на клетках эпителия за счет имеющейся фимбрии и/или капсульного полисахарида;
 - продукция ферментов, разрушающих липиды тканей;
 - потенциальная токсичность липополисахаридного компонента клеточной стенки и присутствие липида А;
 - наличие токсина, вызывающего гибель и разрушение лейкоцитов.

Патогенность *Acinetobacter spp.* проявляется лишь у наиболее тяжелых больных стационара, преимущественно у пациентов ОИТ. Факторами риска развития инфекции, вызванной *Acinetobacter spp.*, являются пребывание в ОИТ, тяжелое основное заболевание, недавняя нейрохирургическая операция и травма головы, массивная аспирация, острый респираторный дистресс-синдром, длительная ИВЛ и применение цефалоспоринов (Е.Алфрес-Лерма, R.Husni, K.Prashanth).

Развитие заболевания, вызванного эндогенным штаммом *Acinetobacter* у одного пациента, может привести к вспышке инфекции в отделении вследствие кросс-контаминации, которая заключается в передаче возбудителя от одного пациента к другому через промежуточный резервуар, которым служит медицинское оборудование, предметы ухода, перчатки и руки медицинского персонала (А.Е.Гончаров). Так осуществляется динамическое взаимодействие возбудителей, населяющих экзогенный и эндогенный резервуары.

Микроорганизмы рода *Acinetobacter* обладают высокой устойчи-

востью во внешней среде, даже на сухих поверхностях, что может объяснять длительные вспышки инфекции в стационаре (R.Husni). Возможность *Acinetobacter spp.* длительно существовать во внешней среде подтверждается наблюдением исследователей из израильского госпиталя Soroka University Medical Center в Бер-Шеве. Установлено, что 12% всех мобильных телефонов сотрудников было контаминировано *A. baumannii*. Возбудитель присутствовал не только на телефонных аппаратах, но и на руках 24% всех обследованных сотрудников госпиталя (S.Getschell-White, L.Donowitz, D.Groschel, 1989).

Acinetobacter spp. отличается устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам, что зависит от источника выделения и видовой принадлежности. Штаммы, полученные от больных, более устойчивы к антибиотикам, чем бактерии, изолированные от медицинского персонала или объектов внешней среды, а резистентность *A.baumannii* может в 10–20 раз превышать минималь-

ные подавляющие концентрации (МПК) β-лактамов антибиотиков, установленные для *A. lwoffii* (K.Bovre).

Резистентность *Acinetobacter spp.* к антибиотикам возрастает со временем. В 70-х годах XX века инфекции, вызванные этим возбудителем, успешно лечили гентамицином, миноциклином, налидиксовой кислотой, ампициллином и карбенициллином (E.Bergogne-Berezin). В настоящее время выбор препаратов, эффективных в отношении нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.*, весьма ограничен и включает меропенем, имипенем, цефоперазон/сульбактам (Г.К.Решедько, Е.Л.Рябкова) и, по сообщениям некоторых авторов, амикацин и ампициллин/сульбактам.

Собственные наблюдения

В 2002–2004 гг. в клинике факультетской хирургии лечебного факультета РГМУ на базе ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова выполнено масштабное проспективное исследование по проблеме нозокомиальной инфекции в хирургии. В ходе

работы впервые в отечественной клинической практике определена частота развития и нозологическая структура внутрибольничных инфекционных осложнений в ОИТ хирургического профиля, установлены факторы риска летального исхода у данной категории больных; определены возбудители нозокомиальных инфекционных осложнений в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля и их антибиотикочувствительность, оценена эффективность различных режимов антимикробной терапии и на основании этих данных разработана оптимальная программа лечения госпитальных инфекционных осложнений в ОРИТ.

В процессе наблюдения госпитальные инфекционные осложнения различной локализации и степени тяжести были выявлены у 150 из 1389 хирургических больных, срок пребывания которых в ОРИТ превысил 48 ч. Таким образом, частота развития внутрибольничных инфекционных осложнений у больных ОРИТ хирургического профиля составила 10,8%. У 66 (44%) пациентов имелся более чем один очаг нозокомиальной инфекции. Всего было проанализировано 244 случая внутрибольничного инфицирования.

Первое место в структуре нозокомиальных инфекционных осложнений, по нашим данным, занимает нозокомиальная пневмония (НП; 49,2%), которая в 73,3% случаев развивалась во время проведения ИВЛ. Второе место занимают интраабдоминальные инфекционные осложнения (27,9%), которые были представлены послеоперационными вторичными перитонитами, межкишечными абсцессами, различными формами гнойных осложнений панкреонекроза и др. Послеоперационные раневые осложнения встречались в 11,5% случаев всех инфекционных осложнений. Реже мы наблюдали развитие ангиогенных инфекций (5,7%) и нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей (3,7%).

Результаты нашей работы позволили определить и микробиологическую структуру нозокомиальных инфекций у хирургических больных. Всего выделено 250 штаммов возбудителей нозокомиальных инфекций. Полирезистентная грамотрицательная фло-

Таблица 1. Микробиологическая структура нозокомиальных инфекций

Возбудитель	Число выделенных штаммов	
	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	50	20,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	45	18,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36	14,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33	13,2
<i>Enterococcus spp.</i>	32	12,8
<i>Escherichia coli</i>	20	8,0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	2,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	1,6
<i>Staphylococcus maltophilia</i>	5	2,0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	1,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0,8
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	0,8
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1,2
<i>Morganella morganii</i>	1	0,4
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,4
<i>Candida spp.</i>	8	3,2
Всего...	250	100,0

Таблица 2. Видовой состав микробных ассоциаций

Ассоциации возбудителей	Частота выделения	
	абс.	%
<i>S.aureus</i> + <i>E.coli</i>	7	12,3
<i>A.baumannii</i> + <i>S.aureus</i>	6	10,5
<i>E.coli</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	5	8,8
<i>A.baumannii</i> + <i>K.pneumoniae</i>	4	7,0
<i>P.aeruginosa</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	4	7,0
<i>K.pneumoniae</i> + <i>P.aeruginosa</i>	3	5,3
<i>A.baumannii</i> + <i>P.aeruginosa</i>	3	5,3
<i>S.aureus</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	3	5,3
<i>Candida spp</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	2	3,5
<i>K.pneumoniae</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	2	3,5
<i>S.maltophilia</i> + <i>P.aeruginosa</i>	2	3,5

Таблица 3. Микробиологическая структура (в %) "ранней" и "поздней" пневмонии, связанной с проведением ИВЛ

Возбудитель	НП _{ИВЛ} , <5 сут ИВЛ (n=39)	НП _{ИВЛ} , >5 сут ИВЛ (n=39)	p
<i>S.aureus</i>	30,8	23,1	0,44
<i>A.baumannii</i>	25,6	53,8	0,01
<i>P.aeruginosa</i>	17,9	23,1	0,57
<i>K.pneumoniae</i>	23,1	15,4	0,39

ра составила 60,4% выделенных штаммов, грамположительная флора – 36,4%, грибы рода *Candida* – 3,2% случаев.

По нашим данным, в 2002–2004 гг. *Acinetobacter baumannii* занимал второе место в структуре возбудителей всех нозокомиальных инфекций (18%), уступая лишь *S. aureus* (20%). Другой представитель рода *Acinetobacter*, *A. lwoffii*, был выделен лишь у 0,8% больных с нозокомиальными инфекциями (табл. 1).

В 57 случаях нозокомиальная инфекция имела полимикробную этиологию. Частота микстинфекции составила 23,4%. В 54 (22,1%) случаях выделены ассоциации двух микроорганизмов, в 3 (1,2%) случаях – три возбудителя.

Данные о составе наиболее часто выделяемых микробных ассоциаций суммированы в табл. 2. Энтерококк оказался самым частым микроорганизмом, который встречался в ассоциации с другими микробами, – в 20 случаях из 57. Второе место поделили между собой *A. baumannii* и *S. aureus* – по 19 случаев микстинфекции из 57. Затем следовали *P. aeruginosa* (15/57) и *K. pneumoniae* (11 случаев микстинфекции из 57).

Наиболее часто (в 26,4% случаев), *Acinetobacter spp.* выделяли у больных с нозокомиальной пневмонией, затем в списке возбудителей этого осложнения следовали *P. aeruginosa*, (18,6%), *S. aureus* (16,4%), *K. pneumoniae* (16,4%) и *E. coli* (7,9%).

В задачи нашего исследования входило сравнение микробного спектра "ранней" и "поздней" НП_{ИВЛ} (табл. 3).

Как видим, *A. baumannii* достоверно чаще выделялся при НП, развившейся при проведении ИВЛ более 5 сут. Относительный риск (ОР) этиологической роли *Acinetobacter baumannii* при "поздней" пневмонии в 2 раза выше (ОР – 2,1; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,14–3,83). Таким образом, наши наблюдения подтверждают положение о том, что одним из факторов риска инфек-

ции, вызванной *Acinetobacter spp.*, является проведение длительной ИВЛ.

Нами установлено, что в микробиологической структуре нозокомиальных интраабдоминальных инфекционных осложнений (послеоперационный вторичный перитонит, межкишечные абсцессы, гнойные осложнения панкреонекроза) преобладают грамотрицательные микроорганизмы. *A. baumannii* выделяли наиболее часто (12,8% случаев), далее следовали *P. aeruginosa* (10,6%) и *E. coli* (10,6%). Грамположительная флора была представлена различными штаммами *Enterococcus spp.*, *S. aureus* и коагулазонегативными стафилококками. Таким образом, возбудителями госпитальных интраабдоминальных инфекционных осложнений являются типичные нозокомиальные патогены, в то время как при внебольничных интраабдоминальных инфекциях ведущую роль играют эшерихии, протей и бактероиды.

Мы выделили *A. baumannii* у 6,3% больных с нозокомиальными инфекциями области оперативного вмешательства. Ведущую этиологическую роль при этом виде инфекционных осложнений у хирургических больных играют энтерококки и стафилококки. *K. pneumoniae* выделяли у 12,5% больных, *P. aeruginosa* и *E. coli* – у 9,4% каждый.

Таким образом, нозологическая структура нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter*

spp., выглядела следующим образом: НП – 74%, интраабдоминальные инфекции – 21% и инфекционные осложнения хирургических вмешательств – 5%.

Следует отметить, что первый штамм *Acinetobacter spp.* был выделен у пациентов ОИТ хирургического корпуса ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова лишь в 2000 г. В этой связи значительный интерес представляют данные о динамике структуры возбудителей нозокомиальной инфекции (на примере НП) за десятилетие – с 1996 по 2006 г. (см. рисунок, табл. 4).

Результаты наших наблюдений показывают, что за последние 10 лет значительно сократилась частота выделения золотистого стафилококка и других грамположительных возбудителей. Существенно уменьшилась этиологическая роль синегнойной палочки и таких представителей семейства *Enterobacteriaceae*, как *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.* Это является следствием осуществления программы инфекционного контроля, которая включает изоляцию пациентов, инфицированных полирезистентными госпитальными возбудителями, и меры по предотвращению кросс-контаминации. Значительную роль играет также оптимизация терапии нозокомиальной инфекции, позволяющая достигнуть эрадикацию возбудителей. Вместе с тем мы стали значительно чаще встречаться с нозокомиальными инфекциями, вызванными поли-

Таблица 4. Динамика микробной структуры нозокомиальной пневмонии за период с 1996 по 2006 г.

Возбудитель	Частота выделения, %		
	1996–1999 гг.	2002–2004 гг.	2005–2006 гг.
<i>S. aureus</i>	17,8	16,4	3,5
CoNS	21,9	2,1	5,1
<i>Pseudomonas spp.</i>	46,6	18,6	24,2
<i>Acinetobacter spp.</i>	–	26,4	21,2
<i>Klebsiella spp.</i>	5,5	16,4	20,2
<i>Proteus spp.</i>	15,1	0,7	2,05
<i>Escherichia coli</i>	4,1	7,9	5,6
<i>Enterobacter spp.</i>	15,1	1,4	3,5
<i>Citrobacter spp.</i>	12,3	–	0,5

резистентными *Acinetobacter spp.* и клебсиеллами – продуцентами β-лактамаз расширенного спектра, вероятно, под действием селективного давления антибиотиков. Сходную ситуацию – неожиданное снижение частоты выделения золотистого стафилококка и значительный рост числа инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, – наблюдали в Испании в начале 90-х годов XX века (Vaquer).

Выделенные нами у больных с нозокомиальными инфекциями микроорганизмы рода *Acinetobacter* отличались высокой устойчивостью к большинству антибактериальных препаратов.

Высокую активность *in vitro* в отношении *A. baumannii* проявили лишь карбапенемы (93–100% чувствительных штаммов), цефоперазон/сульбактам (89%) и ампи-

циллин/сульбактам (62%).

К амикацину были устойчивы 77,8% штаммов *Acinetobacter spp.*, также отмечали высокий уровень резистентности к гентамицину, пиперациллину, цефтазидиму и ципрофлоксацину (100, 97,8, 93,3 и 93,3% штаммов соответственно).

Наши наблюдения в основном хорошо согласуются с данными литературы. По сообщению Г.К.Решедько и соавт. (2006 г.), наибольшей активностью в отношении нозокомиальных штаммов *A. baumannii* обладали цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем, устойчивыми к которым были лишь 2,2, 2,2 и 3,5% микроорганизмов соответственно. В табл. 5 приведены данные различных серий исследований о резистентности *Acinetobacter spp.* к антибактериальным препаратам.

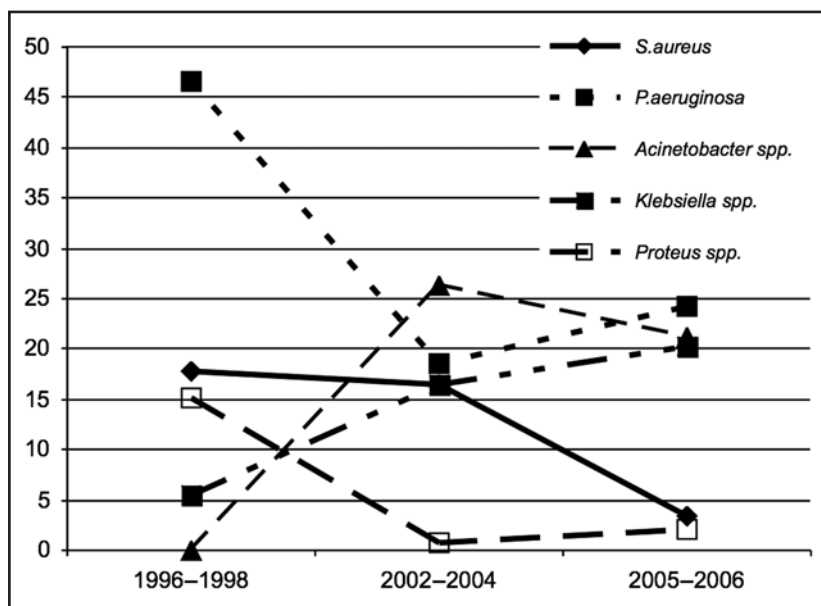


Таблица 5. Устойчивость нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* к антибиотикам

Антибиотик	Доля резистентных штаммов, %					
	ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, Москва	7-я ГКБ, Москва	Информ. письмо, 1997 г.	L.Stratchounski, 2001 г.	P.Turner	K.Lee
Ампициллин/сульбактам	37,8					40
Амоксициллин/клавуланат			73			
Пиперациллин	97,8		88	75,5		55
Пиперациллин/тазобактам			82	58,2	39	36
Тикарциллин/клавуланат	80					29
Цефуроксим			96			
Цефотаксим	87,8		88			62
Цефтриаксон		98,6	94			
Цефтазидим	93,3	87,9	78	63,7	45	57
Цефепим		78,6				49
Цефоперазон/сульбактам	11,0	5,5				19
Имипенем	6,7	3,3	0	0	16	19
Меропенем	0	0,7	-	-	14	22
Гентамицин	100	80,0	91	71,1		59
Тобрамицин	87,8				41	60
Амикацин	77,8	53,8	7	8,7		46
Ципрофлоксацин	93,3	95,1	53	31,5	53	56
Ко-тримоксазол			88			57

Мы наблюдали высокую микробиологическую и клиническую эффективность цефоперазона/сульбактама при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter spp.* По нашим данным, резистентность ацинетобактера к цефоперазону/сульбактаму не превышает 11%. С 2001 по 2006 г. мы применили этот антибиотик у 68 больных с нозокомиальными инфекциями, вызванными представителями рода *Acinetobacter*. Положительный клинический эффект (выздоровление и улучшение) наблюдали у 52 (76,5%) пациентов, а микробиологическую эрадикацию возбудителя – у 46 (67,6%) больных. Следует отметить, что высокая эффективность ингибиторзащищенных β-лактамов может быть отчасти обусловлена собственной антимикробной активностью сульбактама в отношении штаммов ацинетобактера (P.Higgins и соавт.). Сульбактам 4-кратно повышает активность цефоперазона и расширяет его спектр, а МИК устойчивых к цефоперазону штаммов *Acinetobacter* (>128 г/л) снижается до 12,5 г/л (R.Fass, W.Gregory, R.D'Amato и соавт., R.Jones, A.Barry, C.Thornsberg и соавт.). Высокая эффективность цефоперазона/сульбактама в отношении *Acinetobacter spp.* подтверждена исследованиями высокого уровня доказательности (С.В.Сидоренко, С.П.Резван, R.Jones, M.Villegas).

В литературе есть указания на достаточную активность ингибиторзащищенного аминопенициллина ампициллина/сульбактама в

отношении *Acinetobacter spp.* (R.Smolyakov). По нашим данным, чувствительность штаммов *Acinetobacter* к ампициллину/сульбактаму *in vitro* достигает 63%, что позволяет применять этот антибиотик для стартовой терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.* средней тяжести. Исключение составляют инфицированные формы панкреонекроза, поскольку аминопенициллины не способны накапливаться в достаточной бактерицидной концентрации в ткани поджелудочной железы.

Заслуживают внимания и сообщения о высокой чувствительности *Acinetobacter spp.* к колистину (полимиксин Е). Полимиксины – антибиотики, известные более 50 лет, – сейчас не применяются в клинической практике из-за их выраженной нефротоксичности и недоступны на территории России. Вероятно, было бы целесообразно вернуться к практике энтерального применения полимиксина для селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта у больных ОИТ с высоким риском развития нозокомиальной инфекции с целью снижения напряженности патологической колонизации кишечной трубки полирезистентными штаммами грамотрицательных аэробных бактерий. Возможность внутривенного применения этого препарата для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными *Acinetobacter spp.*, вновь изучается в последние годы (R.Reina). Учитывая высокую частоту кожного носительства *Acinetobacter spp.*, меры целенаправленной энтеральной антисептики следует дополнять тщательной гигиенической обработкой кожного покрова больных с применением высокоактивных моющих средств и дезинфектантов.

Подавляющее большинство выделенных нами штаммов *Acinetobacter spp.* были чувствительными к карбапенемам – резистентность к имипенему не превышала 7%, а микроорганизмы, устойчивые к меропенему, нами обнаружены не были. Однако ряд авторов сообщают о растущей резистентности возбудителей рода *Acinetobacter* к карбапенемам (M.Swartz, C.Urban, E.Go, N.Mariano и соавт.; K.Lee, J.Garnacho-Montero). По данным исследования MYSTIC (1997–2000 гг.), чувствительность *A.baumannii* к меропенему в Италии не превышала 70%, в Турции – 66%, в Вели-

кобритании – 77% (P.Turner). Фактором риска развития инфекций, вызванных карбапенем-резистентными *Acinetobacter spp.*, является широкое применение карбапенемовых антибиотиков в отделении (C.Urban, J.Garnacho-Montero). Одним из немногих антибиотиков, активных в отношении карбапенем-резистентных штаммов *Acinetobacter*, остается колистин (J.Garnacho-Montero).

Данные литературы об активности амикацина в отношении *Acinetobacter spp.* противоречивы (см. табл. 5). Работы, выполненные в последние годы, в том числе и наши наблюдения, свидетельствуют о том, что амикацин не может быть отнесен к числу надежных препаратов для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами рода *Acinetobacter* (H.Seifert, M.Marques, M.Villegas). Устойчивость изолятов *Acinetobacter* к аминогликозидам, прогрессирующая с конца 1970-х годов, обусловлена всеми тремя известными группами аминогликозид-модифицирующих ферментов: аминоацетилтрансферазами, аденилтрансферазами и фосфорилазами, которые контролируются генами, локализованными на плазмидах и транспозонах. Географическое распространение ферментов варьирует и имеет отличия в разных странах и континентах. Некоторые штаммы располагают несколькими различными генами резистентности (M.Pickett). Кроме того, резистентность микроорганизмов рода *Acinetobacter* к аминогликозидам может быть обусловлена снижением проницаемости наружной клеточной мембраны (Г.К.Решедько).

Выводы

1. В последние десятилетия значительно возросла частота нозокомиальных инфекций, вызванных микроорганизмами рода *Acinetobacter*.

2. *Acinetobacter spp.* входят в состав эндогенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и кожи здоровых лиц. Напряженность колонизации микроорганизмами рода *Acinetobacter* различных экотопов у госпитализированных пациентов значительно возрастает.

3. Природными резервуарами *Acinetobacter spp.* могут служить вода и почва. *Acinetobacter spp.* обладают уникальной способно-

стью персистировать во внешней среде, даже в отсутствии влаги.

4. Факторами риска развития инфекции, вызванной *Acinetobacter spp.*, являются пребывание в ОИТ, тяжелое основное заболевание, недавняя нейрохирургическая операция и травма головы, массивная аспирация, острый респираторный дистресс-синдром, длительная ИВЛ и применение цефалоспоринов.

5. Развитие нозокомиальной инфекции, вызванной *Acinetobacter spp.*, возможно вследствие инфицирования из экзогенного источника, а также в результате прорыва возбудителя из эндогенного резервуара.

6. Механизмом, поддерживающим длительные вспышки нозокомиальной инфекции, вызванной *Acinetobacter spp.*, является перенос возбудителя от пациента к пациенту через руки и перчатки медицинского персонала, а также через контаминированные предметы ухода.

7. *Acinetobacter spp.* вызывают нозокомиальные инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, интраабдоминальной и ангиогенной инфекции, вторичных менингитов, а при НП на фоне ИВЛ играют роль ведущего патогена.

8. Нозокомиальные штаммы *Acinetobacter spp.* характеризуются высокой резистентностью к антибиотикам. Достаточной клинической и микробиологической эффективностью обладают лишь имипенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам и в некоторых стационарах – ампициллин/сульбактам. Эти препараты обязательно должны быть включены в фармакологический формуляр стационара.

9. В профилактике госпитальных инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, ведущую роль играют неукоснительное соблюдение правил антисептической гигиены рук персонала, изоляция пациентов с подтвержденной инфекцией, адекватная дезинфекция и стерилизация оборудования и предметов ухода, а также селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта у пациентов группы высокого риска развития нозокомиальных инфекций. При вспышке, вызванной высокорезистентными штаммами *Acinetobacter spp.*, может потребоваться закрытие отделения с его полной обработкой.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Уикалова Е.А. Нозокомиальные инфекции и принципы их лечения. Фарматека. 2001; 12(53).
2. Гончаров А.Е. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом и реанимационном отделении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2005.
3. Зубков М.Н. Неферментирующие бактерии: *Acinetobacter* spp.: таксономия и классификация, характеристика, клиническое значение, идентификация, антибиотикорезистентность. Инфекции и антимикроб. тер. 2003; 5(2).
4. Карабак В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделений реанимации и интенсивной терапии) Антибиотики и химиотер. 2000; (3): 20–3.
5. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2005.
6. Решедько Г.К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2001; 3(2): 111–25.
7. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в России: проблемы антибиотикорезистентности. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2006; 8(3): 243–59.
8. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., группа РОСНЕТ. Резистентность штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных у пациентов с нозокомиальными инфекциями нижних дыхательных путей в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. Тезисы XIII Российского национального конгресса "Человек и лекарство", 3–7 апреля 2006 г. М., с. 445.
9. Сидоренко С.В., Резван С.П. и др. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. Антибиотики и химиотер. 2005; 50(2–3): 33–41.
10. Соловьев В.И., Пушкина В.А., Кожанова Г.А., Гудзенко Т.В. Медицинские аспекты и санитарно-гигиеническая оценка бактериальных препаратов, применяемых для борьбы с нефтяным загрязнением водоемов. Вода и здоровье – 2001. Сборник научных статей. Одесса, ОЦНТЭИ, 2001; с. 195–200.
11. Страчунский Л.С., Галкин Д.В., Козлов Р.С., исследовательская группа ИРИС.
12. Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования "ИРИС". Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2003; 4(5): 318–28.
13. Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Решедько Г.К. и др. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Информационное письмо ЦНИИ эпидемиологии. М, 1997.
14. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005; 7(3): 271–85.
15. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Josu J et al. Infections caused by *Acinetobacter* spp. in critically ill ICU patients.
16. Bergogne-Berezin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. Drugs 1999; 58: 51–67.
17. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical and Epidemiological Features. Clin Microbiol Rev 1996; 9(2): 148–65.
18. Bouve K. Bergey's manual of systematic bacteriology/Eds. NRKrieg, JG.Holt. Baltimore: Willam & Willcins Co, 1984; 9th ed.V.1: p. 296–303.
19. Brown C. Superbug brought back by Iraq war casualties. The Independent. 08.11.2006.
20. Fagon JY, Chastre J, Domart Y et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am Rev Respir Dis 1989; 139:877–84.
21. Fass RJ, Gregory WW, D'Amato RF et al. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2256–9.
22. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandes-Hinojosa E et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. Int Care Med 2005; 31: 649–55.
23. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003; 36: 1111–8.
24. Getschell-White SI, Donowitz LG, Groschel DHM. The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. Infect Control Hosp Epidemiol 1989; 10: 402–6.
25. Greenberg RN, Baker M, Meade DW et al. In vitro antimicrobial studies with the combination of cefoperazone and sulbactam. J Antimicrob Chemother 1993; 32: 912–3.
26. Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefank D, Seifert H. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1586–92.
27. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest 1999; 115: 1378–82.
28. Jones RN, Barry AL, Thomsberry C et al. Am J Clin Pathol 1985; 84: 496–504.
29. Lee K, Lim CH, Cho JH et al. High Prevalence of Cefazidime-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and Increase of Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in Korea: a KONSAR Program in 2004. Yonsei Med J 2006; 47(5): 634–5.
30. Jones RN, Salazar JC, Pfaller MA, Doern GV. Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum beta-lactams in Colombia using the E-test method. The Colombian Antimicrobial Resistance Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 29: 265–72.
31. Marques MB, Brookings ES, Moser SA et al. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 881–5.
32. Palomar M, Alvarez-Lerma F, De la Cal MA et al. ICU-acquired infections in Spain: predominant pathogens [abstract]. Intensive Care Med 1996; 22(suppl 3): S325.
33. Pickett MJ, Hollis DG, Bottone E. Manual of Clinical Microbiology. 5th ed, ed. in chief A.Ballows. Washington: Am Soc Microbiol 1991; p. 410–28.
34. Prasanth K, Badrinath S. Nosocomial infections due to *Acinetobacter* species: Clinical findings, risk and prognostic factors. Indian J Med Microbiol. 2006; 24: 39–44. Enferm Infect Microbiol Clin 2005; 23: 533–9.
35. Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2005 Dec 16–19; Washington DC. <http://www.icaac.org/>.
36. Reina R, Estenssoro E, Saenz G et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. Int Care Med 2005; 31: 1058–65.
37. Rello J. *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. Customization is the key. Chest 1999; 115(5): 1227–9.
38. Rello J, Quintana E, Ausina V et al. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest 1991; 100: 439–44.
39. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States: National Nosocomial Infection Surveillance System. Crit Care Med 1999; 27:887–92.
40. Seifert H, Baginsky R, Schulze A, Pulverer G. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species. Antimicrob. Agents Chemother. 1993; 37: 750–3.
41. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. J Hosp Infect 2003; 54: 328.
42. Stratchounski L, Reshedko Y, Stetsiouk O et al. Results of Russian Country-wide Surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial Gram-negative bacteria (ngnb) from 28 intensive care units (ICUs). In: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16–19, Chicago, USA. P. 113. Abstract: 67.
43. Suartz MN. Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:2420–7.
44. The Iraq Infection and Military Chases Mystery Infection (08.02.05). www.iraqwar.mirror-world.ru/article/58778.
45. Torres A, Aznar R, Gatell JM et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 523–8.
46. Turner PJ, Greenhalgh JM, the MYSTIC Study Group. The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997–2000. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 563–7.
47. Suartz MN. Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:2420–7.
48. Vaque J, Rosello J, Trilla A et al. Nosocomial infections in Spain: results of five nationwide serial prevalence surveys (EPINE project, 1990 to 1994): nosocomial infections prevalence study in Spain. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 293.
49. www.inopressa.ru/details.htm?id=16210.
50. Villegas MV. Clinical Response in Patients with Nosocomial Infections Caused by Multiply-Resistant *Acinetobacter baumannii*, Treated with Cefoperazone/Sulbactam. In: 42nd Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. 2004; Abstract 227.

Стандартные операционные процедуры*: микробиологическая диагностика госпитальных инфекций

Я.Б.Бейкин, В.А.Руднов, В.П.Шилова, С.М.Розанова

Кафедра реаниматологии и анестезиологии Уральской государственной медицинской академии, ГУЗ

Стандартные операционные процедуры (СОП) по микробиологической диагностике госпитальных инфекций разработаны на основе существующих зарубежных рекомендаций, а также с учетом практического опыта работы. СОП описывают этапы микробиологического анализа, знание которых необходимо врачам клинической практики: выбор клинического материала, правила взятия и доставки проб, интерпретация результатов.

Данный документ предназначен для микробиологов, врачей-реаниматологов, хирургов, клинических эпидемиологов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Екатеринбурга.

Введение

Инфекции, связанные с пребыванием пациентов в стационаре, отмечаются во всем мире. Так, ежегодно в США регистрируют 2 млн случаев госпитальных инфекций (ГИ), в Великобритании около 10% пациентов приобретают гнойно-септическое заболевание в стационаре (H.Lode, 2005). По официальным данным, в России ежегодно регистрируется около 30 тыс. случаев, в то время как истинные значения соответствуют 2–2,5 млн (Н.А.Семина и соавт., 2006). Сложность определения истинной распространенности ГИ обусловлена рядом факторов, в том числе дефектами микробиологической диагностики. В период пребывания в стационаре, в особенности в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), риск колонизации и воз-

можного последующего инфицирования пациента госпитальной флорой крайне высок. В последние годы увеличилась частота выделения грибковой флоры у пациентов ОРИТ. В данной ситуации практически важно отличить колонизацию от развившегося инфекционного процесса, требующего проведения антимикробной терапии, и выделить этиологически значимых микроорганизмов, способных инициировать воспаление.

В данных СОП предпринята попытка обобщить рекомендации по клинической микробиологии и опыт по мониторингу госпитальной флоры, проводимый в течение ряда лет в Екатеринбурге на базе Диагностического центра (лабораторная диагностика ВИЧ, инфекционная патология и болезни матери и ребенка).

Общие требования к микробиологическим исследованиям ГИ

Микробиологические анализы выполняют в лицензированной лаборатории, используя современные возможности клинической микробиологии.

Для получения достоверных результатов микробиологических исследований необходимо четкое выполнение всех этапов исследования:

1. Назначение анализа строго по клиническим показаниям.
2. Анализ рекомендуется проводить до начала курса антибактериальных препаратов или его коррекции.
3. Выбор материала для микро-

биологического исследования должен быть клинически обоснован.

4. Отбор и доставку проб проводят с учетом специфики работы с конкретным биологическим субстратом, что снижает вероятность контаминации сапрофитной флорой и обеспечивает сохранение потенциальных патогенов (ПП). В большинстве случаев материал отбирают в стерильный контейнер или специальную транспортную систему и доставляют в лабораторию в термоконтейнере в течение 2 ч. Для каждой пробы врач четко и разборчиво заполняет направление, пробу маркируют (фамилия пациента, дата и время взятия материала, ЛПУ и отделение, фамилия врача).

5. Перед проведением микробиологического исследования в лаборатории проводят бракераж проб, включающий оценку качества заполнения сопроводительных документов, визуальный контроль, а в ряде случаев – микроскопию нативного материала. При нарушении правил по отбору и доставке, а также при несоответствии критериям пригодности проба исследованию не подлежит. Анализ рекомендуют повторить, соблюдая правила взятия и доставки материала. Информацию передают телефонограммой лечащему врачу, делают соответствующую запись в бракеражном журнале и направлении. Если повторная проба не может быть получена, материал берут в работу, но при выписке результата отмечают нарушения, которые могут влиять на качество выполнения анализа.

*Стандартные операционные процедуры утверждены на Лабораторном совете при Городском управлении здравоохранения г. Екатеринбурга 19.01.07.

Стандартные операционные процедуры подготовлены сотрудниками Диагностического центра (лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка) и Уральской государственной медицинской академии.

Таблица 1. Наиболее распространенные возбудители ГИ в ОРИТ

Показания для исследования	Микроорганизмы
Инфекции кровотока	KOC, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i>
Пневмония	
Ранняя	<i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> (MSSA)
Поздняя	<i>S. aureus</i> (MRSA), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i>
ИВЛ < 5 сут	<i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>H. influenzae</i>
ИВЛ ≥ 5 сут	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>S. aureus</i> (MRSA)
Инфекции кожи и мягких тканей	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pyogenes</i> , энтеробактерии редко – KOC, <i>Candida spp.</i>
Инфекции ожоговых ран	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Candida spp.</i>
Пролежни	Полимикробная этиология: грамотрицательные бактерии, <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , анаэробы
Интраабдоминальные инфекции	Полимикробная этиология: энтеробактерии – <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>
Интраабдоминальные абсцессы, включая аппендицит	<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> и др. НГОБ, <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
Инфекции мочевыводящих путей	<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Candida spp.</i>

Примечание. MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*; MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*; НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии; KOC – коагулазоотрицательный стафилококк.

Таблица 2. Объем крови для микробиологического анализа

Больной	Объем крови
Дети до года	0,5–1 мл в один флакон
Дети от 1 года до 6 лет	Общий объем крови составляет 1 мл на каждый год жизни, этот объем распределяют между двумя флаконами
Дети и взрослые, масса тела от 30 до 80 кг	10–20 мл распределяют между двумя флаконами
Дети и взрослые, масса тела более 80 кг	30–40 мл распределяют между двумя флаконами

6. Интерпретацию результатов проводят с учетом этиологической значимости при данной патологии выделенных ПП и их количественной характеристики.

7. При выделении этиологически значимых микроорганизмов из стерильных жидкостей (кровь, ликвор и др.), раневого отделяемого требуется экстренная передача результатов лечащему врачу.

Основные возбудители ГИ

Этиология ГИ может иметь как эндогенное, так и экзогенное происхождение, во втором случае госпитальная флора играет большую роль в развитии заболевания. Госпитальные штаммы микроорганизмов, характеризующиеся высокой устойчивостью к антибактериальным препаратам, колонизируют пациентов в условиях стационара и могут стать этиологической причиной гнойно-септических процессов. По данным микробиологического мониторинга, в реанимационных отделениях ЛПУ Екатеринбурга

(2002–2006 гг.) наиболее распространены *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*, коагулазоотрицательные стафилококки при инфекциях кровотока (табл. 1).

1. Микробиологическое исследование крови

1.1. Показания: инфекции кровяного русла

1.2. Методика отбора крови для бактериологического исследования:

1.2.1. Питательные среды для первичного посева: предпочтительно использование коммерческих сред

1.2.2. Материал для исследования:

Кровь из периферических вен.

Кровь из катетера используют в исключительных случаях при объективных затруднениях, связанных с проведением венопункции.

При диагностике катетер-ассоциированной инфекции одновременно исследуют пробы из вены

и катетера.

1.2.3. Условия и кратность взятия материала

Исследование рекомендуют проводить до назначения курса эмпирической антибактериальной терапии или его коррекции. При необходимости анализа на фоне антимикробной терапии кровь отбирают непосредственно перед очередной инъекцией антибиотика (в момент наименьшей концентрации препарата в крови).

Кровь для микробиологического исследования предпочтительно отбирать в момент подъема температуры тела.

Для получения достоверных результатов необходимо отбирать достаточное количество материала. Объем проб зависит от возраста и массы тела пациента (табл. 2). Так, от взрослого больного оптимальным является одномоментный отбор 20 мл крови, распределенные в два флакона (можно использовать в том числе специальную среду для выделения анаэробов, грибов). Кратность исследования зависит от направленного диагноза. Так, при неостром септическом состоянии наилучшие результаты получают при 3-кратном взятии материала в течение 24 ч (табл. 3).

1.2.4. Посев крови в питательный бульон

1.2.4.1. Техника отбора крови для микробиологического исследования

Кровь на посев берут у постели

Таблица 3. Кратность исследования крови при различных нозологиях

Диагноз	Кратность	Интервал	Примечание
Острая лихорадка	2 пробы	10 мин	
Неострые септические состояния	2–3 пробы	Не более 3 ч	
Острый эндокардит	3 пробы	1–2 ч	
Подострый эндокардит	3 пробы	Вторая проба через 1 ч, третья – в течение 24 ч	Если в течение 24 ч гемокультура не выделена, исследование необходимо повторить в том же объеме (2–3 пробы)
Лихорадка неясной этиологии	3 пробы	Вторая проба не менее чем через 1 ч, третья – в течение 24 ч	Если в течение 24–48 ч гемокультура не выделена, исследование необходимо повторить в том же объеме (2–3 пробы)

больного или в перевязочной шприцем одноразового использования или системой для взятия крови с соблюдением всех правил асептики и засевают в питательную среду. Все манипуляции осуществляют в стерильных или обработанных спиртом перчатках.

Кровь из вен. Обработку места венепункции осуществляют от центра к периферии в три этапа:

1. Обработка поверхности кожи 70% спиртом.

2. Дезинфекция 5% раствором йода в течение 1 мин (возможно применение других кожных антисептиков, при наличии соответствующей инструкции).

Недопустима пальпация места венепункции после обеззараживания!

3. При использовании йода кожу после окончания экспозиции протирают 70% спиртом.

4. Кровь на исследование отбирают шприцем, объем должен соответствовать рекомендациям, приведенным в табл. 2. Если первая венепункция была неудачной, то перед второй попыткой необходимо сменить иглу.

Кровь из подключичного катетера

Выпустить несколько капель крови в отдельную пробирку, после чего стерильным шприцем отбирают необходимый объем.

1.2.4.2. Подготовка флаконов для взятия крови

Для отбора крови используют только коммерческие питательные среды. С флаконов снимают пластмассовые крышечки и протирают резиновые пробки 70% спиртом, прокалывают пробку иглой и вносят кровь во флаконы.

1.2.4.3. Особенности взятия крови и посева

- После взятия крови необходимо сменить иглу и внести материал во флаконы.

- При использовании специальных сред для культивирования аэ-

робов и анаэробов в первую очередь засевают бульон для аэробов.

- У детей до года весь взятый объем помещают в один флакон.

- Если вторая венепункция невозможна, кровь отбирают из одной вены.

- При использовании двухслойной среды кровь засевают в жидкую часть среды.

- После внесения крови в питательную среду флакон слегка встряхивают.

1.2.5. Транспортировка пробы

Пробы доставляют в лабораторию в течение 2 ч, не допуская переохлаждения во время транспортировки.

1.3. Результаты исследования и их интерпретация

- Отрицательный результат – "Аэробная и факультативно-анаэробная флора не обнаружена"

- При исследовании на аэробную и анаэробную флору фиксируют результат: "Аэробная и анаэробная флора не обнаружена"

- Положительный результат. При выделении этиологически значимого агента в ответе указывают результаты идентификации и определения антибиотикочувствительности.

- Сомнительный результат. При получении сомнительных результатов (изоляция микроорганизмов-возможных контаминатов) необходимо повторить исследование.

Факторы, провоцирующие ложноположительные результаты:

- взятие крови только из катетера;

- обнаружение микроорганизма в одном из двух одномоментно взятых проб крови или рост различных видов микроорганизмов;

- выделение микроорганизмов-возможных контаминатов (*Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.* (кроме *Corynebacterium JK.*),

Micrococcus spp., *Lactobacillus spp.*, *Propionibacterium*, коагулазонегативных стафилококков. КОС и зеленящие стрептококки считают возможными патогенами, только если их рост получен в двух образцах крови и более, взятых в один и тот же день (причем выделенный микроорганизм представлен монокультурой) или при этом обязательно должны быть соответствующие клинические проявления;

- выделение двух агентов и более может свидетельствовать как о полимикробной бактериемии, так и о выделении контаминирующей флоры;

- рост микроорганизмов через 48 ч и более.

2. Исследование центрального венозного катетера по методу Маки

2.1. Показания: подозрение на катетер-ассоциированный сепсис,

наличие признаков воспаления в месте установки катетера.

2.2. Материал: однопросветный центральный венозный катетер (ЦВК).

2.3. Правила отбора и доставки материала:

Обработку поверхности кожи проводят от места локализации катетера к периферии по методике (см. п. 1.2.4.1.).

Стерильным пинцетом удаляют ЦВК, стерильными ножницами отрезают дистальную часть длиной 5–7 см и помещают ее в герметичный стерильный контейнер.

Время доставки контейнера с фрагментом ЦВК в лабораторию не должно превышать 2 ч.

2.4. Результаты исследования и их интерпретация.

Катетер можно рассценивать как источник бактериемии при росте более 15 колоний одного вида микроорганизма и выделении аналогичного штамма при посеве ве-

Таблица 4. Оценка роста микроорганизмов

Гемокультура	Количество выросших колоний	Вывод
Положительная	>15 КОЕ	Катетер является источником инфекции
	<15 КОЕ	Микробное обсеменение катетера из кровеносного русла
Отрицательная	>15 КОЕ	Катетер локально инфицирован, не исключается рецидивирующая бактериемия
	<15 КОЕ	Катетер колонизирован

нозной крови (табл. 4).

3. Микробиологическое исследование мочи

3.1. Показания: уроинфекция, сепсис

Наличие постоянного мочевого катетера у пациентов реанимационных отделений не является показанием для микробиологического исследования, так как существует высокая вероятность получения ложноположительных результатов за счет изоляции колонизирующей флоры.

3.2. Методы получения материала для исследования

- Катетеризация мочевого пузыря является основным методом отбора мочи у пациентов реанимационных отделений. Для получения материала на исследование необходимо проводить специальную катетеризацию мочевого пузыря с использованием нового стерильного катетера.

- Свободно выпущенная моча.
- Инвазивные методы.

3.3. Правила отбора материала

Моча, взятая при катетеризации

1. Тщательно промыть устье уретры водой с мылом.
2. Очистить прилегающие ткани влажными ватными шариками.
3. Асептически ввести катетер в мочевой пузырь.
4. Выпустить первую порцию мочи (примерно 15 мл) и собрать для микробиологического анализа среднюю порцию в стерильный контейнер.

Свободно выпущенная моча.

Исследованию подлежит средняя порция свободно выпущенной мочи, собранной в количестве не менее 3–5 мл в стерильный контейнер после тщательного туалета наружных половых органов.

Моча, взятая из мочевого пузыря. Мочеприемник обрабатывают 70% спиртом и с помощью шприца с иглой асептически отбирают 5–10 мл мочи в стерильный контейнер.

Инвазивные методы. Взятие мочи происходит при проведении надлобковой пункции или цистоскопии. Данный метод рекомендуют для пациентов, у которых затруднено получение материала другими способами или для уточнения ранее полученных результатов.

3.4. Транспортировка проб

Оптимальное время доставки в лабораторию в течение 2 ч. Допустимо хранение в холодильнике при 4°C до 24 ч.

3.5. Результаты исследований и их интерпретация

В табл. 5 приведены диагностически значимые титры выделения ПП при различных способах взятия материала. Изоляция свыше трех ПП при отборе мочи через катетер или надлобковой пункции может свидетельствовать о контаминации.

4. Микробиологическое исследование отделяемого нижних дыхательных путей

4.1. Показания: гнойный трахеобронхит, госпитальная пнев-

мония, в том числе вентилятор-ассоциированная пневмония.

4.2. Материал: мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, эндотрахеальный аспират, плевральная жидкость.

4.3. Правила взятия и доставки материала. Для сбора и доставки отделяемого нижних дыхательных путей используют стерильные контейнеры. Пробы доставляют в лабораторию в течение 2 ч, не допуская переохлаждения (табл. 6).

4.4. Мокрота

4.4.1. Особенности сбора мокроты для микробиологического исследования

Бактериологическому исследованию подлежит гнойно-зеленая, гнойно-желтая, слизисто-гнойная мокрота.

Для микробиологического исследования используют первую утреннюю порцию. После тщательного туалета ротовой полости, включающего чистку зубов и полоскание рта кипяченой водой, пациент хорошо откашливается и собирает мокроту в стерильный контейнер. Проба не должна содержать слюны.

Если пациент не может самостоятельно откашливать мокроту, необходимо провести специальные процедуры для улучшения ее отхождения: вибрационный массаж грудной клетки, дренажное положение, дыхательная гимнастика, индукция мокроты – ультразвуковая ингаляция 20–30 мл стерильного раствора 10% глицерина и 15% хлорида натрия.

4.4.2. Бракераж проб в лаборатории

Критерии мокроты, пригодной для исследования:

- Наличие гноя.
- При просмотре нативного мазка:
 - количество лейкоцитов более 25 в поле зрения;
 - количество эпителиальных клеток менее 10 в поле зрения.

4.4.3. Результаты исследований

Таблица 5. Диагностически значимые титры определения микроорганизмов в моче

Материал	Особые условия	Диагностически значимый титр (КОЕ/мл)	Лейкоцитурия
Свободно выпущенная моча	Цистит у женщин	>10 ³	+
	Инфекции мочевыводящих путей у мужчин	>10 ³	+
	Пиелонефрит	>10 ⁵	+
Моча, взятая при катетеризации	Наличие постоянного катетера	>10 ³ (возможно выделение нескольких ПП)	+/-
Надлобковая пункция	-	1 ПП в титре ≥10 ³	+
	-	1–2 ПП в титре ≥10 ²	+

Таблица 6. Условия доставки отделяемого нижних дыхательных путей в лабораторию

Материал	Посуда для сбора материала	Время транспортировки пробы		
		оптимальное	рекомендации	допустимое как исключение
Мокрота	Стерильный контейнер с закрывающейся крышкой	1 ч	2 ч	2–8°C – 24 ч
Бронхоальвеолярный лаваж		1 ч	2 ч	2–8°C – 24 ч транспортные системы со средами Стюарта или Амиеса – 24 ч
Эндотрахеальный аспират		1 ч	2 ч	2–8°C – 24 ч транспортные системы со средами Стюарта или Амиеса – 24 ч
Плевральная жидкость		15 мин	2 ч	Гри комнатной температуре – 24 ч

и их интерпретация

При интерпретации результатов необходимо учитывать результаты микроскопии нативного мазка (количество лейкоцитов, морфотипы микроорганизмов и их количество).

Для учета выросших колоний используют полуколичественные характеристики:

- единичный рост – до 10 колоний;
- скудный рост – 10–25 колоний;
- умеренный рост – рост множества сосчитываемых колоний (не менее 50);
- обильный рост – сплошной рост несосчитываемых колоний.

Выделение 1 или 2 ПП: Полуколичественный учет, видовая идентификация, определение антибиотикочувствительности ПП, полуколичественный учет нормальной микрофлоры.

Выделение более 2 ПП:

- при наличии двух доминирующих морфотипов ПП проводят их полуколичественную оценку, идентификацию и определение антибиотикочувствительности;
- при отсутствии доминирующих морфотипов – полуколичественный учет и идентификация ПП.

Выделение 1 или 2 ПП: на фоне небольшого количества нормальной флоры:

- если количество ПП большое и умеренное, проводят их количественный учет, идентификацию и определение антибиотикочувствительности;
- если количество ПП небольшое, проводят только идентификацию микроорганизмов.

Чистая культура микроорганизмов нормальной флоры.

Результат: "Этиологически значимые микроорганизмы не обнаружены".

4.5. Бронхоальвеолярный ла-

важ

4.5.1. Отбор проб при бронхоскопическом обследовании

1. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) для микробиологического исследования получают перед процедурой взятия образца с помощью цитологической щетки или перед биопсией для избежания попадания крови в трахеобронхиальный секрет, так как кровь может изменить концентрацию как клеточных, так и неклеточных компонентов секрета.

2. Для получения смыва из области пораженного участка легкого бронхоскоп продвигают до "заклинивания" в сегментарный или субсегментарный бронх.

3. Канал бронхоскопа для биопсии используют для ввода стерильного катетера. Соблюдая правила асептики, шприцем подают в бронх 5–15 мл физиологического раствора и через несколько минут осторожно аспирируют. Полученный материал помещают в стерильный контейнер.

4.5.2. Бракераж проб в лаборатории

Критерии БАЛ, пригодного для исследования:

- При просмотре нативного мазка:
 - количество эпителиальных клеток менее 1 в поле зрения;
 - количество бактериальных клеток более 10 в поле зрения.

4.5.3. Результаты исследований и их интерпретация

При интерпретации результатов необходимо учитывать результаты микроскопии нативного мазка (количество лейкоцитов, морфотипы микроорганизмов и их количество).

Выделение ПП: количественный учет и видовая идентификация всех ПП, определение антибиотикочувствительности двух доминирующих видов, представленных в титре более 10³ КОЕ/мл.

Чистая культура микроорганизмов нормальной флоры.

Результат: "Этиологически значимые микроорганизмы не обнаружены".

4.6. Эндотрахеальный аспират

4.6.1. Отбор проб у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких

1. Для исследования материал отбирают с утра, до проведения санитарных мероприятий. Объем пробы должен быть не менее 1 мл.

2. Через интубационную трубку в дистальный отдел бронхов вводят катетер до "заклинивания" и через него подают 10–20 мл стерильного физиологического раствора. Спустя несколько минут полученный смыв аспирируют и помещают в стерильный контейнер.

3. Методы отбора эндотрахеального аспирата. Предлагаемые методы отбора материала позволяют максимально снизить вероятность контаминации пробы.

Защищенные щетки являются наиболее качественным способом взятия материала. Трахеоскопы. Система представляет собой пробирку для отбора эндотрахеального аспирата с двумя выходами – для соединения с электроотсосом и катетером для отбора аспирата.

Двойной катетер. Для проведения манипуляции используют два катетера (№16 и №10). При подготовке системы для отбора аспирата, необходимо учитывать, что катетер меньшего диаметра должен быть приблизительно на 3–3,5 см длиннее. Катетер меньшего диаметра проводят через более широкий. Полученную систему вводят через интубационную трубку, после чего внутренний катетер продвигают на 3–3,5 см дистальнее и через него подают фи-

зиологический раствор.

4.6.2. Бракераж проб в лаборатории

Критерии эндотрахеального аспирата, пригодного для исследования:

- При просмотре нативного мазка:
 - количество эпителиальных клеток менее 10 в поле зрения;
 - количество бактериальных клеток более 10 в поле зрения.

4.6.3. Результаты исследований и их интерпретация

При интерпретации результатов необходимо учитывать данные микроскопии нативного мазка (количество лейкоцитов, морфотипы микроорганизмов и их количество).

Выделение ПП: количественный учет и видовая идентификация всех ПП; определение антибиотикочувствительности двух доминирующих видов, представленных в титре 10^5 и более КОЕ/мл.

Чистая культура микроорганизмов нормальной флоры.

Результат: "Этиологически значимые микроорганизмы не обнаружены".

4.7. Плевральная жидкость

4.7.1. Отбор проб

Перед взятием материала кожу обрабатывают йодсодержащим препаратом. При соблюдении правил асептики проводят пункцию плевральной полости с последующей аспирацией плевральной жидкости в шприц. Пробу помещают в стерильный контейнер с закручивающейся крышкой. Следует отправлять на исследование максимально возможное количество жидкости, но не менее 1 мл.

4.7.2. Результаты исследований и их интерпретация

При интерпретации результатов необходимо учитывать результа-

ты микроскопии нативного мазка (количество лейкоцитов, морфотипы микроорганизмов и их количество).

Количественный учет и идентификация всех типов колоний

1 или 2 ПП: количественный учет, видовая идентификация и определение антибиотикочувствительности ПП, идентификация микроорганизмов нормальной флоры.

Более 2 ПП: видовая идентификация микроорганизмов.

5. Микробиологическое исследование раневого отделяемого

5.1. Показания: инфекции кожи и мягких тканей.

5.2. Материал: хирургический материал (ткани), аспират, мазок с открытой раневой поверхности.

5.3. Правила отбора материала: для сбора и доставки отделяемого используют стерильный контейнер. В табл. 7 представлены рекомендации по выбору клинического материала при различных нозологиях.

5.3.1. Хирургический материал (ткани). После предварительной хирургической обработки, соблюдая правила асептики, отбирают маленькие кусочки ткани и гнойный экссудат.

5.3.2. Аспират. Для удаления поверхностной микрофлоры необходимо обработать место взятия материала салфеткой, смоченной стерильным физиологическим раствором или 70% спиртом. Материал отбирают шприцем из зоны максимального воспаления (из центра очага). Для получения достаточного количества аспирата можно предварительно ввести в очаг воспаления небольшое количество стерильного физиологического раствора. Полученный материал помещают в стериль-

ный контейнер с закручивающейся крышкой.

5.3.3. Мазок с открытой раневой поверхности. Данный вид материала является наименее предпочтительным, и его используют в исключительных случаях, например, когда нет возможности доставить пробу в лабораторию в течение 2 ч.

Раневую поверхность очищают с использованием стерильного физиологического раствора. Отделяемое собирают стерильным тампоном из глубины очага поражения или со стенок абсцесса, производя вращательные движения от центра к периферии. Тампон помещают в транспортную среду. Одновременно делают нативный мазок на стекло с использованием второго стерильного тампона (для бактериоскопического исследования). Применение транспортных систем Стюарта или Амiesa позволяет хранить пробу до момента доставки в лабораторию в течение 18–24 ч при комнатной температуре.

5.4. Транспортировка проб. Пробы доставляют в лабораторию в термоконтейнере в течение 2 ч. Увеличение сроков доставки возможно при использовании транспортных систем.

5.5. Бракераж проб в лаборатории. Проведение предварительной оценки нативного материала по результатам микроскопии является обязательной процедурой.

1. Под малым увеличением ($\times 10$) просматривают мазок нативного материала: отмечают наличие и количество полиморфно-ядерных лейкоцитов, эпителиальных клеток.

2. После просмотра как минимум 10 полей зрения средние значения количества нейтрофилов и

Таблица 7. Материал для исследований при инфекциях кожи и мягких тканей

Очаг исследования	Материал		Комментарий
	предпочтительный	допустимый	
Абсцесс вскрытый	Аспират, экссудат	Мазок с раневой поверхности	-
Абсцесс закрытый	Аспират	-	-
Ожоговая поверхность	Ткань, аспират, экссудат	-	При количественном посеве оптимальны биоптаты размером 3–4 мм ¹
Флегмона (аспират из очага поражения)	Аспират	-	Время доставка 15 мин, получение культуры крайне затруднительно
Пролежни	Биопсия, аспират	-	-
Инфекции глубоких тканей	Ткань во время операции, чрескожная биопсия	-	Анаэробное транспортное устройство

¹Выделение культур с поверхности ожоговых ран может привести к неправильной трактовке результатов.

эпителиальных клеток сравнивают с табличными данными (табл. 8).

3. Качество материала оценивают по крестам в соответствии со следующими критериями:

от +1 до 3 – материал подлежит микробиологическому исследованию;

1 – материал может быть использован для дальнейшего исследования, если эта проба от пациента с нейтропенией или при серьезном характере раневого отделяемого;

от -2 до 0 – высокая вероятность контаминации материала. Проба подлежит регистрации в бракеражном журнале, о необходимости повторного взятия материала передают телефонограмму лечащему врачу.

5.6. Интерпретация результатов микробиологического исследования

Идентификацию и определение антибиотикочувствительности проводят только у ПП. Необходимо учитывать способ взятия материала, титр, количество выросших морфотипов, диагноз и пр. При отсутствии необходимой клинической информации, проводят идентификацию ПП, культуры сохраняют при комнатной температуре в течение 3 дней и продолжают работу с ними только после консультации с лечащим врачом.

Для адекватной трактовки результатов необходимо учитывать следующее:

- ПП может быть как один вид, так и их ассоциация;
- при воспалительном процессе микробная обсемененность (аэробной и анаэробная флора) составляет в большинстве случаев 10^4 – 10^6 КОЕ/мл, в то же время при качественной обработке локуса обсемененность может быть меньше;
- необходимо проводить сопоставление данных микроскопии нативного мазка и бактериологического посева.

5.6.1. Отсутствие видимого рос-

та на пластинчатых средах

Отсутствие роста в бульоне, в нативном мазке флора скудная, нейтрофилы единичные.

Результат исследования: "Рост микроорганизмов не обнаружен".

Отсутствие роста в бульоне или незначительный рост, в нативном мазке бактериальная флора и нейтрофилы в большом количестве.

Результат исследования: "Аэробная, факультативно-анаэробная флора не обнаружена, по результатам микроскопии нативного мазка подозрение на анаэробную инфекцию".

Рост бульонной культуры, в нативном мазке флора скудная, нейтрофилы единичные.

Результат исследования: Проводят видовую идентификацию микроорганизма, в ответе отмечают выделение данного штамма только со среды обогащения.

5.6.2. Рост на пластинчатых средах

Для учета выросших колоний используют количественные (КОЕ/мл) или полуколичественные характеристики (единичный рост, умеренное или большое количество).

- Выделение от 1 до 3 ПП

Результат исследования: Количественный учет, видовая идентификация и определение антибиотикочувствительности ПП.

- Определение более трех морфотипов бактерий. Выделение коринеформных палочек, сапрофитных стафилококков может свидетельствовать о контаминации кожной флорой. При обнаружении трех видов и более энтеробактерий возможен вариант несоблюдения правил взятия материала. Перед проведением дальнейшей работы необходима консультация с клиницистом.

Вариант ответа: "Выделено более трех морфотипов бактерий. Возможна контаминация, просим повторить анализ, соблюдая правила взятия материала".

6. Микробиологическое исследование перитонеальной жидкости, желчи

6.1. Показания: интраабдоминальные инфекции, абсцессы.

6.2. Материал: перитонеальная жидкость, желчь, аспират.

6.3. Правила отбора материала: перед взятием материала кожу обрабатывают йодсодержащим препаратом. Материал отбирают аспирацией шприцем или при проведении хирургических манипуляций. Следует отправлять на исследование максимально возможное количество жидкости, но не менее 1 мл. Не подлежат микробиологическому исследованию мазки с раневой поверхности, отделяемое дренажей.

6.4. Транспортировка проб: пробы должны быть доставлены в лабораторию в термоконтейнере в течение 2 ч. Оптимальное время транспортировки 15 мин. Допустимо хранение материала в течение 24 ч при комнатной температуре.

6.5. Интерпретация результатов бактериологической диагностики: количественный учет, видовая идентификация и определение антибиотикочувствительности всех ПП.

7. Микробиологические критерии кандидозной инфекции

При анализе результатов микробиологического исследования клинического материала необходимо провести дифференциацию случаев грибковой колонизации от инфекции. В то же время следует отметить, что у 22–38% госпитализированных в ОРИТ пациентов (П.Муноз, 2001), колонизованных *Candida spp.*, в дальнейшем развивается тяжелое течение микоза. При оценке клинической значимости грибковой флоры необходимо учитывать следующие факторы.

1. Область, из которой был выделен штамм *Candida spp.* (табл. 9). При изоляции культур из крови необходимо рассмотреть вопрос о назначении противогрибковой терапии (исключение составляют случаи контаминации проб). В случае фунгемии рекомендуется

Таблица 8. Оценка качества материала при исследовании отделяемого ран

Число нейтрофилов	Оценка нейтрофилов	Количество эпителиальных клеток			
		0 0	1–9 -1	10–24 -2	≥25 -3
0	0	(1)	0	0	0
1–9	1+	1	0	-1	-2
10–24	2+	+2	+1	0	-1
≥25	3+	+3	+2	+1	0

Таблица 9. Интерпретация результатов микробиологического исследования

Материал	Выделение грибковой флоры	Исключение
Кровь из периферической вены	Выделение культуры <i>Candida spp.</i> из крови является показанием к назначению противогрибковой терапии	Случаи контаминации пробы при не соблюдении правил отбора материала (см. выше)
Стерильные жидкости (спинно-мозговая и синовиальная), абсцессы, ожоговые раны		
Кровь из подключичного катетера	Самостоятельного значения исследование не имеет	Необходимо провести анализ венозной крови
Венозный катетер	При наличии факторов риска [онкологические заболевания, перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), лечение которых не было начато в первые 24 ч, повторные перфорации и несостоятельность анастомозов, экстренные повторные вмешательства на ЖКТ, иммуносупрессия, цирроз печени, панкреатит и перитонеальный диализ]	–
Перитонеальная жидкость, полученная путем аспирации или во время операции		
Моча	Наличие клинических проявлений	Для исключения факта контаминации провести смену катетера и повторить микробиологическое исследование
Аспират, бронхоальвеолярный лаваж, мокрота	В большинстве случаев свидетельствует о колонизации (при отсутствии других факторов риска)	–

Таблица 10. Видовые характеристики грибов, влияющие на клинические проявления и назначение антимикотиков

Грибы	Характеристика
<i>C. albicans</i>	Вызывает свыше 90% всех кандидозов По патогенности превосходит остальные виды
<i>C. tropicalis</i>	Обладает наилучшей исходной чувствительностью к антимикотическим препаратам Играет значительную роль в развитии глубокого инвазивного и диссеминированного кандидоза При терапии инвазивных микозов необходимо применять высокие дозы антимикотических препаратов
<i>C. parapsilosis</i>	Колонизация ассоциируется с наличием ЦВК, применением H ₂ -антагонистов, цефалоспоринов Способен формировать биопленки на катетерах, контаминировать растворы для парентерального питания При терапии инвазивных микозов необходимо применять высокие дозы антимикотических препаратов
<i>C. glabrata</i>	Наименее патогенный вид Инфекция обычно встречается у иммунокомпрометированных пациентов. Факторы риска: длительная госпитализация, предшествующая антибиотикотерапия, применение флуконазола, грибковое поражение, вызванное другими видами
<i>C. krusei</i>	Природная сниженная чувствительность к азолам
<i>C. lusitanae</i>	Природная высокая устойчивость к азолам При терапии инвазивных микозов необходимо применять высокие дозы антимикотических препаратов

удалить все катетеры, так как они часто являются источником грибковой инвазии. Обнаружение грибов при исследовании крови, полученной только из катетера, или при посеве самого катетера не является показанием к назначению противогрибковых препаратов. Изоляция из стерильных жидкостей организма, таких как спинно-мозговая и синовиальная, или из абсцессов и ожоговых ран в большинстве случаев является признаком наличия инфекции и показанием к назначению системной противогрибковой терапии. При наличии факторов риска существует высокая вероят-

ность развития кандидозной инфекции при интраабдоминальных абсцессах или перитоните, но генерализация процесса происходит достаточно редко. Колонизация нескольких удаленных друг от друга анатомических областей (мочевыделительной системы, нижних дыхательных путей и др.) является у пациентов, находящихся в критическом состоянии, важным прогностическим признаком развития кандидемии.

2. Количество удаленных от первичного очага областей, из которых была выделена культура грибов, – значимым является изоляция одного вида грибов из двух

нестерильных локусов и более.

3. Степень колонизации и ее нарастание. При наличии факторов риска у пациента и изоляции грибов в этиологически незначимом титре необходимо проводить микробиологические исследования в динамике, чтобы вовремя отметить увеличение степени колонизации и распространение грибковой флоры по организму (выделение из разных локусов).

4. Для оценки клинической значимости грибов и проведения адекватной противогрибковой терапии необходима видовая идентификация. Основным возбудителем кандидозов является *C. albi-*

cats, в то же время в ряде случаев при инвазивных микозах на первый план выходят *C. tropicalis*, а при наличии факторов риска и другие виды (табл. 10).

Литература

1. Багирова Н.С. Диагностика бактериемии // www.media.consilium/02_01/46.sbtml: Sunday, 24-Mar-2002 15:57:19 MSK.
2. Марри П.Р., Шейн И.Р. Клиническая микробиология. Краткое руководство: Пер. с англ. М.: Мир, 2006.
3. Мунуз П., Бурилло А., Боуза Э. Критерии назначения противогрибковой терапии при инфекциях, вызванных *Candida spp.* в отделениях интенсивной терапии // www.antibiotic.ru/ctac/2001_3_1/069_text.htm: 20-Dec-2006.
4. Морозова Н.С., Корженевский С.В. Проблемные вопросы лабораторного контроля противоэпидемического режима лечебно-профилактических учреждений. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2000; 5: 29–31.
5. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии (J.Vanepitte, K.Engbaek, P.Piot, C.C.Heuck, ВОЗ, Женева, 1994). М.: Медицина, 1994.
6. Приказ №535 от 22 апреля 1985 г. МЗ СССР.
7. Руководство по инфекционному контролю в стационаре (Международное общество по инфекционным болезням. Пер. с англ. / Под ред. Р.Венцель, Т.Бревер, Ж.-П.Бутцлер. Смоленск: МАКМАХ, 2003.
8. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г., Сидоренко С.В. Особенности эпидемиологии и эпиднадзора за внутрибольничными инфекциями на современном этапе. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2006; 4: 22–6.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. М.: Триада-Х, 2001.
10. Файл Т. Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2003; 5(2): 119–25.
11. Kaufman D, Karen D. Fairchild Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants Clinical Microbiology Reviews. 2004; 17(3): 638–80.
12. Essential Procedures for Clinical Microbiology. Ed. in chief H.D. Isenberg. ASM PRESS. Washington, D.C. 1998.
13. Lode H. Management of serious nosocomial bacterial infections: do current therapeutic options meet the need? Clin Microbiol Infect 2005; 11(10): 778–87.
14. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semi-quantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. N Engl J Med 1977; 296: 1305–9.
15. Manual of clinical microbiology. Ed. in chief P.R. Murray. 8th ed. – ASM Press Washington, D.C. 2003; p.286–324.

Клиническая эффективность антимикробных препаратов при панкреонекрозе

Е.Б.Гельфанд, Т.В.Попов, А.Н.Брюхов, В.Г.Краснов
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ
Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, Москва

На современном этапе развития неотложной панкреатологии выбор антибактериального препарата для лечения инфицированных форм панкреонекроза определяется стандартными правилами рациональной антибиотикопрофилактики и терапии (АПТ):

- адекватная пенетрация в жизнеспособные ткани поджелудочной железы и очаги некротического поражения, включая ткани забрюшинного пространства;
- эффективность в отношении большинства наиболее часто идентифицируемых микроорганизмов при панкреатогенной инфекции. В табл. 1 представлены основные возбудители инфекционных осложнений при панкреонекрозе;
- рациональное соотношение стоимость/эффективность;
- минимальные побочные реакции.

Отличительной особенностью патогенеза панкреонекроза является эволюция его разнообразных клинко-морфологических форм в течение продолжительных сроков заболевания [2–4]. Постоянная патоморфологическая трансформация очагов некротической деструкции, смена фаз стерильного и инфекционного процесса в

поджелудочной железе, забрюшинном пространстве и брюшной полости обуславливает необходимость длительного применения у больных панкреонекрозом антибактериальных препаратов с профилактической и лечебной целью [5].

Абсолютным показанием к проведению антибактериальной профилактики при панкреонекрозе считают [6–8]:

1. Тяжесть состояния по шкале Ranson более 3 баллов и APACHE II более 8 баллов [6]
2. Наличие двух жидкостных образований и более или панкреонекроза с масштабом поражения более 30% паренхимы поджелудочной железы по данным компьютерной панкреатотомографии с контрастным усилением, выполненной в течение 48 ч после госпитализации больного [6]
3. При выявлении панкреатического инфильтрата (конец 1-й недели заболевания) [7]
4. При обширных вмешательствах на поджелудочной железе, срочных операциях по поводу холецистопанкреатита [7]
5. Для предотвращения генерализации инфекционного фактора при секвестрэктомиях и абсцессомиях [8]

Необходимо подчеркнуть важ-

ную роль дифференцированного подхода к АПТ с учетом категории тяжести состояния больного и распространенности заболевания.

Необходимость антибактериальной терапии на фоне уже развившейся высокоинвазивной инфекции при гнойном расплавлении панкреонекрозов, панкреатогенных перитонитах, септической трансформации инфекционного очага в поджелудочной железе не вызывает сомнений. Однако необходимость профилактического назначения антимикробных препаратов при стерильном панкреонекрозе, выбор первоначального эмпирического антибактериального режима, рациональная последовательность смены режимов и продолжительность терапии остается предметом дальнейшего изучения.

Значительный интерес представляют клинические рандомизированные сравнительные исследования, касающиеся профилактического применения антибактериальных препаратов при деструктивном панкреатите. Исследование, проведенное J.Nordback и соавт. [9], в котором сравнивали эффект применения имипенема 3 г/сут с целью профилактики инфицирования до и после подтверждения факта инфицирования зоны некроза, показало, что профилактическое применение антибиотика приводит к снижению числа оперативных вмешательств (36% при профилактическом применении имипенема и 8% при назначении антибиотиков только после подтверждения инфицирования), частоты органной дисфункции (64% по сравнению с 20%) и летальности (36% по сравнению с 8%). Напротив, многоцентровое (32 центра в Северной Америке и Европе) рандомизированное контролируемое исследование, выполненное E.Dellinger и

Таблица 1. Характеристика микрофлоры при инфицированном панкреонекрозе [1]

Микроорганизм	Частота выделения, %
Грамположительные микроорганизмы	
<i>Enterococcus spp.</i>	23,3
<i>CoNS</i>	13,3
<i>S. aureus</i>	10,0
Грамотрицательные микроорганизмы	
<i>Proteus spp.</i>	10,0
<i>Pseudomonas spp.</i>	10,0
<i>Candida albicans</i>	10,0
<i>E. coli</i>	6,7
<i>Acinetobacter spp.</i>	6,7
<i>Enterobacter spp.</i>	3,3
<i>S. viridans</i>	3,3
<i>Bacillus spp.</i>	3,3

соавт. [1], в котором оценивали эффект профилактического применения меропенема при панкреонекрозе по сравнению с плацебо, не выявило достоверного влияния на частоту инфицирования панкреонекроза (20 и 18% соответственно, $p=0,799$) и летальность (18 и 12% соответственно, $p=0,401$).

Метаанализ, проведенный Z.Dambrauskas и соавт., основанный на 10 рандомизированных клинических исследованиях, показал, что адекватные режимы антибактериальной профилактики способствуют снижению частоты развития инфекционных осложнений панкреонекроза, среднего количества операций по сравнению с группой клинического сравнения, однако влияния на летальность при этом не выявлено [10]. Результаты исследований V.Sharma и соавт., включающие метаанализ данных литературы, показали, что профилактическое применение антибактериальных препаратов с достаточной пенетрацией в ткань поджелудочной железы в рандомизированных контролируемых исследованиях позволяет снизить частоту развития общего числа инфекционных осложнений при панкреонекрозе на 21,1% и летальность на 12,3% по сравнению с группой клинического сравнения (отсутствие антибиотикопрофилактики). На этом фоне выявлена лишь тенденция к снижению уровня панкреатогенных внутрибрюшных осложнений [11]. Однако столь оптимистичные результаты вступают в противоречие с данными другого проведенного в недавнее время метаанализа, выполненного группой исследователей под руководством A. de Vries. Основанное на результатах 6 рандомизированных клинических исследований с высоким уровнем методологического качества, это исследование, напротив, не выявило влияния на частоту инфицирования стерильного панкреонекроза и летальность профилактического применения антимикробных препаратов [12].

Анализ данных литературы показывает, что имеющиеся результаты не достаточны, чтобы сделать окончательные выводы относительно превалирующей эффективности какого-либо из апробированных в клинической практике режимов антибиотикопрофилактики при панкреонекрозе.

Считается, что для получения в будущих исследованиях достоверных данных о снижении частоты инфицирования при панкреонекрозе с 20 до 10% необходимо провести скрининг приблизительно 8383 пациентов и рандомизировать 1006 больных (неразрешимая в настоящее время задача, учитывая эпидемиологию и гетерогенность популяции больных с деструктивным панкреатитом) [13, 14]. Необходимо отметить, что такого уровня доказательных исследований по проблеме антибиотикопрофилактики при панкреонекрозе нет.

Длительность антимикробной терапии (АМТ) при панкреонекрозе зависит от комплекса местных и общих факторов риска в развитии панкреатической инфекции: масштаба некротического поражения поджелудочной железы и парапанкреатического пространства, сроков инфицирования "стерильных" тканей от начала заболевания в этих зонах, времени и характера хирургического вмешательства [15]. В этой связи длительность АМТ широко варьирует от 5 до 30 сут, часто предполагает смену 2–3 антибактериальных режимов [16].

При различных клинических формах панкреонекроза длительность АМТ должна определяться тяжестью состояния больных и продолжительностью многоэтапного хирургического лечения до полного регресса симптомов системной воспалительной реакции [5]. Так, при применении карбапенемов длительность терапии без смены режима может составлять 3 нед при отсутствии признаков клинической и бактериологической неэффективности [8]. В тех исследованиях АМТ, в которых получено достоверное снижение летальности, длительность антибактериального режима была наименьшей и составляла 2 нед [15]. Вместе с тем в тех работах, в которых достигнуто достоверное снижение числа инфекционных осложнений продолжительность АМТ увеличивали до 14–28 сут [6]. Учитывая динамику патологического процесса при панкреонекрозе от стерильного к инфицированному и многоэтапный характер оперативных вмешательств, для эффективной АМТ многие специалисты рекомендуют предусматривать смену режимов по клинико-лабораторным критериям тяжести, а не по временным

признакам [17].

У больных с распространенными стерильными и различными инфицированными формами панкреонекроза, некротической флегмоной забрюшинной клетчатки, панкреатогенным перитонитом для адекватной санации всех очагов деструкции и инфицирования необходимо выполнение, как правило, неоднократных и достаточно "агрессивных" оперативных вмешательств, включающих некрэссеквестрэктомию в сочетании с "открытыми" и/или "полуоткрытыми" методами дренирования различных отделов забрюшинной клетчатки и брюшной полости [2, 18, 19]. На фоне многоэтапного хирургического лечения АМТ призвана обеспечить оптимальные условия лекарственной санации гнойного очага при панкреонекрозе в течение не только продолжительных сроков болезни, но и суммарной длительности комплекса оперативных вмешательств [2].

Тактика АПТ у больных панкреонекрозом в последние годы претерпела существенные изменения. Убедительные клинические исследования свидетельствуют о том, что препаратами выбора являются антибактериальные средства с достаточной пенетрацией в поджелудочную железу и забрюшинную клетчатку, эффективные в отношении большинства возбудителей панкреатогенной инфекции: карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины III и IV поколений [17, 20, 21].

В этой связи остановимся на характеристике отдельных групп антибактериальных препаратов, применяемых у больных панкреонекрозом, с оптимальными спектральными для панкреатической инфекции характеристиками и достаточным уровнем проникновения в ткань поджелудочной железы и желчь.

Карбапенемы

Имипенем/циластатин и меропенем имеют широкий спектр активности в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробных микроорганизмов с хорошим проникновением в ткань поджелудочной железы, в том числе и некротизированную [22]. Так, при ретроспективном анализе результатов лечения 75 больных панкреонекрозом показано, что терапия имипенемом/циластатином (500 мг 3 раза

Таблица 2. Клиническая эффективность карбапенемов при панкреонекрозе [24]

Показатель	Число больных (n=19)
Положительный эффект, абс. (%)	17 (89)
в том числе:	
при APACHE II более 13 баллов	10 (70)
выздоровление	9
улучшение	8
Отсутствие эффекта, абс. (%)	2 (11%)
в том числе:	
отсутствие эффекта	–
рецидив	1
невозможно оценить	1
Летальность в течение 28 сут, абс. (%)	4 (21)

Таблица 3. Клиническая эффективность цефалоспоринов IV поколения при панкреонекрозе [24]

Показатель	Число больных (n=11)
Положительный эффект, абс. (%)	9 (81)
в том числе:	
при APACHE II более 13 баллов	7 (71)
выздоровление	5
улучшение	4
Отсутствие эффекта, абс. (%)	2 (19)
в том числе:	
отсутствие эффекта	–
рецидив	1
невозможно оценить	1
Летальность в течение 28 сут, абс. (%)	3 (27)

в сутки) сопровождается достоверным ($p<0,01$) снижением частоты как панкреатогенных, так и экстраабдоминальных инфекционных осложнений с тенденцией к уменьшению летальности по сравнению с контрольной группой [21]. Эти результаты подтверждают исследования C.Bassi и соавт. (1998 г.) [23].

В исследовании эффективности различных режимов АПТ при панкреонекрозе (клиника факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого РГМУ) [24] установлено, что абсолютным показанием к назначению в первую очередь препаратов "резерва" (карбапенемы) является степень тяжести состояния больного панкреонекрозом по шкалам Ranson более 4 баллов, APACHE II более 13 баллов (табл. 2).

Интересно, что протокольная система применения имипенема/циластатина при панкреонекрозе достоверно снижает уровень панкреатогенной инфекции по сравнению с его бесконтрольным применением ($p=0,04$) и без АПТ ($p<0,001$) [15].

К сожалению, высокая стоимость карбапенемов затрудняет их широкое использование в качестве профилактического средства при деструктивном панкреатите, что обуславливает необхо-

димость клинических исследований антибиотиков других групп.

Цефалоспорины

Цефалоспорины III–IV поколения обладают широким спектром активности в отношении большинства этиологически значимых грамотрицательных возбудителей, выделяемых при инфекционных осложнениях панкреонекроза. Необходимо особо отметить, что при выборе цефалоспоринов III поколения рекомендуют учитывать определенные различия в активности препаратов этой группы в отношении синегнойной палочки и недостаточную активность против грамположительной микрофлоры [25]. В частности, цефтазидим и цефоперазон более активны в отношении псевдомонадной инфекции, чем цефотаксим.

Цефалоспорины IV поколения (цефепим) имеют существенные преимущества перед другими цефалоспорины в контексте применения при панкреонекрозе: хорошая проницаемость в ткань поджелудочной железы, высокая активность в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих микроорганизмов, некоторых штаммов *Enterobacteriaceae*, проявляющих устойчивость к другим цефалоспорином,

низкую частоту побочных эффектов.

Цефалоспорины IV поколения демонстрируют высокую клиническую эффективность (81%), в том числе и в группе больных с тяжестью состояния, оцененной по шкале APACHE II более 13 баллов, что сопоставимо с клинической эффективностью карбапенемов (табл. 3).

Вместе с тем возникает вопрос о том, какой иной режим АМТ наиболее оптимален при меньшей тяжести состояния больных.

Фторхинолоны

Фторхинолоны в настоящее время заняли одно из ведущих мест среди антимикробных средств и прочно зарекомендовали себя как высокоактивные препараты с широким диапазоном показаний к применению при инфекционных заболеваниях и осложнениях различной локализации, включая тяжелые генерализованные формы абдоминального сепсиса.

Среди многих положительных свойств фторхинолонов следует отметить оптимальные фармакокинетические свойства, хорошее проникновение в ткани, биологические жидкости и клетки, высокую биодоступность, выраженный постантибиотический эффект, низкую токсичность и хорошую переносимость. Являясь препаратами широкого спектра действия, фторхинолоны высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, включая *Enterobacteriaceae spp.*

Из фторхинолонов I поколения особо следует отметить пefлоксацин как препарат, удовлетворяющий основным требованиям, предъявляемым к антимикробным препаратам, которые применяются для профилактики и лечения инфекционных осложнений панкреонекроза, а именно:

1. Широкий спектр антибактериальной активности, включающий большинство грамотрицательных микроорганизмов, играющих этиологически значимую роль при инфицированном панкреонекрозе. Однако необходимо помнить об отсутствии у него активности в отношении анаэробных возбудителей, поэтому его назначение следует дополнять антианаэробными препаратами (метронидазол).

2. Хорошая пенетрация в некротические ткани поджелудочной

Таблица 4. Клиническая эффективность пefлоксацина при панкреонекрозе

Показатель	Число больных (n=25)
Положительный эффект, абс. (%)	20 (80)
в том числе:	
при АРАСНЕ II более 13 баллов	15 (53)
выздоровление	18
улучшение	20
Отсутствие эффекта, абс. (%)	5 (20)
в том числе:	
отсутствие эффекта	2
рецидив	1
невозможно оценить	2
Летальность в течение 28 сут, абс. (%)	9 (36)

Таблица 5. Выбор тактики АПТ при панкреонекрозе в зависимости от тяжести состояния больного [24]

Режим АПТ	Тяжесть состояния больного по интегральным шкалам, баллы	
	АРАСНЕ II	Ranson
Карбапенем	>13	>4
Цефепим + метронидазол	>13	>4
Пefлоксацин + метронидазол	<13	<4
Пefлоксацин (внутрь) + метронидазол	<7	<2

железы, значительно превышающая таковую у других фторхинолонов, включая ципрофлоксацин. Так, концентрация препарата через 4–6 ч после введения достигает максимального уровня и в 1–5 раз превышает содержание в сыроворотке крови больного панкреонекрозом [22]. Важно отметить, что высокая вариабельность концентрации пefлоксацина зависит от степени некроза и тяжести состояния больного [22]. При этом концентрация пefлоксацина и метронидазола в некротических тканях стабильно выше минимальной подавляющей концентрации (МПК), тогда как МПК имипенема и мезлоциллина не всегда постоянна в отношении для большинства микроорганизмов при инфицированном панкреонекрозе [22].

3. Преимущественно внепочечный механизм элиминации препарата, что имеет значение у больных с почечной недостаточностью.

Благодаря этим свойствам пefлоксацина, а также возможности как внутривенного, так и перорального введения применение препарата привлекает все большее внимание панкреатологов [23], открывая возможность для ступенчатой терапии. Результаты исследования клинической эффективности пefлоксацина при панкреонекрозе представлены в табл. 4 [24].

Положительный клинический

эффект (выздоровление и улучшение) в конце лечения отмечен у 80% больных, получавших пefлоксацин. Однако, несмотря на сопоставимую клиническую эффективность пefлоксацина, имипенема и цефепима, в группе пациентов с исходной тяжестью состояния по АРАСНЕ II более 13 баллов эффективность препарата уступает как карбапенемам, так и цефалоспорином IV поколения. Несмотря на это, пefлоксацин ни в коей мере не теряет своего значения, а напротив, занимает определенную клинически обоснованную "нишу" среди антимикробных препаратов, применяющихся при панкреонекрозе.

Эти данные можно использовать для дифференцированного подхода в назначении антибактериальных препаратов в зависимости от исходной тяжести состояния больных с панкреонекрозом (табл. 5).

В условиях продолжительной эволюции различных форм панкреонекроза, особенно при проведении многократных этапных хирургических вмешательств, тактика АПТ, основанная на дифференцированном принципе назначения антибактериальных средств в зависимости от конкретной клинической ситуации, позволяет предусмотреть и рационально планировать смену нескольких режимов терапии.

Второе поколение фторхинолонов, к которым относят левофлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин, отличается не только высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных возбудителей, играющих важную роль в этиологии инфицированного панкреонекроза, но и активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, а также анаэробов. Рандомизированные клинические исследования доказали эффективность левофлоксацина при внебольничной и госпитальной пневмонии [26], осложненных инфекциях кожи и мягких тканей [27, 28], мочевыводящих путей [29], при ангиогенных инфекциях [30], однако учитывая его активность в отношении подавляющего большинства потенциальных аэробных возбудителей хирургических инфекций, как внебольничных, так и нозокомиальных, высокую клиническую и микробиологическую эффективность, хорошие фармакодинамические и фармакокинетические параметры, высокую безопасность и низкую частоту лекарственных взаимодействий, можно считать его перспективным антибиотиком для лечения инфицированного панкреонекроза.

сацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин, отличается не только высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных возбудителей, играющих важную роль в этиологии инфицированного панкреонекроза, но и активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, а также анаэробов. Рандомизированные клинические исследования доказали эффективность левофлоксацина при внебольничной и госпитальной пневмонии [26], осложненных инфекциях кожи и мягких тканей [27, 28], мочевыводящих путей [29], при ангиогенных инфекциях [30], однако учитывая его активность в отношении подавляющего большинства потенциальных аэробных возбудителей хирургических инфекций, как внебольничных, так и нозокомиальных, высокую клиническую и микробиологическую эффективность, хорошие фармакодинамические и фармакокинетические параметры, высокую безопасность и низкую частоту лекарственных взаимодействий, можно считать его перспективным антибиотиком для лечения инфицированного панкреонекроза.

Антианаэробные препараты

В отношении анаэробной (неклостридиальная) инфекции хорошо себя зарекомендовал метронидазол, обладающий удовлетворительной пенетрацией в ткани поджелудочной железы [31]. В большинстве клинических исследований метронидазол является компонентом режимов ОПТ при панкреонекрозе [5].

Антифунгальные препараты

Показано, что панкреонекроз является фактором риска развития грибковой суперинфекции, что связано с применением агрессивной тактики многоэтапного лечения и использованием антибактериальных препаратов широкого спектра активности. Частота выделения *Candida spp.* в этих условиях достигает 46% [32]. Показано, что факторами риска развития кандидозной инфекции при деструктивном панкреатите являются:

- 1) тяжесть состояния больного при поступлении по шкале АРАСНЕ II более 14 баллов;
- 2) длительная АПТ;
- 3) продолжительная госпитализация в отделении реанимации и интенсивной терапии;
- 4) ожирение;

5) продолжительное и многоэтапное хирургическое лечение.

Развитие кандидозной инфекции при панкреонекрозе сопровождается достоверным ($p < 0,002$) увеличением летальности в 4 раза (от 12,5 до 54%) [33]. Это определяет целесообразность раннего включения антифунгальных препаратов в программу лечения данной категории больных панкреонекрозом. Препаратом выбора является флуконазол. В осложненных случаях показано применение вориконазола или каспофунгина.

Заключение

- Показанием к назначению карбапенемов и цефалоспоринов IV поколения в комбинации с метронидазолом у больного панкреонекрозом является тяжесть его состояния по шкале APACHE II более 13 баллов, по шкале Ranson более 4 баллов.
- При степени тяжести состояния больного с меньшими значениями больному показана комбинированная антимикробная терапия с использованием пefлоксацина и метронидазола.
- Применение пefлоксацина позволяет проводить "ступенчатую" АПТ при снижении степени тяжести состояния больного менее 7 баллов по шкале APACHE II, частичном восстановлении функции желудочно-кишечного тракта и толерантности к пероральной терапии.
- Оптимизация тактики АПТ позволяет сохранить в "резерве" наиболее эффективные и дорогостоящие антибиотики, таким образом, повышая "потенциал" их клинической эффективности при необходимости продолжения АМТ у больного с панкреонекрозом.

Литература

1. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245: 674–83.
2. Филимонов МИ, Гельфанд БР, Бурневич СЗ и др. Острый панкреатит. Пособие для врачей. Под ред. акад. В.С.Савельева. М., 2000; с.59.
3. Beger HG, Bittner R, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1986; 91(2): 433–8.
4. Beger HG, Ran B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21(3): 130–5.
5. Савельев В.С., Гельфанд БР, Филимонов МИ и др. Оптимизация лечения панкреонекроза – роль активной хирургической тактики и рациональной антибактериальной терапии. *Анналы хир.* 2000; 2: 12–6.
6. Kramer KM, Levy H. Prophylactic antibiotic for severe acute pancreatitis: the bagging of an era. *Pharmacotherapy* 1999; 19(5): 592–602.
7. Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология. СПб.: Деан, 2000; 129–34.
8. Гельфанд БР, Бурневич СЗ, Гельфанд ЕБ и др. Опыт применения карбапенемового антибиотика имипенема при панкреонекрозе. Тезисы докладов VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М., 2000; 2(1): 16–20.
9. Nordback J et al. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 113–20.
10. Dambrauskas Z et al. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(4).
11. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22(1): 28–31.
12. de Vries AC et al. Randomized Controlled Trials of Antibiotic Prophylaxis in Severe Acute Pancreatitis: Relationship between Methodological Quality and Outcome. *Pancreatology* 2007; 7: 531–8.
13. Howard TJ. *Ann Surg* 2007; 245(5): 684–5.
14. Barie HS. A critical review of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 172(6A): 38–43.
15. Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 1997; 132: 487–93.
16. Freleux P, Pare Y. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. *Pancreatic infections. Eur J Surg* 1999; 576: 53–5.
17. Савельев В.С., Гельфанд БР, Филимонов МИ и др. Комплексное лечение панкреонекроза. *Анналы хирургич. гепатол.* 2000; 5(2): 61–7.
18. Филимонов МИ, Гельфанд БР, Бурневич СЗ. Деструктивный панкреатит: комплексная диагностика и лечение. *Новый мед. журн.* 1997; 3: 10–3.
19. Филимонов МИ, Гельфанд БР, Бурневич СЗ, Орлов ББ. Оптимизация лечебной тактики при панкреонекрозе. Тезисы докладов VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М., 2000; с.224.
20. Bassi C, Vesentini S, Nifosi F et al. Pancreatic abscess and other Pus-barboring Collection Related to Pancreatitis: A Review of 108 Cases. *World J Surg* 1990; 14: 505–12.
21. Pedersoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstetr* 1993; 176(5): 480–3.
22. Bassi C, Pedersoli P et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994; 38: 830–6.
23. Bassi C. et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115(6): 1513–7.
24. Гельфанд БР, Филимонов МИ, Бурневич СЗ и др. Оценка эффективности различных режимов антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе. *Анестезиол. и реаниматол.* 2001; 1: 8–12.
25. Савельев В.С., Гельфанд БР, Бурневич СЗ и др. Роль антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе. *Антибиотики и химиотер.* 2000; 45(5): 20–7.
26. Oross M. 10th ICID, 2002.
27. Tarsbis GA. *Antimicrob Agent Chemother* 2001; 45: 2358–62.
28. Nichols RL. *South Med J* 1997; 90: 1193–200.
29. Perry CM. *Dis Manage Health Outcomes* 2001; 9: 43–64.
30. Geddes A. *JAC* 1999; 44: 799–810.
31. Bradley EL. Antibiotic in acute pancreatitis. Current status and future directions. *Am J Surg* 1989; 158(5): 472–8.
32. Cuncha B et al. Antimicrobial therapy in sepsis. *Sepsis and multiorgan failure. Ed. AMFein et al.* 1997; p.483–92.
33. Kirn S et al. Antibiotics in acute pancreatitis: the debate revised. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(4): 666–7.

Особенности развития и лечения острых гнойных заболеваний мягких тканей у больных с асоциальным типом поведения

А.А.Фурса, А.Б.Земляной, Р.П.Терехова

Городская больница, Армавир; Институт хирургии им. А.В.Вишневского, Москва

Введение

Росту гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей способствует увеличение числа лиц, ведущих асоциальный образ жизни. По данным ВОЗ, в мире в 2003 г. насчитывалось 200 млн лиц, практикующих немедицинское использование различных наркотических средств.

По официальным данным, в 2004 г. в России 4 млн человек употребляли различные виды наркотических препаратов. По данным МВД Российской Федерации, на 2006 г. в России насчитывалось от 100 до 350 тыс. лиц без определенного места жительства.

Имеется прямая связь между парентеральным употреблением наркотиков и развитием хирургической инфекции [1, 2]. Элементарное несоблюдение лицами без определенного места жительства и больными наркоманией санитарно-гигиенических норм приводит к развитию обширных гнойных процессов мягких тканей [3].

Риском развития абсцессов и флегмон являются: подкожное или внутримышечное введение наркотического препарата, введение смеси наркотиков, использование грязных игл, большая частота инъекций, забор крови перед введением наркотика [4, 5].

Гнойные заболевания и осложнения являются ведущей причиной неоднократных госпитализаций лиц, указанных категорий [6]. Это проблема не одного конкретного пациента, а всего общества в связи с распространением таких инфекций, как ВИЧ, гепатиты [5].

До последних двух десятилетий врачи нечасто встречались с группой пациентов, ведущих асоциальный образ жизни, и в настоящее время столкнулись с трудностями при их лечении. Это обусловлено асоциальностью поведения пациентов в стационаре, с

особенностями возникновения гнойных заболеваний и связанных с ними проблем, затрудняющих хирургическое лечение.

Материалы и методы

Проспективно проанализированы результаты обследования и лечения 79 больных наркоманией, из них 18 (22,78%) не имели определенного места жительства. Средний возраст пациентов составил $34,67 \pm 0,92$ года.

Точный стаж наркомании был установлен у 58 человек. Остальные пациенты либо не помнили период времени употребления опия и его суррогатов, либо не захотели отвечать на данный вопрос.

Наиболее частыми гнойными заболеваниями были флегмоны и абсцессы ($n=70$; 89%). Течение гнойного заболевания осложнилось сепсисом у 17 (21,51%) пациентов.

Для изучения социального статуса пациента и образа его жизни использовали метод карт-опросников. Анкетирование больных проводили при установлении доверительных взаимоотношений между ними и врачом. Общее состояние оценивали методом клинического наблюдения: аускультация сердца и легких; измерение температуры тела, пульса, артериального давления. При оценке локального статуса учитывали наличие гиперемии кожи, отека и инфильтрации ткани, обширность гнойного очага. Проводили микробиологические (качественные и количественные) исследования раневого очага.

Результаты

Изучена взаимосвязь длительности наркомании, путей введения наркотика и характеристик гнойного очага. В зависимости от продолжительности применения наркотических препаратов боль-

ные распределены на группы: до 5 лет (17 человек), от 5 до 10 лет (22 человека), более 10 лет (19 человек).

Больные со стажем наркомании до 5 лет преимущественно использовали для введения наркотиков подкожные вены ($n=45$; 76,47%). Инъекции выполняли в хорошо визуализируемые подкожные вены верхних и нижних конечностей: кубитальные вены, вены кисти и стопы, плеча. У данной группы больных наиболее типично расположение гнойных очагов в пределах подкожной жировой клетчатки с локализацией в локтевой ямке, на предплечье и плече, на тыльной поверхности кисти и стопы.

У больных со стажем наркомании от 5 до 10 лет на первое место выходят внутриартериальный ($n=26$; 45,63%) и внутримышечный ($n=26$; 45,63%) пути введения препаратов опия.

При внутриартериальном введении наркотиков больные наиболее часто использовали бедренные, плечевые и подмышечные артерии, соответственно, с развитием обширных паравазальных гнойных очагов на передней поверхности бедра, переднемедиальной поверхности плеча, в паховой области.

Внутримышечные инъекции препаратов опия выполняли в мышцы области бедра, плеча и ягодичные области. Развившиеся гнойно-воспалительные процессы имели большой объем поражения за счет распространенности по мышечным футлярам с наиболее частой локализацией в ягодичной области, на заднелатеральной поверхности плеча, на переднелатеральной поверхности бедра.

У больных со стажем наркомании более 10 лет основным является внутримышечный путь введения ($n=43$; 74,14%) в ягодичные

мышцы, мышцы плеча. За счет постоянной травматизации в мышцах образуются рубцовые изменения. А на фоне регулярного инфицирования рубцовой ткани развиваются вялотекущие осумкованные гнойные очаги. Поэтому у данной группы пациентов чаще встречаются глубокие межмышечные абсцессы бедер, плеч, ягодичных областей.

Возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у больных наркоманией исследовали с использованием микробиологических качественных и количественных показателей. Микробиологическая картина изучена у 64 пациентов при поступлении и 46 пациентов на 7–10-е сутки (см. таблицу). Часть пациентов (n=18) покинули отделение до окончания лечения.

При поступлении у пациентов выделена грамположительная и грамотрицательная микрофлора. Из грамположительных микроорганизмов наиболее часто определяли *Staphylococcus aureus* (24,56%) и коагулазонегативные стафилококки (15,79%), из грамотрицательной микрофлоры – *Proteus mirabilis* (10,53%) и *Acinetobacter lwoffii* (10,53%). В 7 (10,94%) посевах при поступлении были получены ассоциации. Такие штаммы, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, обладали наибольшей патогенностью у асоциальных пациентов, вызывая развитие только обширных гнойно-

некротических поражений. Средняя степень микробной обсемененности раны при поступлении превышала "критический уровень" и составляла $10^{5,41 \pm 0,24}$.

На 7–10-е сутки у пациентов преобладала грамотрицательная флора, выделенная в 68,56% случаев. У 17 (36,96%) пациентов в процессе лечения изменялся микробный пейзаж раны. Происходила смена грамположительных микроорганизмов на грамотрицательные, что было обусловлено неадекватным поведением больных в стационаре (отказ от перевязок, осмотр раны самими больными). В 2 посевах перед выпиской была получена ассоциация микроорганизмов. Наиболее часто из раневого очага выделялись *Pseudomonas aeruginosa* (17,14%) и *Proteus mirabilis* (17,14%); из грамположительной микрофлоры – *Staphylococcus aureus* (11,43%). Средняя степень микробной обсемененности тканей раны составила $10^{2,27 \pm 0,45}$. У 9 (19,57%) пациентов рост микрофлоры в посевах отсутствовал.

Основу хирургического лечения больных наркоманией составляла активная хирургическая тактика. При абсцессах выполняли разрезы над зоной наибольшей флюктуации или инфильтрации, обеспечивающие оптимальный доступ к гнойному очагу. Санацию гнойного очага производили с иссечением имеющихся некрозов и капсулы. Операции завершали тампо-

нированием послеоперационных ран антисептиками или мазями на водорастворимой основе.

Флегмоны требовали обширных хирургических вмешательств с проведением радикальной некрэктомии в пределах здоровых тканей и контролем возможных путей распространения инфекции. Производили широкое рассечение кожи в границах выраженной инфильтрации тканей. В связи с тем что процесс носил распространенный характер, доступ осуществляли максимально широко с полным открытием зоны очага, радикальным иссечением некротических тканей и эвакуацией гнойного экссудата. Очаг многократно промывали 3% раствором перекиси водорода и растворами антисептиков. Рану тампонируемали салфетками с растворами антисептиков или мазями на водорастворимой основе. При необходимости выполняли дополнительное контрапертурное дренирование. У больных наркоманией иссекали постинъекционные свищи, рубцовые ткани в подкожной клетчатке и мышцах.

Наложение первичных швов после радикальной хирургической обработки гнойного очага у таких больных необоснованно в связи с асоциальностью их поведения.

Удовлетворительные результаты лечения были достигнуты у 60 (65,22%) человек: 8 (8,7%) выписаны с полностью зажившей раной; 52 (56,52%) – с эпителизирующейся раной, с остаточной площадью $20,16 \pm 9,04$ см² и купированным гнойно-некротическим процессом.

Самовольно покинули отделение до окончания сроков лечения 19 (31,66%) больных. У данной группы пациентов площадь оставшейся раны при выписке составила $43,89 \pm 9,67$ см².

Летальный исход наступил у 4 (4,35%) больных, поступивших в крайне тяжелом состоянии. Умерли 3 пациента от септического шока, 1 пациент от аррозивного кровотечения из вен таза.

Заключение

Нами установлено, что в зависимости от стажа наркомании определяются преимущественные пути введения и зоны локализации гнойных очагов. Анализ этих данных дает возможность определить наиболее оптимальную тактику хирургического лечения гнойно-некротических очагов у

Частота высеваемости монокультуры микроорганизмов из гнойных очагов при поступлении

Микроорганизм	Частота высеваемости			
	при поступлении (n=57)		на 7–10-е сутки (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Грамположительная флора				
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	24,56	4	11,43
Коагулазонегативные стафилококки	9	15,79	3	8,57
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	3,51		
<i>Streptococcus viridans</i>	2	3,51		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	3,51		
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3,51	3	8,57
<i>Corinobacter equi</i>			1	2,86
Всего...	31	54,39	11	31,43
Грамотрицательная флора				
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	6	10,53	4	11,43
<i>Proteus mirabilis</i>	6	10,53	6	17,14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	7,02	6	17,14
<i>Citrobacter freundii</i>	4	7,02	4	11,43
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	3,51		
<i>Pseudomonas putida</i>	2	3,51		
<i>Enterobacter agglomerans</i>	2	3,51		
<i>Alcaligenes spp.</i>			2	5,71
<i>Serratia marcescens</i>			2	5,71
Всего...	26	45,61	24	68,57

больных, употребляющих парентеральные формы наркотиков.

Результаты микробиологического исследования гнойных очагов у данной категории больных свидетельствуют о преобладании *Staphylococcus aureus* при поступлении, с последующей сменой микробного пейзажа на грамотрицательную микрофлору. Представленные сведения дают возможность уточнения программы антибактериальной терапии для данной группы пациентов на этапах комплексного хирургического лечения.

В результате комплексного хи-

рургического лечения и нормализации питания течение раневого процесса к 7–10-м суткам характеризуется активизацией процессов репарации.

Литература

1. Коньчев АВ, Снесивцев ЮА, Бегишев ОБ, Кокорин КВ. Особенности клиники постинъекционных флегмон у наркоманов. *Вопросы практической медицины: Сб. научн. тр. СПб, 1997; с. 124–5.*
2. Куликова АН. Постинъекционные гнойно-воспалительные и травматологические сосудистые повреждения у больных наркоманией. *Ангиол. и сосуд. хир. 2000; 6(4): 113–8.*
3. Коньчев АВ, Бегишев ОБ, Лебедева ТГ, Снесивцев ЮА. Особенности клиники и

лечения гнойно-воспалительных заболеваний пальцев и кисти у социально-незащищенных пациентов. *Там же; с. 120–3.*

4. Murphy EL, De Vita D, Lui H. Risk factors for skin and soft-tissue abscesses among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 35–40.

5. Bassetti S, Battegy M. *Staphylococcus aureus* infections in Injection Drug Users: Risk Factors and Prevention Strategies. *Infection* 2004; 32: 163–9.

6. Scheldegger C, Zimmerli W. Infectious complications in drug addicts: 7-years review of 269 hospitalized narcotic abusers in Switzerland. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 486–93.

Антибактериальная терапия в лечении гнойных осложнений синдрома диабетической стопы

Б.С.Брискин, В.В.Лебедев, Л.В.Токарева, О.В.Зайратьянц, А.В.Прошин, Я.И.Якобишвили
Московский государственный медико-стоматологический университет,
Городская клиническая больница №81, Москва

Введение

До настоящего времени лечение хирургических осложнений, развивающихся на фоне сахарного диабета (СД), остается одним из наиболее важных нерешенных вопросов.

Как правило, наиболее серьезные осложнения СД возникают на поздних стадиях развития заболевания, в запущенных случаях. В числе поздних осложнений СД синдром диабетической стопы (СДС) встречается в различной форме у 30–80% больных. До 47% госпитализаций больных СД связано с поражениями стопы, на долю которых приходится 50–70% общего количества ампутиаций нижних конечностей, что приводит к потере трудоспособности пациентов и требует больших материальных затрат для лечения и реабилитации этой группы больных [1].

Патогенез развития диабетической

стопы сложен. В его основе лежат полинейропатия, остеоартропатия и ангиопатия, на фоне которых могут развиваться различные гнойно-некротические процессы.

Острые гнойно-воспалительные процессы кожи и мягких тканей, прежде всего нижних конечностей, являются частыми спутниками СД, что существенно отягощает течение заболевания и создает угрозу генерализации инфекции с расширением зоны гнойно-некротических изменений. Появление гнойных очагов приводит к катастрофическому нарастанию гипергликемии, глюкозурии, кетоацидоза [1, 2]. На фоне диабетической микро- и макроангиопатии, нейропатии и остеоартропатии развивается сложный комплекс анатомо-функциональных изменений, приводящий к развитию язвенно-некротического

процесса и как следствие гангрены стопы.

Материалы и методы

В нашей работе представлены результаты использования антибиотиков у 246 больных с СДС: 98 мужчин и 148 женщин. Возраст пациентов колебался от 27 до 83 лет. Нейропатическая форма поражения отмечена у 136, нейроишемическая – у 110 пациентов. Первый эпизод гнойного осложнения наблюдали у 175, повторные эпизоды с ранее проводимой антибактериальной терапией – у 71 больного. Длительность СД у исследуемой категории пациентов в среднем составила 15 лет. У 30 (12,1%) больных отмечен СД типа 1, у 216 (87,9%) СД типа 2. Число пациентов, оперированных в разные сроки с момента поступления в стационар, составило 88,6%.

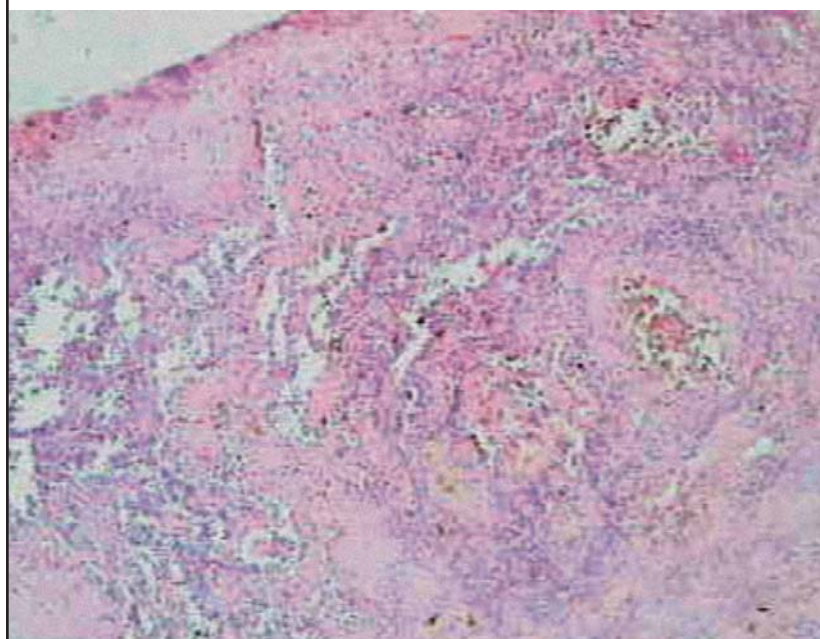
Гнойные осложнения СДС включали различные варианты панариция, язв, акральных некрозов, пандактилита, абсцессов, флегмон, панфлегмон, ограниченной и распространенной гангрены.

Микробная флора, выделенная у исследуемых больных, представлена в табл. 1.

При этом следует отметить, что смешанная анаэробно-аэробная флора была диагностирована у 224 больных, только аэробная – у 22. Микробные ассоциации сочетались с высокой обсемененностью тканей раны – 10^6 – 10^{11} микроорганизмов в 1 г ткани.

Необходимо отметить различия в выделении вида возбудителя с поверхности и глубины раны. При ограниченных поверхностных процессах в 90% случаев были выделены представители грамположительной флоры – стафилококки и стрептококки. Из глубины гнойных

Рис. 1. Больной Ф., 59 лет. СД типа 2. Некротическая флегмона правой стопы. Операция вскрытия, дренирования флегмоны; некрэктомии. Биопсия из раны правой пяточной области в ходе операции. Участок некроза с умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином (ув. 120).



очагов свыше 80% случаев выделены анаэробно-аэробные ассоциации.

У подавляющего большинства пациентов выполняли различные органосохраняющие оперативные вмешательства на стопе (вскрытие и дренирование флегмон, экзартикуляция пальцев, резекция стоп, некрэктомия).

Антибактериальную терапию у больных с СДС в исследовании проводили двух видов: эмпирическую и/или целенаправленную.

У 156 пациентов проводили эмпирическую терапию, она включала варианты комбинаций антибактериальных препаратов, отличающихся по спектру действия, с учетом предполагаемого возбудителя, наиболее вероятного у данной категории больных по источникам литературы и с учетом собственного опыта клиники (табл. 2).

Целенаправленную антибактериальную терапию назначали после получения результатов микробиологического исследования из очага поражения, а ее необходимость определяли следующими критериями:

- отсутствие клинического эффекта от ранее проводимой противомикробной терапии;
- выявление новых штаммов микрофлоры в гнойном очаге (появление резистентных штаммов, реинфицирование раны);
- развитие осложнений или побочных реакций, связанных с применением какого-либо антибиотика.

Выбор антибактериальных препаратов и коррекцию их дозировки осуществляли в соответствии с функциональным состоянием органов элиминации, сопутствующей патологией.

Этиотропную (целенаправленную) терапию в качестве первичного варианта назначения антибиотиков применяли у 90 пациентов (табл. 3).

Средняя продолжительность антибактериальной терапии в исследуемой группе больных составляла 13 дней (в отдельных случаях до 30 дней). Критериями прекращения антибактериальной терапии были появление отчетливого клинического эффекта и снижение уровня микробной контаминации в ране до 10^3 микробных тел в 1 г ткани.

Безусловно, антибактериальная терапия была компонентом комплексного лечения исследуемой категории больных, включая лечение под повязками на различной основе в зависимости от фазы раневого процесса.

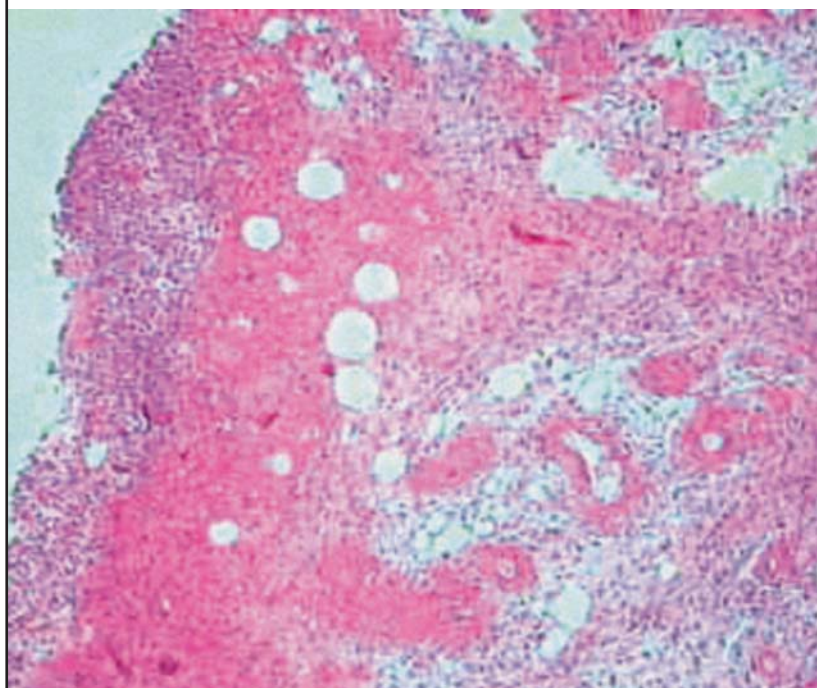
Бактериологическое исследование выполняли с помощью общепринятой методики [3]. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам осуществляли методом диффузии в агар с использованием дисков, содержащих 5 мг того или иного препарата. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков в отношении патогенных штаммов микробов определяли методом серийных разведений.

Морфологическое исследование включало в себя гистологический, иммуноморфологический методы.

Гистологический метод. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине и по общепринятой методике заливали в парафиновые блоки. Изготовленные из парафиновых блоков гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали и фотографировали с использованием системы микроскоп DM LB ("Leica", Германия) – видеокамера JVC (США) – компьютер Pentium IV.

Иммуноморфологический метод. Иммунопероксидазным методом с использованием 4 моноклональных антител исследовали особенности грануляционной ткани в двух группах наблюдений. Изучали те же биоптаты (25 из 48), которые исследовали гистологически. Биоптаты после фиксации в нейтральном забуференном 10% формалине по стандартной схеме заливали в парафиновые блоки и изготавливали гистологические срезы толщиной 4–5 мкм, которые затем фиксировали на предметных стеклах, предварительно покрытых адгезивом (APES-ацетон). Блокирование эндогенной пероксидазы в депарафинированных срезах осуществляли 3% пероксидом водорода, проводили демаскировку антигенов в СВЧ-печи в течение 10–20 мин при 600 Вт в растворе цитратного буфера (0,1 М, pH 6,0). После обработки срезы остывали 30 мин при комнатной температуре, далее их ополаскивали в 0,05М Три-НСI-растворе и наносили антитела. В качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела производства фирм "NOVOCASTRA", "DAKO" и "Lab Vision" к маркеру эндотелия сосудов, антигену CD31 (позволяет визуализировать сосуды в тканях) и коллагену типа 1 (для

Рис. 2. Больной Ф., 41 год. СД типа 2. Гангрена 2-го пальца левой стопы. Операция экзартикуляции 2-го пальца левой стопы. Биопсия грануляций в ране левой стопы через 10 сут после операции. Окраска гематоксилином и эозином (ув. 200).



оценки качества коллагенообразования), Т-лимфоцитам-хелперам – CD4, Т-лимфоцитам-супрессорам и киллерам – CD8 (табл. 4).

С целью визуализации результата реакции связывания антигена с антителом использовали систему детекции "UltraVision LP Value HRP Polymer" (козьи антитела к кролику и мыши), "Lab Vision", США. Использовали фермент (пероксидаза хрена) в присутствии субстрата – пероксида водорода и колориметрического реактива 3,3-диаминобензидина. В финале реакции образуется нерастворимый в органических растворителях конечный продукт в виде коричневых гранул в участках локализации антигена. Далее докрашивали ядра клеток гематоксилином для облегчения определения локализации выявленных антигенов и изучали срезы в световом микроскопе. В ходе работы с антителами были подобраны наиболее эффективные рабочие концентрации разведения антисывороток: первичные антитела – 1:75–100 (время инкубации с антителами 45–60 мин при температуре 37°C). Результат реакции с антителами к коллагену оценивали по общепринятой системе полуколичественным методом в баллах от 0 до 3 (отсутствие реакции, слабая, умеренная и выраженная реакция), с антителами к

Т-лимфоцитам-хелперам, супрессорам/киллерам – по количеству в грануляционной ткани таких клеток в поле зрения при увеличении микроскопа (ув. 400). Препараты изучали и фотографировали с использованием системы микроскоп DM LB ("Leica", Германия) – видеокамера JVC (USA) – компьютер Pentium IV.

Проводили стандартный контроль на реагенты, ткани, все прочие процедуры. Ставили отрицательный контроль реакций на гистологических срезах без специфических первичных антигенов. В качестве положительного контроля использовали гистологические препараты операционных биопсий рака молочной железы. Контроль первичных антител проводили путем их замены неиммунным реактивом (бычья сыворотка) при обработке параллельных срезов.

Результаты и обсуждение

Влияние антимикробной терапии на характер заживления раневых дефектов, ее эффективность определяли клинически и по результатам микробиологического и цитологического исследований.

Клиническую эффективность определяли динамикой как общих (улучшение общего самочувствия, снижение или нормализация температуры тела, уменьшение лейкоцитоза, па-

лочкоядерного сдвига лейкоформулы), так и локальных проявлений инфекционного процесса (уменьшение или полное купирование перифокального воспаления, ограничение некрозов, тенденция к очищению ран, уменьшение размеров раны). Микробная контаминация в ране в среднем снижалась до 10^3 микробных тел в 1 г ткани, в то время как до начала лечения она, как правило, составляла 10^5 и выше. Оценивая результаты цитологического исследования отпечатков (биоптаты) ран, следует отметить изменение клеточного состава: до начала у большинства больных (80%) тип цитограммы носил гнойно-воспалительный или гнойно-некротический характер с преобладанием в отпечатках нейтрофилов в стадии распада и нейтрофилов в состоянии дегенерации и деструкции соответственно (рис. 1). У всех больных в цитограммах присутствовали макрофаги с незавершенным фагоцитозом.

На 10-е сутки правильно подобранной антибактериальной терапии цитологическая картина изменялась преимущественно на воспалительный (33% больных) и воспалительно-регенераторный (47% больных) типы, которые характеризовались преобладанием нейтрофильной реакции, высоким уровнем макрофагов с активацией фагоцитоза, а

Таблица 1. Микроорганизмы, наиболее часто выделявшиеся у исследуемых больных

Факультативные анаэробы	Облигатные анаэробы	Аэробы	Прочие
<i>Staphylococcus aureus</i> (41%) MRSA (6%) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (9,5%) <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (4,2%) <i>Acinetobacter spp.</i> (3, 5%)	<i>Peptostreptococcus spp.</i> (7,0%) <i>Bacteroides fragilis</i> (3,6%) <i>Peptococcus niger</i> (3, 5%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4,2%)	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> и др. (23,1%)

Таблица 2. Схемы применения антибиотиков при эмпирической терапии

Пероральные режимы	Число больных	Парентеральные режимы	Число больных
Комбинированная терапия			
Амоксициллин/клавуланат	12	Ампициллин + флуоксацин + метронидазол	8
Ко-тримоксазол + метронидазол	15	Цефотаксим + метронидазол	9
Ципрофлоксацин + метронидазол	14	Ампициллин + гентамицин + метронидазол	9
Ципрофлоксацин + клиндамицин	10	Ципрофлоксацин + метронидазол	6
Флуоксациллин + ампициллин + метронидазол	9	Клиндамицин + гентамицин	1
		Цефтазидим + метронидазол	1
Монотерапия			
Ципрофлоксацин	4	Карбапенемы	2
Клиндамицин	7	Цефоперазон/сульбактам	3
		Амоксициллин/клавуланат	15
Ампициллин/сульбактам	3	Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	4
Левофлоксацин	3	Цефалоспорины III–IV поколения	6
Моксифлоксацин	2	Гликопептиды, оксазолидиноны	5

также появлением в отпечатках фибробластов (рис. 2).

Разрастания неполноценной грануляционной ткани с гнойным воспалением на месте жировой ткани. Скопления лейкоцитов и тканевого детрита снаружи от некротизированной ткани со слабой лейкоцитарной инфильтрацией. Глубже – разрастания на месте жировой ткани (сохранены отдельные липоциты) грануляционной ткани с небольшим количеством сосудов, недостаточным коллагенообразованием. Выражены отек ткани, плазматическое пропитывание и некроз стенок сосудов. Диффузная умеренно выраженная лейкоцитарная инфильтрация.

Оценка антибактериальных препаратов дала возможность получить доказательства высокой эффективности (85–100%) ципрофлоксацина, левофлоксацина, клиндамицина, ванкомицина при доминировании в очаге *Staphylococcus aureus*, ванкомицина и линезолида – в случае метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA).

В случае инфекции, вызванной *Escherichia coli*, высокую эффективность (80–100%) проявили цефотаксим, цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем. Отмечена эффективность цефепима при выявлении *Pseudomonas aeruginosa*; амоксициллина/клавуланата, ципрофлоксацина, левофлоксацина, имипенема (80–100%) при обнаружении *Enterococcus fae*. При преобладании в очаге поражения *Peptostreptococcus spp.* и *Bacteroides fragilis* высокоактивными оказались левофлоксацин и моксифлоксацин (90–100%). С высокой степенью эффективности (до 100%) у большинства больных применен метронидазол.

Таким образом, в качестве препаратов выбора для эмпирической антибактериальной терапии у больных с инфекционными осложнениями СДС следует использовать линкозамины, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны II–IV поколения, защищенные пенициллины, аминогликозиды. При этом поверхностные инфекционные осложнения чаще вызывают представители грамположительной флоры, поэтому наиболее целесообразно назначение линкозамидов, защищенных пенициллинов, а в случае поражений вызванных MRSA – гликопептидов или оксазолидинонов. Для обширных и глубоких гнойно-некротических процессов более характерны анаэробно-аэробные ассоциации, в отношении которых особенно активны фторхинолоны и β-лактамы в сочетании с линкозамидами и метронидазолом, а также аминогликозиды в сочетании с клиндамицином.

В качестве препаратов, используемых для целенаправленной терапии, чаще используют цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны III–IV поколения, гликопептиды и оксазолидиноны.

Заключение

Правильно подобранная и

своевременная эмпирическая антибактериальная терапия в комплексном лечении больных с инфекционными осложнениями СДС позволяет достичь хороших результатов в минимальные промежутки времени и предупредить более грозные осложнения и генерализацию инфекции. При этом противомикробный спектр назначаемых антибиотиков должен охватывать всех наиболее вероятных возбудителей (включая специфику конкретного стационара), а режим терапии учитывать современные тенденции антибиотикорезистентности.

Целенаправленная терапия должна базироваться на результатах бактериологического исследования и в целом отвечать современным требованиям и принципам антибактериальной терапии.

Литература

1. Lipski EA. Infections problems of the foot in diabetic patients. Levin and O Neal's The Diabetic Foot. Eds. Bowker JH, Pfeiffer MA, St. Louis, C V Mosby, 6th Ed. 2001; p. 467–80.
2. Светухин А.М., Земляной А.Б. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы. Consillium Medicum 2002; 4 (10): 537–44.
3. Бактериологическая диагностика раневой инфекции. М., 1984.

Таблица 3. Схемы применения антибиотиков при этиотропной терапии

Режимы назначения	Число больных
Клиндамицин + метронидазол	4
Ципрофлоксацин + метронидазол	7
Амоксициллин/клавуланат	6
Цефтазидим + метронидазол	10
Цефотаксим + метронидазол	12
Цефтриаксон + метронидазол	15
Цефепим	10
Левофлоксацин	7
Моксифлоксацин	5
Ванкомицин	4
Линезолид	10

Таблица 4. Характеристика использованных антител и системы детекции

Название	Животное	Клон	Разведение	Производитель
CD31	Мышинные моноклональные	1A10	1:75	Novocastra, Великобритания
Коллаген типа 1	Мышинные моноклональные	Клон 195	1:100	Dako, Дания
Т-лимфоциты-хелперы (CD4)	Мышинные моноклональные	CD4	1:100	Novocastra, Великобритания
Т-лимфоциты-супрессоры и киллеры (CD8)	Мышинные моноклональные	CD8	1:100	Novocastra, Великобритания
Система детекции "UltraVision LP Value HRP Polymer"	Козьи антитела к кролику и мыши	-	Ready-to-use	Lab Vision, США

Особенности изменения уровня цитокинов и молекул адгезии при развитии ранних гнойно-септических осложнений после операций по поводу рака желудка

А.А.Зеленский, Н.А.Ефименко, С.П.Казаков*

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ,
Главный военный клинический госпиталь им. ак. Н.Н.Бурденко, Москва

Гнойно-септические осложнения остаются серьезной клинической и эпидемиологической проблемой. Традиционно неблагоприятное течение гнойно-воспалительного процесса связывают со снижением уровня факторов естественной противомикробной защиты, нередко носящих вторичный характер и зависящих от способности микроорганизмов-возбудителей к их инактивации [1].

Несмотря на строгое соблюдение правил асептики и антисептики, широкое профилактическое применение современных антибактериальных препаратов, частота гнойно-септических осложнений у больных раком желудка (РЖ) после операций остается высокой, и, по данным разных авторов, составляет от 5 до 42,8% [2, 3]. У 1/3 онкологических больных причиной смерти является развившееся инфекционное осложнение [4].

Нерешенной остается проблема ранней диагностики развития гнойно-септических осложнений после оперативных вмешательств. Неудовлетворительные результаты обусловлены отсутствием эффективных критериев ранней диагностики этих осложнений [5, 6]. Существующие в настоящее время

критерии SIRS/CCBP (определенные уровни частоты сердечных сокращений, ЧДД, температуры тела и количества лейкоцитов) [7, 8] являются, по сути, суррогатными признаками системной воспалительной реакции и не всегда проявляются на ранних стадиях развития гнойно-септических осложнений.

Известно, что цитокины являются маркерами развития гнойно-септических осложнений. Ряд авторов предлагают использовать определение уровня цитокинов, фракции которых в той или иной степени реагируют на развивающийся воспалительный процесс. Однако сведения эти разрознены, диагностические схемы, позволяющие проводить раннюю диагностику развивающихся гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде [9], особенно у онкологических больных, не разработаны.

Для выявления закономерностей выброса в системный кровоток цитокинов и молекул адгезии мы исследовали концентрации цитокинов в плазме у больных РЖ в периоперационном периоде: фактора некроза опухоли- β – ФНО- β , интерферона- γ – ИФН- γ , интерлейкинов – ИЛ – 4, 6, 10, мономерный хемотаксический белок

1 – MCP-1 – и молекул адгезии: растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1, растворимого Е-селектина).

Материалы и методы

Нами динамически проанализированы плазменные концентрации цитокинов и молекул адгезии 64 пациентов, поступивших в отделения ГВКГ им. Н.Н.Бурденко для оперативного лечения по поводу РЖ. Всем пациентам проводили открытые операции, направленные на удаление злокачественной опухоли желудка. Основными видами оперативных вмешательств были гастрэктомия, проксимальная резекция и дистальная резекция желудка. В раннем послеоперационном периоде (3–9-е сутки) у 32 больных были диагностированы гнойно-септические осложнения. Частота развития осложнений составила 38,1%.

Анализировали концентрацию цитокинов и молекул адгезии в плазме крови в предоперационном периоде, а затем на 1, 2, 3 и 7-е послеоперационные сутки. Диагностику осуществляли методом проточной цитометрии (Coulter Epix XL-MCL) с использованием наборов "Multiplex".

В связи с высокой вариабельностью нормальных показателей концентраций цитокинов и молекул адгезии были исследованы образцы плазмы 12 доноров (табл. 1).

Результаты

В динамике исследовали плазму крови 64 пациентов в предоперационном и раннем послеоперационном периоде. Полученные данные представлены в табл. 2–6.

При анализе результатов были

Таблица 1. Показатели концентраций цитокинов (в пг/мл) и молекул межклеточной адгезии у доноров ($M \pm \sigma$)

Показатель	Доноры (n=12)
ИФН- γ	16,41 \pm 6,34
ИЛ-4	7,07 \pm 3,46
ИЛ-6	14,83 \pm 9,35
ИЛ-10	11,15 \pm 7,43
ФНО- β	8,65 \pm 6,12
MCP-1	112,42 \pm 75,87
sICAM-1	265,72 \pm 68,09
Е-селектин	40,38 \pm 22,58

выявлены следующие закономерности.

Концентрации ФНО- β и sICAM-1 носили ненормальный, хаотичный характер, что подтверждалось отсутствием достоверности между исследуемыми группами.

У пациентов с выявленными осложнениями наблюдалось резкое увеличение концентрации ИФН- γ (рис. 1), статистически эти данные не были достоверны. Причиной этого является снижение продукции ИФН- γ у больных с онкологическими заболеваниями. При развитии осложнений характерно именно увеличение концентрации ИФН- γ плазмы крови в 10–100 раз. В нашем исследовании увеличение концентрации наблюдалось только у осложнившихся в последующем пациентов, поэтому резкое увеличение концентрации ИФН- γ необходимо рассматривать как признак развития гнойно-септических осложнений.

Остальные показатели были относительно достоверны, но из-за отсутствия нормального распределения необходима была дополнительная статистическая обработка.

Для выявления прогностической значимости оценок концентраций в разные периоды наблюдений в отношении развития ранних послеоперационных гнойно-септических осложнений применили корреляционный анализ.

Затем мы провели анализ динамического изменения показателей, путем графического отражения средних величин. Достоверность указывалась на весь период исследования.

При проведении корреляционного анализа по методу Спирмена было установлено, что концентрация ИЛ-6 и Е-селектина находятся в прямой зависимости с развитием инфекционных осложнений, а уровень ИЛ-4 и ИФН- γ – в обратной. MCP-1 и sICAM-1 также находятся в прямой зависимости, но достоверная корреляция определяется только на 3–7-е сутки.

По данным анализа (табл. 7), как прогностические показатели в

Рис. 1 Динамика концентрации ИФН- γ .

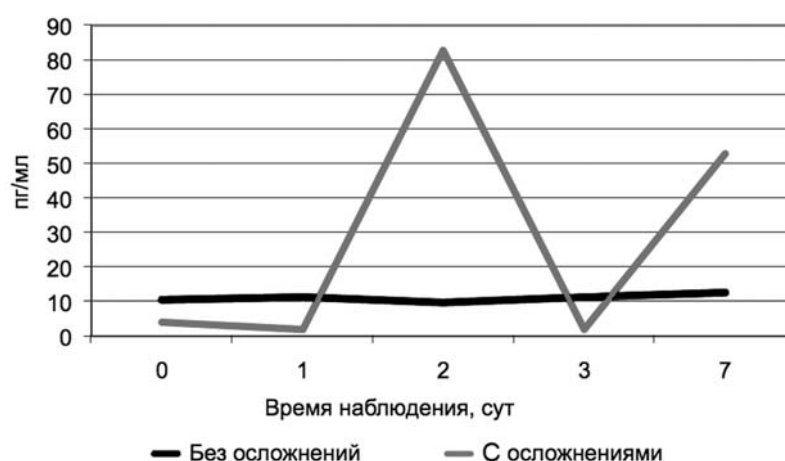


Таблица 2. Сравнительный анализ показателей (в пг/мл) у пациентов с осложнениями и без в предоперационный день

Показатели	Группа препаратов								p
	без осложнений (n=36)				с осложнениями (n=28)				
	M	σ	Me	m	M	σ	Me	m	
ИФН-γ пг/мл	10,5324	6,32774	12,8201	1,05462	3,9959	2,59824	1,9424	,49102	0,001
ИЛ-4	5,5938	2,92576	4,5000	,48763	3,8571	2,60580	2,8125	,49245	0,016
ИЛ-6	16,6375	9,47930	13,3150	1,67572	72,4943	93,94720	21,840	17,75435	0,001
ИЛ-10 пг/мл	14,7500	9,21335	16,5400	1,53556	9,1486	8,56907	8,5100	1,61940	0,17
ФНО-β	13,7333	6,06128	13,9200	1,01021	13,9571	4,46015	13,850	,84289	0,870
MCP-1	203,5322	30,37749	201,350	5,06292	239,1843	52,85632	227,01	9,98891	0,001
sICAM-1	421,6522	268,0098	295,400	44,66831	561,8571	429,06487	437,03	81,08564	0,114
Е-селектин	57,4578	26,70538	48,9100	4,45090	100,2371	39,65552	95,620	7,49419	0,001

Примечание. p (здесь и далее) – по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Выделенные строки обозначают на отсутствие достоверной взаимосвязи между исследуемыми группами. Здесь и в табл. 3–6: M – среднее (математическое ожидание), σ – среднеквадратичное отклонение, Me – медиана; m – стандартная ошибка среднего.

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей (в пг/мл) у пациентов с осложнениями и без в 1-й послеоперационный день

Показатель	Группа пациентов								p
	без осложнений (n=36)				с осложнениями (n=28)				
	M	σ	Me	m	M	σ	Me	m	
ИФН-γ	11,2230	5,58883	11,4604	,93147	1,9424	,1476	1,6587	,04893	0,001
ИЛ-4	4,8438	2,52196	3,0938	,42033	2,9531	,25156	2,8125	,06289	0,004
ИЛ-6	33,5378	27,41773	24,2500	4,56962	68,8525	30,03103	58,2850	7,50776	0,001
ИЛ-10	23,6100	16,29436	22,7100	2,71573	21,2900	19,52076	21,2900	6,90163	0,727
ФНО-β	14,8556	5,47864	12,6900	,91311	19,4225	6,56029	20,032	1,64007	0,012
MCP-1	334,0656	166,00290	267,1700	27,66715	350,0325	165,19272	333,7200	41,29818	0,750
sICAM-1	540,3477	296,36709	495,3200	50,09518	897,9400	661,59470	771,3650	165,39867	0,013
Е-селектин	74,6700	42,22505	62,0200	7,03751	117,2050	54,81763	122,6350	13,70441	0,004

Таблица 4. Сравнительный анализ показателей (в пг/мл) у пациентов с осложнениями и без во 2-й послеоперационный день

Показатель	Группа пациентов								p
	без осложнений (n= 36)				с осложнениями (n=28)				
	M	σ	Me	m	M	σ	Me	m	
ИФН-γ	9,7608	6,05052	10,1007	1,06959	82,8451	166,31119	1,9424	37,18831	0,016
ИЛ-4	6,4688	4,34633	4,5000	,82138	2,8125	,2794	2,3124	,03245	0,002
ИЛ-6	32,8629	26,29114	22,1800	4,96856	146,4550	96,94612	135,7900	24,23653	0,001
ИЛ-10	22,0857	9,70659	19,2700	1,83437	40,5375	43,22174	21,4500	10,80543	0,035
ФНО-β	13,0214	3,10191	12,3100	,58621	15,7675	6,36590	13,8450	1,59147	0,061
МСР-1	516,8700	383,78391	357,0100	72,52834	1117,6950	615,76686	1240,3950	153,94172	0,001
sICAM-1	523,3354	316,04707	361,4100	61,98193	1029,4500	635,88794	1003,4350	158,97199	0,002
Е-селектин	73,9271	52,99462	50,1200	10,01504	133,8733	39,00527	144,4000	11,25985	0,001

Таблица 5. Сравнительный анализ показателей (в пг/мл) у пациентов с осложнениями и без в 3-й послеоперационный день

Показатель	Группа пациентов								p
	без осложнений (n= 36)				с осложнениями (n=28)				
	M	σ	Me	m	M	σ	Me	m	
ИФН-γ	11,3827	7,53161	10,6835	1,68412	2,3309	,69495	1,9424	,17374	0,001
ИЛ-4	6,5250	4,37008	3,6563	,97718	3,9375	2,01246	2,8125	,50312	0,036
ИЛ-6	19,8680	23,01134	9,5700	5,14549	87,6500	4,5743	78,684	2,2631	0,001
ИЛ-10	15,4000	5,57955	13,9450	1,39489	12,1825	2,27809	12,9850	,56952	0,041
ФНО-β	12,0940	3,87900	10,8500	,86737	15,9625	7,54345	12,6950	1,88586	0,054
МСР-1	387,1080	303,15638	258,6600	67,78783	592,7533	234,91008	485,1500	67,81270	0,05
sICAM-1	600,9574	269,88589	574,5900	61,91607	778,6525	304,89705	891,4250	76,22426	0,121
Е-селектин	97,1260	74,40690	72,0500	16,63789	154,3050	45,77501	153,8650	11,44375	0,011

Таблица 6. Сравнительный анализ показателей (в пг/мл) у пациентов с осложнениями и без на 7-й послеоперационный день

Показатель	Группа пациентов								p
	без осложнений (n= 36)				с осложнениями (n=28)				
	M	σ	Me	m	M	σ	Me	m	
ИФН-γ	12,6502	4,40459	13,4029	,77863	53,0031	94,24315	3,4964	17,81028	0,019
ИЛ-4	6,5742	3,84952	5,3438	,68050	3,0134	,50111	2,8125	,09470	0,001
ИЛ-6	22,1543	14,29427	20,1500	2,70136	55,2286	44,92372	20,7500	8,48979	0,001
ИЛ-10	24,2638	11,35538	24,1750	2,00737	20,7743	16,72600	16,7700	3,16092	0,343
ФНО-β	13,4038	4,89411	11,8850	,86516	14,5071	4,29983	12,3100	,81259	0,361
МСР-1	242,9500	112,3053	222,	19,85296	657,1100	362,6877	472,900	74,03332	0,001
sICAM-1	508,3465	256,4143	404,890	46,05337	1105,5886	535,4287	997,360	101,18652	0,001
Е-селектин	52,5400	20,47545	46,6950	3,61958	177,3257	50,94522	170,760	9,62774	0,001

Таблица 7. Корреляционный анализ по Спирмену показателей у больных с осложнениями

Показатель	Исходно	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	7-е сутки
ИФН-γ, пг/мл	-,520(**) ,001	-,733(**) ,001	-,318(*) ,022	-,678(**) ,001	-,279(*) ,031
ИЛ-4, пг/мл	-,437(**) ,001	-,339(*) ,014	-,652(**) ,001	-,379(*) ,022	-,655(**) ,001
ИЛ-6, пг/мл	,287(*) ,021	,668(**) ,001	,717(**) ,001	,866(**) ,001	,337(*) ,011
ИЛ-10, пг/мл	-,288(*) ,021	,000 1,000	,000 1,000	-,218 ,230	-,247 ,057
ФНО-β, пг/мл	,041 ,748	,356(**) ,010	,060 ,700	,260 ,126	,155 ,236
МСР-1, пг/мл	,342(**) ,006	,045 ,754	,359(*) ,017	,507(**) ,003	,716(**) ,001
sICAM-1, пг/мл	,178 ,160	,178 ,206	,359(*) ,017	,173 ,312	,588(**) ,001
Е-селектин, пг/мл	,533(**) ,001	,267 ,055	,494(**) ,001	,520(**) ,001	,866(**) ,001

Примечание. Значимые значения $r > 0,4$ (выделено в таблице).

предоперационном периоде можно рассмотреть ИФН- γ , ИЛ-4 и Е-селектин. Для диагностики осложнений в послеоперационном периоде рассмотрим ИЛ-4, ИЛ-6, МСР-1 и Е-селектин.

Для того чтобы оценить концентрации показателей для прогноза гнойно-септических осложнений мы построили рабочие характеристические кривые (ROC – receiver operator curves) и оценили площади под кривыми (AUROC). Данный анализ позволяет выявить уровень концентрации каждого исследуемого показателя, который указывает на развитие осложнений. Для хорошей разрешающей способности площадь под кривой для показателя должна быть более 0,8 (80%). Исследовали периоды, которые были достоверны при корреляционном анализе.

На рис. 2 представлен пример ROC-графика. В табл. 8–11 указаны площади под кривой. С помощью графика выявляется точка на кривой, которая наиболее четко отвечает требованиям специфичности и чувствительности.

Для прогнозирования желательная точка, являющаяся определенной концентрацией, которая будет как чувствительна, так и специфична. К сожалению, это не всегда возможно. По этой причине было решено в случае с диагностикой осложнений большее внимание уделять чувствительности, что позволит нам не пропустить возможное осложнение, но приведет к включению в группу риска пациентов, у которых они не были выявлены.

В предоперационный день осложнения развивались при концентрации ИФН- γ <9,1 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 70%).

В 1-й послеоперационный день уровень ИФН- γ был <6,9 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 78%). На 3-й <5,2 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 80%).

Особенностью пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу РЖ, является развитие в послеоперационный период осложнений на фоне низких концентраций ИФН- γ .

В предоперационный день осложнения развивались при концентрации ИЛ-4 <10,5 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 20%). На 2-й послеоперационный день при концентраци-

Таблица 8. Результаты анализа рабочих характеристических кривых концентраций ИФН- γ

Сутки	AUROC	p
0	0,801	0,001
1	0,944	0,001
3	0,875	0,001

Таблица 10. Результаты анализа рабочих характеристических кривых концентраций ИЛ-6

Сутки	AUROC	p
1	0,938	0,001
2	0,927	0,001
3	0,906	0,001

ях ИЛ-4 <3,1 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 71%), на 7-й <3,5 пг/мл (чувствительность – 85%, специфичность – 75%).

В 1-й послеоперационный день осложнения развивались при концентрации ИЛ-6 >41 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 92%), на 2-й послеоперационный день >26,1 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 72%), на 3-й >24,8 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 70%).

В предоперационный день осложнения развивались при концентрации Е-селектин >40 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 50%), на 2-й послеоперационный день значение данного показателя было >72,2 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 71%), на 3-й

Таблица 9. Результаты анализа рабочих характеристических кривых концентраций ИЛ-4

Сутки	AUROC	p
0	0,730	0,002
2	0,857	0,001
7	0,848	0,001

Таблица 11. Результаты анализа рабочих характеристических кривых концентраций Е-селектина

Сутки	AUROC	p
0	0,810	0,001
2	0,810	0,002
3	0,8	0,002
7	0,997	0,001

>88,1 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 80%), на 7-й >81,7 пг/мл (чувствительность – 100%, специфичность – 88%).

Для уточнения и подтверждения полученных данных было решено провести анализ рисков развития осложнений при выявленных условиях. Полученные данные представлены в табл. 12.

Согласно результатам анализа, у больных с указанными условиями риски развития осложнений были достоверно выше. Исключением является концентрация ИЛ-4 в предоперационный день: из-за низкой специфичности этот показатель нельзя использовать для прогноза развития гнойно-септических осложнений.

При проведении корреляционного анализа концентрации Е-селектина и ИФН- γ в предоперационном периоде по методу Спир-

Рис. 2. ROC-график.

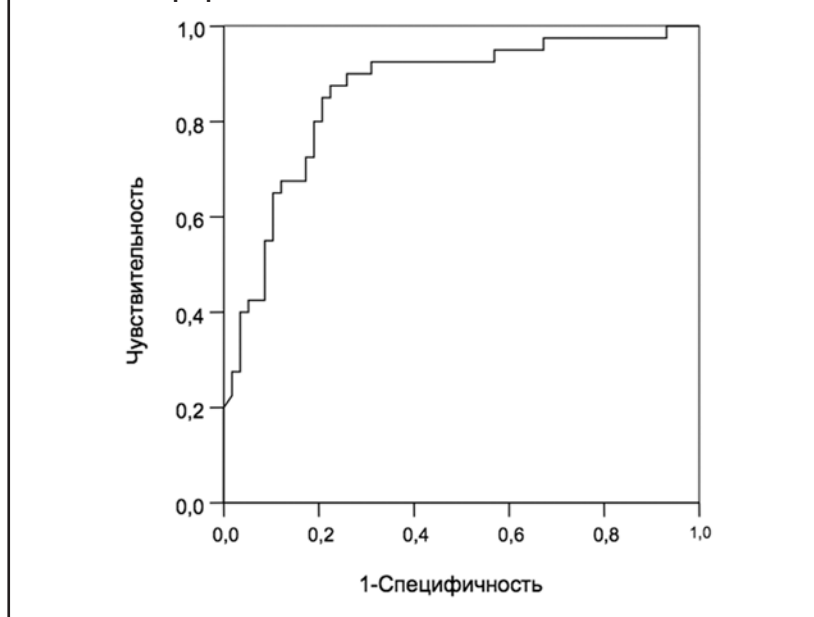


Таблица 12. Отношения шансов для прогноза инфекционных осложнений

Показатель	Риск развития в разы	95% доверительный интервал		p<
ИФН-γ				
до операции	3,333	2,076	5,351	<0,001
через 1 сут	3	1,704	5,283	<0,001
через 3 сут	5	2,081	12,013	<0,001
ИЛ-4				
до операции	1,875	1,480	2,376	<0,093
через 2 сут	3	1,704	5,283	<0,01
через 7 сут	3,429	1,846	6,366	<0,001
ИЛ-6				
через 1 сут	5	2,081	12,013	<0,001
через 2 сут	3	1,704	5,283	<0,001
через 3 сут	4	1,712	9,346	<0,001
Е-селектин				
до операции	2,167	1,615	2,906	<0,01
через 2 сут	2,5	1,462	4,276	<0,001
через 3 сут	5	2,081	12,013	<0,001
через 7 сут	8	3,199	20,008	<0,001

мена выявлена обратная зависимость ($r=-0,440$; $p<0,001$), также обратная связь наблюдалась в 1-й послеоперационный день между ИЛ-6 и ИЛ-4 ($r=-0,548$; $p<0,001$).

Выводы

В результате проведенного анализа была доказана возможность использования ИФН-γ, ИЛ-4, ИЛ-6, МСР-1 и Е-селектина как маркеров развития гнойно-септических осложнений. Были доказаны следующие моменты.

1. Оценка концентраций ИФН-γ и Е-селектина уже в предоперационном периоде может помочь выявить пациентов, входящих в группу риска развития гнойно-септических осложнений.

2. Концентрации ИФН-γ, ИЛ-4, ИЛ-6 и Е-селектина, уже в 1–3-и сутки являются прогностически достоверными показателями при диагностике развития гнойно-септических осложнений.

3. Установлено, что наиболее достоверными являются изменения концентраций ИЛ-6 и Е-селекти-

на.

4. Изменение концентраций ФНО-β, ИЛ-10, ICAM-1 и МСР-1 не обладают необходимой достоверностью при диагностике развития гнойно-септических осложнений.

5. Высокие концентрации ИФН-γ в послеоперационном периоде, превышающие предоперационные показатели в 10–100 раз, являются прогностическими в диагностике развития гнойно-септических осложнений.

Литература

1. Ефименко НА. Хирургическая инфекция – проблема в Вооруженных силах Российской Федерации. Актуальные вопросы инфекции в хирургии: Научно-практическая конференция: Материалы. М: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, 1999; 3–5.
2. Гумеров АА, Миронов ПИ, Викторова ВВ, Викторова ТВ. Метаболические и иммунологические изменения при аппендикулярном перитоните у детей, осложненном полиорганной недостаточностью. Вестн. хир. 1997; 5: 61–3.
3. Белофриницкая ТЕ, Витковский ЮА, Гительман НА и др. Значение показателей неспецифической резистентности

организма в прогнозировании гнойно-септических осложнений в акушерско-гинекологической практике. Цитомедины. Вып. 2. Чита, 1996; 58–9.

4. Дмитриева НВ, Смолянская АЗ, Петухова ИИ и др. Таксономическая структура возбудителей инфекций в онкологической клинике. Совр. онкол. 2001; 3 (3).

5. Ерюхин ИА, Гельфанд БР, Шлятников СА. Хирургические инфекции. Руководство. СПб: Питер, 2003.

6. Канишин НН. Послеоперационные гнойные осложнения (клиника, диагностика, профилактика и лечение). Республиканский сборник научн. трудов. М, 1993; 92: 3–4.

7. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. A New hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process [text]. Chest 1997; 1: 235–43.

8. Сенис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева. М: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004.

9. Левит ДА, Лейдерман ИИ, Гусев ЕЮ, Левит АЛ. Особенности развития острофазного ответа и цитокинемии при системной воспалительной реакции инфекционного и неинфекционного генеза. Инфекц. в хир. 2007; 2: 33–7.

Эффективность глутамина в коррекции метаболических нарушений у больных перитонитом

В.Б.Зингеренко

Кафедра хирургии Государственного Института усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Лечение распространенных форм вторичного гнойного перитонита остается одной из главных проблем неотложной абдоминальной хирургии в связи с сохраняющейся достаточно высокой летальностью (20–30%), ведущей причиной которой является полиорганная недостаточность [3, 6, 8, 11].

Современные представления о развитии всей цепи патологических реакций организма, вплоть до полиорганной недостаточности (ПОН), у больных перитонитом основаны на концепции абдоминального сепсиса, в которой ведущая роль принадлежит системной воспалительной реакции (СВР) на хирургическую инфекцию в брюшной полости [3, 8, 9].

Одним из наиболее ярких проявлений СВР являются выраженные метаболические нарушения со сдвигом метаболических процессов в сторону гиперметаболизма – гиперкатаболизма. Катаболический тип обменных процессов характеризуется развитием выраженной белково-энергетической недостаточности, нарушением питания и невозможностью обеспечить организм необходимыми питательными веществами естественным путем. В свою очередь, нарушения метаболизма рассматривают как ключевое звено в развитие органной недостаточности и ПОН при критических состояниях [4, 5, 10, 15].

С позиций доказательной медицины, современная комплексная интенсивная терапия перитонита, наряду с хирургическим лечением и антибактериальной терапией, как обязательный компонент включает адекватную коррекцию метаболических нарушений и полноценное обеспечение энергопластических потребностей организма [3, 4, 9, 17, 20].

Изменившиеся в последнее время представления о механизмах формирования СВР на стресс и нарушения метаболизма оказали

влияние на концепцию клинического питания в критических состояниях. Подходы к разработке новых методов лечения основываются на представлении о ведущей роли биохимических медиаторов и цитокинов в развитии патологического процесса. Прежде всего, это касается включения в среды парентерального и энтерального питания фармаконутриентов (глутамин, аргинин, омега-3-жирные кислоты) с целью оказать влияния на воспалительный ответ, иммунный статус, сохранение кишечного барьера, улучшение белкового обмена, разрешение синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, коррекции специфических метаболических нарушений [1, 2, 4, 13, 18].

Одним из наиболее широко обсуждаемых в современной литературе фармаконутриентов является аминокислота – L-глутамин. Глутамин – условно-незаменимая аминокислота, присутствующая в организме в наибольшем количестве, участвует в динамическом межорганном обмене, используется практически всеми органами. Глутамин занимает центральное место в азотистом обмене и играет ведущую роль как специфический пластический материал, участвующий в синтезе белков и важнейший энергетический субстрат для большинства быстроделющихся клеток, включая клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поджелудочной железы, легочных альвеол и лейкоциты.

В норме организм синтезирует глутамин в достаточном количестве. При гиперметаболической реакции развивается выраженный дефицит глутамина, так как его потребление резко возрастает, а синтез становится недостаточным, в первую очередь, за счет ограничения экзогенного поступления необходимых нутриентов и нарушения функций ЖКТ. Основная причина развития дефицита

глутамина – большое количество метаболических реакций, которые зависят от глутамина и высокая потребность в нем быстропролиферирующих клеток. Дальнейшее истощение депо глутамина приводит к прогрессивной атрофии кишечника, иммунодефициту [20].

Существует большое количество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о позитивном влиянии нутритивной поддержки обогащенной глутамином при критических состояниях [22]. Вместе с тем в литературе продолжается обсуждаться вопрос о приоритете внутривенного или энтерального введения глутамина, нет достаточных данных об эффективности внутривенного введения глутамина при коррекции метаболических нарушений у больных перитонитом.

В данной работе рассматривается вопрос эффективности внутривенного введения препарата Дипептивен – 20% раствор, содержащий дипептид аланил-глутамин (глутамин 13,5 г/100 мл, аланин 8,2 г/100 мл) в коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержке у больных перитонитом.

Материал и методы

В работе проанализированы результаты проспективного рандомизированного обследования 65 больных с распространенным перитонитом разной этиологии. Основными причинами развития общего перитонита были перфорация полых органов брюшной полости (26 случаев), острая спаячная тонкокишечная непроходимость (21 случай), деструктивные формы холецистита (10 случаев) и аппендицита (8 случаев). Средний возраст больных составил 49,7±14,5 года.

Согласно Мангеймскому индексу перитонита (MPI), больных со II степенью тяжести было 55,4% (36 человек), с III степенью –

44,6% (29 человек). Тяжесть состояния больных по Apache II – $17,9 \pm 0,7$ балла. По исходным показателям тяжести состояния больных и нозологическим причинам перитонита существенных различий между группами не было.

Больные были разделены на 2 рандомизированные группы. В 1-й (контрольной, $n=31$) и во 2-й (основной, $n=34$) группах программа ПП была идентична и включала: 10% раствор аминокислот, 20% раствор глюкозы, 20% жировые эмульсии, стандартный суточный набор витаминов (комплекс витаминов "Церневит"), микроэлементы (суточный набор "Аддамель"). Длительность ПП – 5–7 сут. Объем ПП в среднем составлял 25–30 мл/кг/24 ч ($1800\text{--}2400$ ккал/сут) и обеспечивал поступление 14–16 г азота, 70–90 г липидов, 240–320 г глюкозы.

Отличием 2-й группы было включение в программу нутритивной поддержки в течение 7 сут послеоперационного периода внутривенного введения 20% раствора "Дипептивен" (200 мл/24 ч), что обеспечивало поступление 27 г/24 ч L-глутамин. Дипептивен вводили параллельно со средами парентерального питания и инфузионными растворами.

У всех больных оперативное вмешательство заканчивали интубацией тонкой кишки полифункциональным двухканальным силиконовым зондом ЗКС-21,25. С первых часов после операции через зонд проводили декомпрессию, кишечный лаваж и энтеросорбцию. Кишечный лаваж осуществляли путем введения через инфузионный канал зонда глюкозо-солевого раствора с добавлением энтеросорбентов на фоне постоянной аспирации кишечного содержимого через декомпрессионный канал зонда (ОП-01, разрежение 10–15 мм водн. ст.). По мере восстановления всасывательной и переваривающей функций тонкой кишки поэтапно переходили на внутрикишечное введение глюкозо-солевого раствора, а затем стандартной смеси (Нутриэн Стандарт). Соответственно увеличению объема и пищевой ценности энтерального питания уменьшали объем внутривенной инфузионной терапии и парентерального питания. К 7–10-м суткам нутритивную терапию осуществляли только энтерально путем введения 2500 мл

стандартной смеси (2500 ккал).

С целью оценки нарушений основных параметров гомеостаза и эффективности проводимой коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержки, помимо общеклинических методов, были использованы методы исследования параметров метаболизма, компонентного состава тела, уровня ферментов и гормонального статуса, функционального состояния ЖКТ. Концентрацию аминокислот плазмы крови в послеоперационном периоде определяли на автоматическом аминокислотном анализаторе "Hitachi" (L8800 AAA System Manager). По данным аминокрамм, рассчитывали общую концентрацию свободных аминокислот в плазме (ЕАК), незаменимых аминокислот, заменимых аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью (ЕАКРЦ – валин, лейцин, изолейцин), индекс Фишера (ИФ).

Результаты и обсуждение

Полученные данные позволили определить степень тяжести метаболических расстройств у больных перитонитом и эффективность их разрешения в зависимости от дополнительного включения в программу нутритивной поддержки внутривенного введения дипептида аланил-глутамин.

При изучении основных показателей метаболизма в 1-е сутки после операции у больных как 1-й, так и 2-й группы обнаружили выраженные проявления гиперметаболизма – гиперкатаболизма с нарушениями водно-электролитного, белкового, углеводного и липидного обмена. На катаболическую реакцию организма, снижение белковообразующей функции печени и увеличение потерь белка указывала прогрессирующая диспротеинемия: уровень общего белка $55,7 \pm 1,2$ г/л, альбумина $24,1 \pm 1,8$ г/л, глобулинов $29,4 \pm 2,2$ г/л, трансферрина $1,61 \pm 0,19$ г/л, коэффициент А/Г 0,78 (табл. 1). Интенсивность катаболизма с усиленным распадом смешанного мышечного белка отражает значительное повышение суточной экскреции азота с мочой ($14,2\text{--}15,9$ г/сут) и отрицательный баланс азота. Одновременно происходило усиление синтеза белков острой фазы (C-реактивный белок $12,64 \pm 1,49\text{--}13,25 \pm 1,81$ мг/дл; табл. 1).

При исследовании аминокислотного состава плазмы крови у больных 1-й группы в период с 1-

х по 3-и сутки после операции отмечено снижение общей концентрации свободных аминокислот в плазме (Еак) с $3361,5\text{--}322,8$ мкмоль/л до $2195,7 \pm 251,6$ мкмоль/л и заменимых аминокислот $2355,2 \pm 248,6$ мкмоль/л до $1369,9 \pm 127,8$ мкмоль/л с последующим повышением их содержания к 7-м суткам до $2678,1 \pm 148,7$ и $1703,3 \pm 95,4$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$). В то же время исходно низкая концентрация незаменимых аминокислот с разветвленной цепью (Еакрц) $397,4 \pm 71,2$ мкмоль/л к 3-м суткам продолжала снижаться до $825,8 \pm 81,9$ мкмоль/л и $384,2 \pm 93,2$ мкмоль/л соответственно с последующим увеличением к 7-м суткам до $974,8 \pm 69,4$ и $496,7 \pm 91,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$). ИФ имел некоторую тенденцию к снижению, но на всех этапах исследования в обеих группах оставался в пределах нормы ($2,72\text{--}2,64$).

Анализ спектра аминокислот у больных 1-й группы в 1-е сутки после оперативного вмешательства показал, что концентрация глутамин и аланин в плазме крови повышена в среднем на 5–7%, аргинин и орнитин – в полосу физиологической нормы, а пролин снижена ($117,2 \pm 15,3$ мкмоль/л). В последующем с 1-х по 3-и сутки концентрация указанных аминокислот резко снижалась и имела тенденцию к нормализации на 7-е сутки. Несмотря на выявленную положительную динамику с 1-х по 7-е сутки полной компенсации аминокислотного спектра у больных 1-й группы не происходило (табл. 2).

Таким образом, динамика изменения общей концентрации аминокислот и профиля аминокислот отражают степень тяжести метаболических нарушений характерных для синдрома гиперкатаболизма – гиперметаболизма. При этом количественная и качественная потребность в аминокислотах изменяется, возникает избирательная недостаточность отдельных аминокислот, таких как глутамин, аргинин, орнитин, пролин. Усиленный распад белков скелетной мускулатуры поддерживает отрицательный азотистый баланс. Азотистый баланс, несмотря на достоверную положительную динамику, остается отрицательным до 5–7-х суток послеоперационного периода ($-4,4 \pm 0,7$; см. табл. 2).

На фоне ППП, а затем смешанного парентерального + энтерального питания с включением аланил-глутамина стабилизация показателей белкового обмена у больных 2-й группы происходила в более короткие сроки, чем у больных 1-й группы (см. табл. 1). С 1-х по 7-е сутки отмечено повышение уровня общего белка до $62,5 \pm 1,2$ г/л, альбумина $33,7 \pm 0,6$ г/л, глобулинов $30,8 \pm 1,3$ г/л, трансферрина $2,31 \pm 0,15$ г/л ($p < 0,05$). А/Г коэффициент – $1,09 \pm 0,1$. Концентрация С-реактивного белка снизилась до $2,15 \pm 0,85$ мг/дл ($p < 0,05$; см. табл. 1). Выделения с мочой белка уменьшилось до 40–45 г/24 ч. Положительный баланс азота по сравнению с 1-ми сутками ($-18,5 \pm 1,1$ г/24 ч) к 7–8-м суткам составил $5,2 \pm 0,9$ г/24 ч ($p < 0,05$; см. табл. 1).

При исследовании аминокислотного состава плазмы крови выявлено повышение как общего пула аминокислот ($2927,9 \pm 153,6$ мкмоль/л), включая заменимые и незаменимые аминокислоты, так и ряда аминокислот, в частности глутамина ($498,9 \pm 35,7$ мкмоль/л), орнитина ($142,9 \pm 3,2$ мкмоль/л), аргинина ($127,1 \pm 16,8$ мкмоль/л), пролина ($276,1 \pm 22,3$ мкмоль/л) с одновременным снижением к нормальному уровню аланина ($316,1 \pm 28,9$ мкмоль/л). Снижение уровня аланина до уровня нормы отражает уменьшение катаболизма белков. ИФ находился в пределах $3,03$ – $3,35$ (см. табл. 2).

Таким образом, низкие величины параметров белкового обмена (общий белок, альбумин, трансферрин, свободные аминокислоты сыворотки крови, суточная экскреция азота) в 1-е сутки пос-

леоперационного периода характеризуют смещение обменных процессов в сторону выраженного гиперкатаболизма.

Особенности спектра аминокислот заключались в достоверном увеличении концентрации глутамина и аланина на 1-е сутки. В последующем с 1-х по 3-и сутки отмечается снижение уровня глутамина, аргинина, орнитина, пролина. Можно предположить, что выявленная динамика уровня аминокислот отражает активацию основных звеньев биохимических реакций – скелетная мускулатура–печень, с выбросом из мышечной ткани аминокислот и включением их в во внутрипеченочный глюконеогенез. Протеолиз мышц с усиленным расходом глутамина и мощным выбросом аланина является классическим признаком гиперметаболизма –

Таблица 1. Динамика показателей белкового обмена в послеоперационном периоде

Показатель	Группа	Послеоперационный период, сут			
		1-е	3-и	5-е	7-е
Общий белок, г/л	1-я	$55,7 \pm 1,2$	$54,6 \pm 1,9^*$	$56,1 \pm 2,5^*$	$60,6 \pm 1,3^*$
	2-я	$54,9 \pm 1,7$	$55,5 \pm 2,8^*$	$60,4 \pm 1,5^*$	$62,5 \pm 1,2^*$
Альбумины, г/л	1-я	$24,1 \pm 1,8$	$23,7 \pm 0,3^*$	$27,0 \pm 0,4^*$	$28,9 \pm 1,4^*$
	2-я	$23,9 \pm 1,3$	$25,20,8^*$	$29,1 \pm 0,5^*$	$33,7 \pm 0,6^*$
Глобулины, г/л	1-я	$30,5 \pm 2,4$	$28,9 \pm 1,9^*$	$30,1 \pm 1,7^*$	$31,7 \pm 0,5^*$
	2-я	$29,4 \pm 2,2$	$28,6 \pm 1,7^*$	$29,5 \pm 1,1^*$	$30,8 \pm 1,3^*$
А/Г коэффициент	1-я	$0,78 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,1^*$	$0,89 \pm 0,3^*$	$0,91 \pm 0,1^*$
	2-я	$0,79 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,2^*$	$0,99 \pm 0,1^*$	$1,09 \pm 0,1^*$
Трансферрин, г/л	1-я	$1,61 \pm 0,19$	$1,11 \pm 0,09^*$	$1,45 \pm 0,05^*$	$1,89 \pm 0,03^*$
	2-я	$1,65 \pm 0,2$	$1,72 \pm 0,17^*$	$2,07 \pm 0,23^*$	$2,31 \pm 0,15^*$
СРБ, мг/дл	1-я	$12,64 \pm 1,49$	$9,31 \pm 1,32^*$	$5,27 \pm 0,93^*$	$3,11 \pm 0,72^*$
	2-я	$13,25 \pm 1,81$	$6,63 \pm 1,14^*$	$4,21 \pm 1,01^*$	$2,15 \pm 0,85^*$
Баланс азота, г/24 ч	1-я	$-18,9 \pm 1,3$	$-11,5 \pm 1,1^*$	$-5,2 \pm 0,9^*$	$-4,4 \pm 0,7^*$
	2-я	$-18,5 \pm 1,1$	$-5,3 \pm 0,8^*$	$-2,1 \pm 0,4^*$	$+5,2 \pm 0,9^*$

Примечание. $*p < 0,05$ по сравнению со значением показателя в 1-е сутки. СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 2. Состояние спектра аминокислот в плазме крови у больных 1-й и 2-й группы (в мкмоль/л)

Показатель	Группы	Послеоперационный период, сут		
		1-е	2-е	7-е
ЕАК (сумма аминокислот)	1-я	$3361,5 \pm 322,8$	$2195,7 \pm 251,6^*$	$2678,1 \pm 148,7^*$
	2-я	$3213,8 \pm 297,4$	$2345,6 \pm 179,4^*$	$2927,9 \pm 153,6^*$
Заменимые аминокислоты	1-я	$2355,2 \pm 248,6$	$1369,9 \pm 127,8^*$	$1703,3 \pm 95,4^*$
	2-я	$2279,3 \pm 205,1$	$1487,7 \pm 194,5^*$	$1922,6 \pm 89,9^*$
Незаменимые аминокислоты	1-я	$1006,3 \pm 137,2$	$825,8 \pm 81,9^*$	$974,8 \pm 69,4^*$
	2-я	$934,9 \pm 141,3$	$858,3 \pm 94,5^*$	$1005,3 \pm 71,5^*$
ЕАКРЦ (аминокислоты с разветвленной цепью)	1-я	$397,4 \pm 71,2$	$384,2 \pm 93,2^*$	$496,7 \pm 91,5^*$
	2-я	$375,8 \pm 81,5$	$369,8 \pm 49,6^*$	$511,5 \pm 78,3^*$
Глутамин	1-я	$421,6 \pm 28,3$	$295,3 \pm 49,1^*$	$385,6 \pm 41,3^*$
	2-я	$487,5 \pm 35,4$	$375,2 \pm 47,4^*$	$498,9 \pm 35,7^*$
Аргинин	1-я	$140,7 \pm 21,9$	$72,6 \pm 11,3^*$	$97,3 \pm 13,2^*$
	2-я	$139,5 \pm 27,4$	$88,2 \pm 15,4^*$	$127,1 \pm 16,8^*$
Орнитин	1-я	$129,5 \pm 37,5$	$67,3 \pm 4,8^*$	$85,9 \pm 8,7^*$
	2-я	$122,6 \pm 34,2$	$101,2 \pm 7,3^*$	$142,9 \pm 3,2^*$
Аланин	1-я	$459,8 \pm 72,1$	$532,5 \pm 39,7^*$	$428,9 \pm 59,4^*$
	2-я	$432,4 \pm 57,6$	$394,3 \pm 25,1^*$	$316,1 \pm 28,9^*$
Пролин	1-я	$117,2 \pm 15,3$	$97,9 \pm 5,2^*$	$131,4 \pm 16,2^*$
	2-я	$111,5 \pm 14,2$	$159,4 \pm 18,7^*$	$276,1 \pm 22,3^*$

Примечание. $*p < 0,05$ по сравнению со значением показателя в 1-е сутки послеоперационного периода.

усиленный распад белков. При этом синтез белков острой фазы и процессы глюконеогенеза в печени существенно усиливаются. Уровень экскреции азота подтверждает наличие значительных потерь белка. Возрастающая потеря азота, проявляющаяся увеличением образования мочевины, обусловлена компенсаторным повышением реакции печеночной деаминации в ответ на увеличение концентрации аминокислот в плазме [11, 21, 25, 26].

При этом количественная и качественная потребность в аминокислотах изменяется, возникает избирательная недостаточность отдельных аминокислот и, в первую очередь, глутамина.

Сравнение полученных результатов показало, что среднее суточное поступление азота и энергии в группах было сопоставимо. Тем не менее, во 2-й группе на фоне дополнительного внутривенного введения аланил-глутамина коррекция гипо- и диспротеинемии, а также восстановление баланса азота происходило в более короткие сроки и эффективнее, чем в 1-й группе больных. По-видимому, положительная динамика в коррекции нарушений белкового обмена обусловлены применением глутамина.

В соответствии со сложившейся концепцией глутамин занимает центральное место в азотистом обмене. Среди различных функций, присущих глутамину, на первый план выступает его роль как специфического пластического материала. Две аминокислоты обеспечивают его уникальность как донора и акцептора азота. Глутамин – предшественник синтеза пуринов и пиримидинов, необходимый для образования всех азотистых оснований, входящих в состав рибонуклеиновых (РНК) и дезоксирибонуклеиновых (ДНК) кислот, которые, в свою очередь, являются необходимыми компонентами структур, участвующих в синтезе белков. Аминокислота, получаемая при гидролизе глутамина до глутамата, используется в разных реакциях, включая синтез аланина из пирувата, аспарагиновой кислоты из оксалоацетата. В дальнейшем глутамат подвергается реакции дезаминирования с образованием пролина. Альфа-кетоглутарат, образуемый с участием глутаматдегидрогеназы в цикле Кребса, через оксалоацетат принимает участие в синтезе ас-

партата и других аминокислот [16, 19].

Показано, что глутамин необходим для синтеза белков и нуклеотидов, что он является важнейшим энергетическим субстратом для большинства быстродействующих клеток, включая клетки ЖКТ, поджелудочной железы, легочных альвеол и лейкоциты. Многочисленные работы, проведенные с культурой клеток эпителиоцитов, лимфоцитов, макрофагов и фибробластов показали, что быстрый рост этих клеток зависит от присутствия в среде глутамина. Глутамин играет роль транспортного средства для переноса аммиака в нетоксической форме из периферических тканей в почки для экскреции или в печень для превращения в мочевины [19–21].

Ускоренное высвобождение глутамина сопровождается его включением в метаболические процессы клетками кишечника, лимфоидной ткани, печени и почек. Образовавшийся дефицит глутамина приводит к прогрессивной атрофии кишечника, сопровождающейся снижением толщины слизистой оболочки и ее массы, уменьшением активности пристеночных ферментов, нарушением структуры ворсинок и бактериальной инвазией. В то же время поступление глутамина в клетки мышц и печени повышает их гидратацию и выступает в качестве анаболического пролиферативного сигнала [2, 4, 5, 21, 24].

В целом эффективность внутривенного введения глутамина отражает положительную динамику восстановления как спектра аминокислот, в частности глутамина и аргинина, так и общего пула аминокислот, включая концентрацию заменимых и незаменимых аминокислот.

Судя по результатам выполненных исследований, внутривенное введение 200 мл/24 ч дипептивена оказало корригирующее действие на дефицит глутамина. К 7-м суткам концентрация глутамина ($498,9 \pm 35,7$ мкмоль/л) в плазме крови у больных 2-й группы была достоверно выше, чем в 1-е сутки после оперативного вмешательства. Нормализация уровня глутамина играет ведущую роль не только в лечении метаболических нарушений, но и в разрешении СКН. Во взаимодействии мускулатура–кишечник важное значение имеет повышенное выделение при протеолизе скелетной муску-

латуры глутамина. Углеродный каркас глутамина служит главным источником энергии для быстродействующих клеток, таких как слизистая оболочка кишечника, альвеолоциты, делящиеся лимфоциты. Глутамин служит главным переносчиком азота из скелетной мускулатуры во внутренние органы [2, 14, 15].

ЖКТ является главным местом метаболизма глутамина. Кишечник извлекает от 20 до 30% циркулирующего глутамина. В кишечнике глутамин дезаминируется, образуя аммиак и глутамат, которые могут преобразовываться в альфа-кетоглутарат и входить в цикл Кребса. Кроме того, глутамин является важнейшим субстратом для поддержания слизистой оболочки кишечника и укрепления кишечного барьера у больных в критических состояниях [2, 13, 15]. Согласно полученным клиническим и рентгенологическим данным, СКН во 2-й группе разрешался в среднем на 2–3 дня раньше, чем в 1-й, что позволяло в более ранние сроки включать в комплекс нутритивной поддержки энтеральный компонент. В свою очередь, раннее энтеральное питание в сочетании с парентеральным создает предпосылки для адекватного обеспечения энергетических и пластических потребностей больных перитонитом.

Не менее важным фактом, установленным по результатам исследования, является стимуляция выработки инсулина, разрешение инсулинорезистентности и гипергликемии на фоне внутривенного применения глутамина. Несмотря на повышенный в 1-е сутки после операции в крови уровень глюкозы ($11,3 \pm 1,5$ ммоль/л), синтез инсулина не увеличивается ($5,5 \pm 0,9$ мкЕД/мл), что и приводит к спонтанной гипергликемии. В последующем у больных 2-й группы с 1-х по 5-е сутки уровень инсулина в крови повышается до 9–12 мкЕД/мл, а глюкозы снижается до 6–7 ммоль/л ($p < 0,05$). Выявлена достоверная разница между группами ($p < 0,05$). Снижение толерантности тканей к глюкозе и инсулинорезистентности на фоне парентерального введения инсулина было показано в ряде экспериментальных и клинических исследований [26, 27]. Полученные данные свидетельствуют о том, что инфузии глутамина повышали как общий уровень усвоения глюкозы, так и ее печеночный

синтез. Одновременно возрастала концентрация инсулина в плазме крови. Влияние глутамина на углеводный обмен имеет большое практическое значение при лечении стрессиндуцированной гипергликемии и инсулинорезистентности у больных в критических состояниях.

Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что включение в комплексную интенсивную терапию перитонита внутривенное введение дипептида аланил-глутамин адекватно корректирует постагрессивный дефицит глутамин, способствует выработке инсулина, нормализации белкового и углеводного обмена, положительного азотистого баланса и оказывает анаболический эффект.

Литература

1. Тутельян ВА, Попова Т.С. Новые стратегии в лечебном питании. М.: Медицина, 2002.
2. Гельфанд БР, Мамонтова БР, Белоцерковский БЗ. и др. Эффективность дипептидена как компонента нутритивной терапии у больных с абдоминальным сепсисом (краткий обзор литературы и результаты собственных исследований). *Consilium Medicum. Экстравыпуск*. 2005; с. 3–7.
3. Гельфанд БР, Бурневич СЗ, Питкович ВЕ. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестарую проблему. *Вестн. интенсивн. тер.* 1996; 4: 29–35.
4. Попова Т.С., Шестопалов АЕ, Тамазашвили ТШ, Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вести, 2002.
5. Руднов ВА. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. *Consilium Medicum* 8 (7): 55–60.
6. Савельев В.С., Филимонов МИ, Ерюхин ИА. и др. Хирургическое лечение перитонита. *Инф. в хир.* 2007; 2: 7–10.
7. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление как типовой патологический процесс. *Вестн. мед. акад. науки*. 2004; 4: 17–20.
8. Ерюхин ИА, Шлятников СА, Ефимова И.С. Перитонит и абдоминальный сепсис. *Инф. в хир.* 2004; 2: 2–7.
9. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешиев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). М.: МедЭкспертПресс, 2005.
10. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
11. Перитонит: Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, М.И.Филимонова. М.: Литтерра, 2006.
12. Martinez-Riquelme E, Allison SP. Insulin revisited. *Clinical Nutrition* 2002; 5: 53–9.
13. Williams JZ, Abumrad N, Barbul A. Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. *Ann Surg* 2002; 236: 369–75.
14. Kiyama T, Efron DT, Tantry U. Trauma and wound healing: role of the route of nutrition support. *J Surg Invest* 2001; 2: 483–9.
15. Schmidt H, Martindale R. Nutraceuticals in Critical Care Nutrition. *Nutrition and Critical Care*. Eds. L.Cynober, F.A. Moore. KARGER 2003; 245–64.
16. De Bandt JP, Cynober LA. Amino acids with anabolic properties. *Curr Opin Nutr Metab Care* 1998; 1: 263–72.
17. Bistrian BR, McCowen KC. Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: key controversies. *Crit Care Med* 2006; 34 (5): 1525–31.
18. Bongers T, Griffiths RD. Are there any real differences between enteral feed formulations used in the critically ill? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12 (2): 131–5.
19. Gore DC, Wolf RR. Metabolic response of muscle to alanine, glutamine, and valine supplementation during severe illness. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27 (5): 307–14.
20. De-Souza DA, Greene LG. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33 (5).
21. Griffiths RD, Andrews F. Glutamine a life-threatening deficiency in the critically ill? *Nutrition* 2000; 13: 295–302.
22. Jian ZM, Cao JD, Zbu XG et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double blind, controlled study of 120 patients. *JPEN* 1999; 23: 62–6.
23. Wernerman J. Suggestion for present and future use of parenteral glutamine. *Clin Nut Suppl* 2004; 1: 37–42.
24. Sacks GS. Glutamine supplementation in catabolic patients. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 348–54.
25. Furst P. Amino-Acid substrates in new bottles: implications for clinical nutrition in the 21st century. *J Nutrition* 2000; 13 (7/8): 603.
26. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober LA et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34 (3): 598–604.
27. Coziffier M, Dechelotte P. Parenteral glutamine in critically patients: effects on complication rate and glucose homeostasis. *Clin Nut Suppl* 2004; 1: 33–6.
28. Novak P, Heyland DK, Avenell A et al. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30 (9): 2022–8.

Редкий случай из практики: лапароскопическое устранение острого заворота желудка

А.И.Чернооков, А.Н.Антонов, С.В.Джантуханова

Кафедра госпитальной хирургии №2 Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова,
Городская клиническая больница №7, Москва

Заворот желудка – это хирургическое заболевание, которое развивается в результате поворота желудка по одной из двух осей и характеризуется симптомами дисфагии и нарушением его эвакуаторной функции [1]. Данная патология относится к числу редко встречающихся хирургических заболеваний органов брюшной полости, что подтверждают немногочисленные публикации, посвященные данному вопросу [2–5]. Впервые заворот желудка был описан в 1866 г. A.Berthi [6], который обнаружил его при вскрытии трупа женщины 60 лет. В 1897 г. J.Berg [7] сообщил о первой успешной операции, выполненной при завороте желудка. Уже к началу 80-х годов прошлого

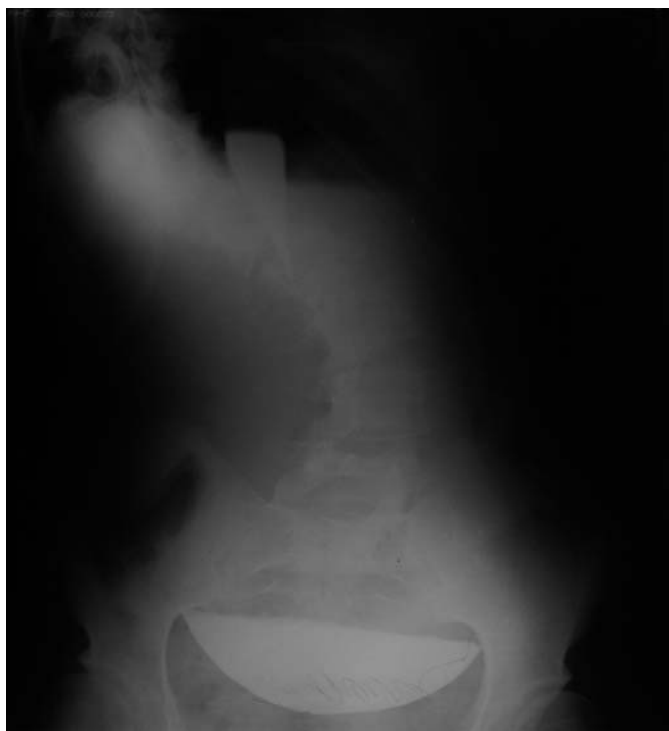
столетия описано около 500 наблюдений заворота желудка, но большинство публикаций о данной нозологии посвящено единичным наблюдениям за пациентами [8].

Заворот желудка возникает под влиянием предрасполагающих и производящих факторов [9]. Желудок является мобильным внутрибрюшным органом и в обычных физиологических условиях в период пищеварения совершает ротации вокруг продольной и поперечной осей, что не сопровождается болезненными проявлениями. Однако при слабости связочного аппарата желудка создаются благоприятные условия для возникновения его избыточной подвижности и развития заворота.

Подтверждением этого положения являются экспериментальные исследования на трупах, выполненные J. Dalgaard [10], установившего, что поворот желудка на 180° и более невозможен, если желудочно-ободочная или желудочно-селезеночная связки либо они обе не рассечены [8]. Помимо растяжения и удлинения связочного аппарата желудка важная роль среди предрасполагающих факторов принадлежит заболеваниям диафрагмы, среди которых наиболее частыми являются релаксация диафрагмы и диафрагмальные грыжи (параэзофагеальная грыжа, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, режущие грыжи Богдалека, Ларрея–Морганьи, травматические грыжи) [11, 12]. Описаны случаи возникновения заворота желудка после некоторых оперативных вмешательств: гастростомии, селективной ваготомии, фундопликации по Ниссену, операции Льюиса [8, 13]. Производящими факторами являются нарушение эвакуации пищи из желудка, повышение внутрибрюшного давления вследствие переедания, многократной рвоты, чрезмерной физической нагрузки [9, 14–16].

По мнению многих авторов [3, 4, 15], рассматриваемая патология не имеет характерных клинических симптомов и может протекать под "маской" других острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Несмотря на то что некоторые авторы высказывали мнение, что триада, описанная H.Borchardt в 1904 г. [17]: безуспешные позывы на рвоту, боли и вздутие в эпигастрии, невозможность введения зонда в желудок, может свидетельствовать о завороте желудка, диагностика его сложна. Лишь немногим хирургам удавалось правильно диагностировать заболевание до операции [2, 5, 9, 15]. Это обусловлено несколькими причинами: 1)

Рис. 1. Рентгенограмма. Определяются контрастированные 2/3 пищевода. Эвакуация контрастной массы из пищевода в желудок замедлена. Отмечается уровень контрастного вещества в пищеводе. Желудок растянут, увеличен в размерах, с уровнем контрастной взвеси. Нижний край его определяется в проекции малого таза.



редкостью данного заболевания, а следовательно, и малой осведомленностью широкого круга практических врачей об особенностях его клинического течения; 2) сходством клинической картины с таковой при других острых хирургических заболеваниях верхнего этажа брюшной полости: острой высокой тонкокишечной непроходимости, остром панкреатите, ущемленной диафрагмальной грыже, остром расширении желудка, перфоративной язве и др.; 3) отсутствием пассажа контрастного вещества из-за непроходимости кардии при полном завороте желудка [8]. Решающее значение в диагностике данного заболевания принадлежит рентгенологическому исследованию [18].

Лечение острого заворота желудка определяется тяжестью его клинической картины. При удовлетворительном общем состоянии больного возможны консервативные мероприятия, включающие устранение факторов, способствующих усилению перистальтики желудка, появлению метеоризма, повышению внутрибрюшного давления, зондирование желудка с целью промывания и постоянной аспирации желудочного содержимого (при неполном завороте), спазмолитическую, седативную терапию. В случае отсутствия выраженного эффекта, ухудшения состояния пациента, отрицательной динамики рентгенологического исследования органов брюшной полости консервативная терапия должна продолжаться не более 2 ч. В практике известны наблюдения, когда удавалось добиться успешного устранения заворота с помощью эндоскопической декомпрессии желудка с последующим длительным его шинированием с помощью эндоскопически заведенного в двенадцатиперстную кишку тонкого зонда [1].

Хирургический метод лечения острого заворота желудка является основным. Среди оперативных доступов чаще используют срединную лапаротомию. Важным этапом операции является расправление, которое должно осуществляться лишь после декомпрессии переполненного желудка. Дальнейший ход операции определяется состоянием желудочной стенки, связочного аппарата, окружающих органов и структур, состоянием больного. С целью профилактики рецидива заворота

желудка одни хирурги заканчивают операцию передней гастропексией [15], другие – гастростомией, которая не только фиксирует желудок, но и осуществляет его декомпрессию в послеоперационном периоде, а также может быть использована для кормления больных [8].

Сведения о применении лапароскопической техники в лечении больных с острым заворотом желудка скудны. Первое из них было сделано M.Eckhauser и J.Ferrou в 1985 г., которые выполнили при завороте желудка двойную чрескожную эндоскопическую гастростомию. Имеется сообщение K.Koger и J.Stone (1993 г.), которые при остром завороте желудка у больного с параэзофагеальной грыжей выполнили лапароскопическую деторсию желудка, частичное ушивание пищеводного отверстия диафрагмы в сочетании с чрескожной эндоскопической гастростомией. L.Donier, A.Damamme J.Grataloup (1994 г.) отдают предпочтение эндоскопической гастропексии [8].

Уже сейчас перспективы использования лапароскопической техники при этом заболевании достаточно обнадеживающие. В качестве иллюстрации приводим единственный случай в практике нашей больницы.

Пациентка Б., 16 лет, 13.12.03 госпитализирована в клинику в экстренном порядке. При поступлении предъявляла жалобы на боли в животе, тошноту, вздутие живота, сухость во рту, слабость. Пациентка заболела за сутки до поступления в стационар, когда после еды появились резкие боли в верхних отделах живота, сопровождающиеся тошнотой, позывами на рвоту. Позже появились слабость, вздутие живота. Пациентка и ранее отмечала похожие боли, но меньшей интенсивности, не сопровождающиеся тошнотой, вздутием живота, самостоятельно купировавшиеся после сна.

При осмотре общее состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, сухие, теплые. Температура тела 37,3°C. Из

Рис. 2. Рентгенограмма. В пищеводе стоит зонд. Желудок улиткообразно деформирован, располагается над диафрагмой за грудиной, антропилорический отдел в брюшной полости. Со стороны малой кривизны верхней трети тела желудка имеется стойкий перегиб. Контрастное вещество определяется в петлях тонкой кишки.



анамнеза известно, что больная страдает синдромом Марфана, в связи с чем при осмотре отмечена выраженная гипотрофия тканей, сколиоз, кифоз, килевидная деформация грудной клетки (грудни-

на в виде киля, выстоит далеко вперед, ребра книзу расходятся под большим углом). Респираторных расстройств нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Пульс 96 уд/мин, удовлетвори-

тельного наполнения. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот асимметричен за счет выбухания в эпигастрии, где пальпируется увеличенный в объеме желудок, втянут в нижних отделах. Здесь же при перкуссии определяется тимпанит, а при аускультации выявляется "шум плеска". Пальпация эпигастриальной области резко болезненна. Симптомов раздражения брюшины нет. Hb – 124 г/л, L – $13,6 \times 10^9$ /л.

По данным УЗИ органов брюшной полости: поджелудочная железа четко не визуализируется, локально выражен пневматоз, а также перерастянутый желудок с неоднородным внутренним содержанием; других патологических изменений со стороны органов брюшной полости не выявлено.

На рентгенограмме органов грудной клетки определяется выраженная деформация позвоночника за счет правостороннего кифосколиоза, горизонтально расположенные ребра слева. Органы средостения смещены вправо. В проекции органов грудной клетки определяется газовый пузырь желудка. Заключение: Диафрагмальная грыжа? На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости с контрастированием (рис. 1): пищевод проходим, сужений и деформаций не выявлено. Просвет его расширен до 3 см. Определяется замедленная эвакуация контрастной массы из пищевода в желудок. Отмечается уровень контрастного вещества в пищеводе. Желудок растянут, увеличен в размерах, с уровнем контрастной взвеси. Нижний край желудка определяется в проекции малого таза. Контуры его четкие, ровные. На контрольной рентгенограмме через 6 ч: газовый пузырь желудка располагается в проекции органов грудной клетки и занимает ретроэзофагеальное положение. Эвакуации из желудка нет.

14.12.03 выполнена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия: пищевод свободно проходим для эндоскопа, просвет его расширен. Слизистая оболочка гладкая, блестящая, бледно-розовая. При введении эндоскопа в желудок отмечена выраженная деформация просвета в продольном направлении с резким его расширением. Стенки желудка атоничны, перистальтическая волна замедленная. В связи с наблюдаемой де-

Рис. 3. Рентгенограмма (снимок выполнен на правом боку). В желудке определяется значительный объем контрастного вещества. В толстую кишку за время исследования прошло незначительное количество бариевой взвеси. В то же время патологических горизонтальных уровней жидкости нет.

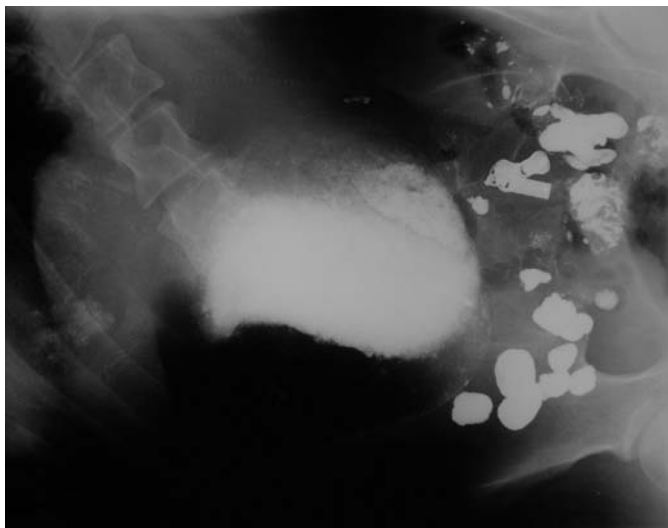


Рис. 4. Рентгенограмма (спустя 2 дня после операции). Желудок имеет форму "крючка", располагается в брюшной полости, перегиб его расправлен. Эвакуация контрастной массы из желудка в двенадцатиперстную кишку своевременная. Расположение его приближается к физиологическому.



формацией и наличием жидкого крупнодисперсного содержимого слизистая оболочка желудка полностью не осмотрена (на доступных участках гладкая, блестящая, розовая). Антральный отдел желудка свободный. Привратник округлой формы, зияет. Двенадцатиперстная кишка осмотрена до бульбодуоденального изгиба, в связи с выраженным перерастяжением желудка и ограничением длины эндоскопа. Просвет луковицы двенадцатиперстной кишки свободный. Слизистая оболочка здесь не изменена.

Заключение: выраженная деформация и расширение желудка. На осмотренных участках грубой органической патологии не выявлено.

Отсутствие клинической картины перитонита позволило начать лечение с консервативных мероприятий, включавших в себя инфузионную, спазмолитическую, анальгетическую, седативную терапию, зондирование желудка.

16.12.03 рентген-контроль с контрастированием (рис. 2): пищевод свободно проходит для бариевой взвеси во всех отделах. Желудок улиткообразно деформирован, располагается над диафрагмой за грудиной, антропилорический отдел в брюшной полости. Со стороны малой кривизны верхней трети тела желудка имеется стойкий перегиб с видимыми утолщенными складками слизистой. Эвакуация контрастной массы из желудка в двенадцатиперстную кишку замедлена. Складки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки не изменены. Сужений и деформаций не определяется. Контрастное вещество определяется в петлях тонкой кишки. На серии рентгенограмм брюшной полости, произведенных через 24 ч после исследования желудка (рис. 3), в желудке определяется значительный объем контрастного вещества. В толстую кишку за время исследования прошло незначительное количество бариевой взвеси. В то же время патологических горизонтальных уровней жидкости нет. Заключение: рентгенологическая картина высокой тонкокишечной непроходимости (частичной).

Учитывая клиническую картину, данные обследования и отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии больной решено выполнить диагностическую лапароскопию с целью уточ-

нения уровня препятствия проходимости желудочно-кишечного тракта.

17.12.03 больная оперирована. Под эндотрахеальным наркозом выполнена лапароскопия. При видеоревизии брюшной полости обнаружено, что желудок резко увеличен в размерах, абдоминальная часть пищевода удлинена, кардиальный отдел и дно желудка представлены в виде расширенной книзу воронки (анатомическое понятие "дно желудка" и его связочный аппарат отсутствует), тело и антральный отдел за счет слабости связочного аппарата желудка ротированы вокруг малой кривизны на 270–360°. Ревизирована двенадцатиперстная кишка – верхнегоризонтальная и нисходящая часть, а также зона дуоденоюнального перехода – патологических изменений не выявлено, однако дуоденоюнальный отдел расположен по средней линии. Далее произведена ревизия тонкой и ободочной кишок на всем протяжении – патологических изменений не выявлено. Также выявлен врожденный дефект диафрагмы: за счет "куриной груди" у пациентки отсутствует передняя часть диафрагмы с формированием диафрагмальной грыжи размерами 6×4×4 см. Далее произведено устранение заворота путем тракции за стенку желудка, в результате чего анатомические отделы его локализовались на обычных местах. Оценена жизнеспособность

стенок желудка – нарушений кровоснабжения не выявлено. Учитывая возможность рецидива заворота, произведена гастропексия (фиксация большой кривизны желудка к боковой стенке брюшной полости тремя отдельными узловыми швами).

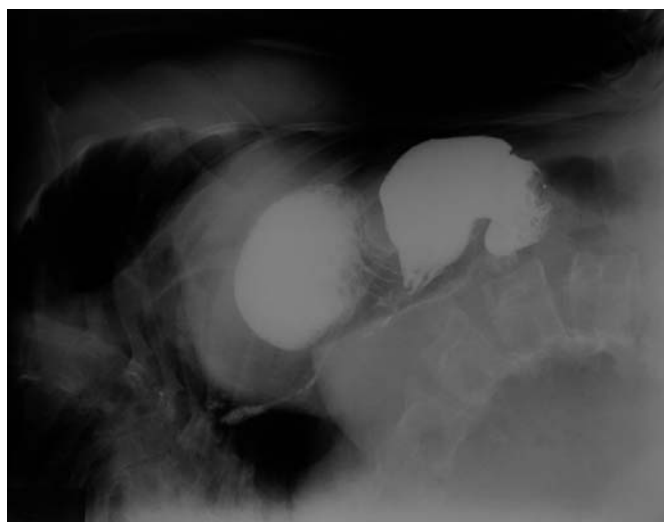
Послеоперационный диагноз: острый полный заворот желудка, правый органоаксиальный тип. Грыжа Ларрея–Моргани.

При рентгенологическом контроле от 19.12.03 после проведенной лапароскопической операции (рис. 4) желудок располагается в брюшной полости, перегиб его расправлен. Эвакуация контрастной массы из желудка в двенадцатиперстную кишку своевременная. Нижний контур желудка стоит ниже уровня гребней подвздошных костей. При переводе пациентки в положение Тренделенбурга, желудок несколько смещается вверх. Расположение его приближается к физиологическому.

Течение послеоперационного периода гладкое, без осложнений. Пероральное питание больной начато со 2-х суток после операции. Функция желудочно-кишечного тракта восстановлена в полном объеме. Заживление послеоперационных ран первичным натяжением. Швы сняты на 6-е сутки. Больная выписана в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после операции.

Пациентка осмотрена 26.10.07,

Рис. 5. Рентгенограмма (спустя 4 года после операции, снимок выполнен в положении Тренделенбурга). Контрастное вещество свободно проходит по пищеводу. Эвакуация из желудка своевременная. Пассаж по двенадцатиперстной кишке не нарушен. При полипозиционном исследовании выявлено перемещение кардиального отдела и части тела желудка в левую плевральную полость ввиду наличия врожденной диафрагмальной грыжи.



через 4 года. Активных жалоб не предъявляет. Трудоспособна. Выполнена контрастная рентгенография пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 5): контрастное вещество свободно проходит по пищеводу, при этом патологических изменений не выявлено. Желудок имеет форму крючка, расположен в левой половине брюшной полости. Кардиальный отдел свободно проходит. Контуры желудка ровные, четкие. Складки слизистой оболочки без патологических изменений. Сужений и деформаций не выявлено. Перистальтика активная, ритмичная. Эвакуация своевременная. Пассаж по двенадцатиперстной кишке не нарушен. При полипозиционном исследовании выявлено перемещение кардиального отдела и части тела желудка в левую плевральную полость ввиду наличия врожденной диафрагмальной грыжи.

Таким образом, данное клиническое наблюдение подтверждает возможность применения лапароскопического метода не только с целью диагностики, но и лече-

ния острого заворота желудка. Безусловно, несмотря на все преимущества эндоскопической хирургии перед традиционной – снижение травматичности оперативного вмешательства, частоты и тяжести ранних послеоперационных осложнений, сокращение сроков госпитализации за счет более быстрой реабилитации больных, хороший косметический эффект, для оценки эффективности лапароскопического метода в диагностике и лечении заворота желудка необходимо дальнейшее накопление числа клинических наблюдений.

Литература

1. Коркмазов М.С. Перегибы и завороты желудка у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М, 2000.
2. Витюк В.П. Острый заворот желудка. *Клин. хирургия*. 1985; 5: 63.
3. Гребенев А.Л., Голочевская В.С., Иоффе В.С. и др. Заворот желудка. *Клин. мед.* 1983; 4: 36–9.
4. Семенский В.А. Острый заворот желудка. *Хирургия*. 1992; 1: 99–100.
5. Чапанов С.Н., Кисляков В.А. Заворот желудка. *Вестн. хирур. им. И.И. Грекова*. 1992; 148 (4): 49–50.
6. Bertini A. *Gass Med Ital* 1866; 9: 139–41.
7. Berg J. *Nord Med Arkiv* 1897; 30: 1–6.
8. Кургузов О.П. Заворот желудка. *Хирургия*. 1998; 4: 62–7.
9. Михалев А.И., Батьков В.А. Редкий случай острого заворота желудка. *Рос. журн. по гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1994; 4 (4): 109–11.
10. Dalgaard J.B. *Acta Chir Scand* 1952; 103: 131–53.
11. Гешелин С.А. Заворот желудка в диафрагмальной грыже Богдалека. *Клин. хирур.* 1979; 8: 66–7.
12. Рудин Э.П., Доброгаев О.И., Каленов Н.М., Курашвили Д.Н. Заворот желудка в грыже пищеводного отверстия диафрагмы. *Вестн. хирур. им. Грекова* 1990; 1: 53–4.
13. Горин Б.Я., Зейналов Р.С. Заворот желудка после гастростомии по Витцелю. *Вестн. хирур. им. Грекова*. 1979; 1: 94–5.
14. Любин Б.З. Острый заворот желудка. *Здравоохр. Белоруссии*. 1981; 3: 68.
15. Пономарев А.А., Курыгин А.А. Редкие неотухлевые заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. М: Медицина, 1987; с. 25–33.
16. Чантурия Г.М. Заворот желудка. Актуальные вопросы хирургии. Тбилиси. 1974; с. 87–90.
17. Borchardt M. *Arch Klin Chir* 1904; 74: 243–54.
18. Федосеев В.А. Федосеев В.А. Рентгенологическая диагностика заворота желудка. *Хирургия*. 1980; 7: 44–6.

Опыт использования препарата в комплексе интенсивной терапии больных с деструктивным панкреатитом

Т.В.Попов, А.В.Глушко, И.И.Яковлева, Б.Р.Гельфанд
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ,
Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, Москва

Острый панкреатит является острым асептическим воспалением поджелудочной железы, основу которого составляют процессы аутоферментативного некробиоза, некроза и эндогенного инфицирования с вовлечением в процесс окружающих ее тканей брюшинного пространства, брюшной полости и комплекса органных систем внебрюшинной локализации [1].

Причинами развития острого панкреатита являются многие факторы. Второе место среди них (35%) занимает токсическое действие алкоголя и его суррогатов [2].

В настоящее время острый панкреатит считается одним из самых распространенных хирургических заболеваний, обуславливающих развитие тяжелых осложнений, в том числе сепсиса и полиорганной недостаточности [1]. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости острым панкреатитом. На его долю приходится 5–10% ургентной патологии органов брюшной полости [2].

К факторам, значительно ухудшающим прогноз при остром панкреатите, относят:

- развитие распространенных форм панкреонекроза;
- инфицирование некротических тканей;
- развитие некротической флегмоны забрюшинной клетчатки, выходящей за пределы парапанкреальной области;
- панкреатогенный перитонит.

Летальность при остром панкреатите составляет 5–10%, а при развитии осложнений может увеличиваться до 45% [3].

Осложнения острого панкреатита подразделяют на интраабдоминальные и экстраабдоминальные. В доинфекционную фазу острого панкреатита наиболее

частыми интраабдоминальными осложнениями являются:

- ферментативный перитонит;
- “асептическая” некротическая флегмона забрюшинной клетчатки;
- псевдокиста поджелудочной железы.

В инфекционную фазу наиболее частые осложнения:

- септическая флегмона забрюшинной клетчатки;
- гнойный перитонит;
- панкреатогенный абсцесс.

Экстраабдоминальные осложнения включают панкреатогенный и септический шок, тяжелый сепсис, развитие полиорганной недостаточности.

Ранняя диагностика заболевания и начало интенсивной терапии позволяют предотвратить развитие системных осложнений.

Основными целями интенсивной терапии острого панкреатита являются [4]:

- 1) профилактика и лечение системных осложнений (сепсис, полиорганная недостаточность, инфекционно-токсический и панкреатогенный шок);
- 2) профилактика инфицирования при развитии некроза.

Стратегические направления ведения больных:

1. Динамическая объективная оценка тяжести состояния больных с помощью интегральных шкал (Ranson, APACHE, SOFA).
2. Визуализация масштаба и характера поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки [ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография, лапароскопия].
3. Идентификация инфицирования (микробиологическое исследование, определение концентрации прокальцитонина).
4. Интенсивная терапия (поддержание оптимального уровня дос-

тавки кислорода, гемодинамическая, респираторная и нутритивная поддержка).

5. Антибактериальная профилактика и терапия.

6. Адекватное обезболивание.

7. Блокада секреторной функции поджелудочной железы, профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта.

8. Своевременная хирургическая санация.

Несмотря на развитие методов интенсивной терапии, частота развития осложнений при остром панкреатите сохраняется на высоком уровне и достигает 45% [5–8]. Возможно, развитие новых направлений лечения сможет способствовать снижению частоты развития панкреонекроза и поможет снизить летальность и инвалидизацию пациентов при данной патологии.

Одним из новых направлений терапии острого панкреатита является включение в комплексное лечение антиоксидантов. В последние годы активно обсуждается роль нарушения баланса между системой пероксидации липидов и системы антиоксидантной защиты организма в генезе острого панкреатита, а также эффективность применения антиоксидантных препаратов при лечении этого заболевания. Результаты многочисленных исследований, проведенных на данный момент, свидетельствуют о том, что уровень свободных радикалов повышается с самых ранних этапов развития острого панкреатита, следовательно, увеличивается потребление антиоксидантных ферментов [8–10].

Одной из причин снижения количества и активности антиоксидантных ферментов является злоупотребление алкоголем [11], поэтому пациенты, у которых острый панкреатит развивался вследствие

его токсического действия, нуждаются в усилении антиоксидантной защиты. Этого эффекта можно добиться только увеличением доставки антиоксидантов, либо их компонентов извне. Следовательно, применение антиоксидантов для лечения острого панкреатита, этиологически связанного с употреблением алкоголя, оправдано патогенетически.

Одним из перспективных антиоксидантных средств в настоящее время является селенит натрия.

Селен – незаменимый микроэлемент, значение которого определяется его ключевой ролью в антиоксидантных системах клеток. Уровень селена в крови поддерживается в пределах 1,9–3,17 ммоль/л. Потребность в селене составляет 50–200 мкг/сут, причем она зависит от доступности других антиоксидантов и микроэлементов. Селен – мощный антиоксидант, кофактор глутатион-пероксидазы, фосфолипидглутатион-пероксидазы, других оксидоредуктаз и некоторых трансфераз [12]. Глутатион-пероксидаза является важнейшим звеном эндогенной антиоксидантной защиты [13].

В течение длительного времени изучается эффективность селена при критических состояниях [13–15]. Эти исследования показали, что основными механизмами действия селена являются:

- подавление гиперактивации NF-κB;
- уменьшение активации системы комплемента;
- иммуномодуляция и противовоспалительное действие;
- поддержание утилизации пероксидов;
- подавление эндотелиальной адгезии (снижение экспрессии ICAM-1, VCAM-2, E-селектина, P-селектина);
- защита эндотелия от кислородных радикалов (при помощи селенопротеина Р, предотвращающего образование пероксинитрита из O_2 и NO).

Дефицит селена выявляется при многих заболеваниях и критических состояниях: сепсисе, травмах, ожогах [13]. Предполагается, что при остром панкреатите, учитывая возрастающее потребление и сниженное поступление этого микроэлемента в организм, будет наблюдаться дефицит селена [8], таким образом, организм больного острым панкреатитом остается беззащитным при воздействии

Таблица 1. Распределение больных по тяжести острого панкреатита по шкале Ranson

Балл	Число больных
1	2
2	5
3	1
4	2

Таблица 2. Результаты лечения больных после проведения терапии селеназой в течение 5 дней

Признак	Число больных	
	1-е сутки	5-е сутки
УЗИ-признаки острого панкреатита	10	4
Повышенный уровень амилазы крови (>250 ммоль/л)	10	1
Положительный тест Актим Панкреатитис	10	Не проводился

свободных радикалов и каскада реакций, вызываемых их активацией. Это оправдывает применение антиоксидантов и их компонентов в комплексе интенсивной терапии острого панкреатита.

Zelck и Karnstedt показали, что применение селена в терапии острого панкреатита повышает уровень глутатион-пероксидазы [16], что способствует повышению антиоксидантной протекции организма. По результатам исследований, проводимых в Ростове и Дрездене в течение 10 лет, было установлено, что раннее включение в терапию селеназы снижает летальность у больных с острым панкреатитом с 35 до 16% [13, 17].

На кафедре анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ Росздрава на базе ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова проведено исследование, целью которого явилось изучение эффективности антиоксидантной терапии острого панкреатита селенитом натрия (препарат селеназа – biosyn Arzneimittel GmbH).

Нами были обследованы 10 пациентов в возрасте от 24 до 55 лет, поступившие в ГКБ №1 в период с июня по ноябрь 2006 г. с диагнозом "острый панкреатит". Все больные перед появлением симптомов злоупотребляли алкоголем.

Пациентам немедленно после диагностики острого панкреатита к комплексной терапии был добавлен селенит натрия в следующей дозировке: 1-й день – 1000 мкг (из них – 200 мкг как болюсная инъекция, оставшиеся 800 мкг в виде 24-часовой инфузии в физиологическом растворе), во 2–5-й день – по 500 мкг селенита натрия в виде длительной инфузии. Тяжесть острого панкреатита оценивалась у всех больных по шкале Ranson и

составляла при поступлении от 1 до 4 баллов (табл. 1).

Состояние 9 пациентов на фоне проводимой терапии улучшалось: отмечалось уменьшение болевого синдрома, снижение уровня амилаземии, нормализация кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса (табл. 2). По окончании курса терапии селенитом натрия всем больным было выполнено контрольное УЗИ поджелудочной железы, при котором отмечена положительная динамика. У 6 больных УЗИ-картина соответствовала норме, у 3 размеры железы уменьшились, однако сохранялась повышенная эхогенность ее ткани. У 9 пациентов мы не отметили развития осложнений, и после окончания лечения они были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. К сожалению, 1 пациент скончался вследствие прогрессирования полиорганной недостаточности на фоне тяжелого абдоминального сепсиса, связанного с развитием инфицированного панкреонекроза, что потребовало проведения неоднократных этапных оперативных вмешательств, экстракорпоральной детоксикации в режиме продленной вено-венозной гемодиализации.

При применении селенита натрия мы не отметили признаков передозировки.

Заключение

Использование селенита натрия является перспективным направлением в комплексе интенсивной терапии острого панкреатита. Однако оценка роли этого препарата в отношении влияния на частоту осложнений и летальность при панкреатите требует дальнейших клинических исследований.

Литература

1. Савельев В.С. (ред.). Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. М.: "Триада-X", 2004
2. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии. *Consilium Medicum* 2000; 2 (9).
3. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69–81.
4. Савельев В.С. (ред.), Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения. Методические рекомендации. 2-е изд. М., 2008.
5. Hedstrom J, Sainio V, Kempainen E et al. Urine trypsinogen-2 as marker of acute pancreatitis. *Clin Chem* 1996; 42: 685–90.
6. Hedstrom J, Sainio V, Kempainen E et al. Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *Br Med J* 1996; 313: 333–7.
7. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335: 4–8.
8. Lindner D, Lindner J, Baumann G et al. Investigation of antioxidant therapy with sodium selenite in acute pancreatitis. A prospective randomized blind trial *Med Klin (Munich)*. 2004; 99 (12): 708–12.
9. Birk D, Scholtenberg MH et al. The role oxygen free radicals in acute pancreatitis. *Med Klin* 1995; 90 (Suppl. I): 32–5.
10. Kuklinski B, Zimmermann T, Schweder R. Decreasing mortality in acute pancreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 years antioxidant therapy *Med Klin (Munich)*. 1995; 90 (Suppl. I): 36–41.
11. Lempinen M, Stenman UH, Finne P et al. Trypsinogen-2 and trypsinogen activation peptide (TAP) in urine of patients with acute pancreatitis. *J Surg Res* 2003; 111 (2): 267–73.
12. Зайчик А.П., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. Элби-СПб, 2001.
13. Geoghegan M, McAuley D, Eaton S, Powell-Tuck J. Selenium in critical illness. *Cur Opin Critical Care* 2006; 12 (2): 136–41.
14. Bulger EM, Maier RV. Antioxidant in critical illness. *Arch Surg* 2001; 136: 1201–7.
15. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1–8.
16. Zelck U, Karnstedt U. The mechanism of action of selenium substitution in inflammatory diseases. Modification of the activity of antioxidative enzymes in patients with acute pancreatitis. *Inn Med* 1993; 48 (2): 78–81.
17. Kuklinski B, Zimmermann T, Schweder R. Reducing of letality in acute pancreatitis with sodium selenite. *Med Klin* 1995; 90 (Suppl. I): 36–41.

Особенности комплексного хирургического лечения нейропатической формы синдрома диабетической стопы

Клиническое наблюдение

А.М.Светухин, А.Б.Земляной, В.А.Колтунов
ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Росмедтехнологий, Москва

Пациентка Н., 27 лет, поступила в отделение гнойной хирургии Института хирургии им. А.В.Вишневского 29.08.2007 г. с жалобами

на наличие гнойных ран пяточной области и подошвенной поверхности правой стопы.

При поступлении состояние средней тяжести. Аускультативно в легких дыхание проводится во все отделы, единичные сухие хрипы. ЧДД=18 уд/мин. Область сердца и крупных сосудов не изменена, патологической пульсации нет. Границы сердца соответствуют возрастной норме. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (PS) 90 уд/мин, артериальное давление – 130/90 мм рт. ст. Язык влажный. Живот не вздут, равномерно участвует в акте дыхания. Перкуторно: скопления жидкости в отлогих местах нет. При пальпации живота болезненности нет, перитонеальных симптомов нет. Перистальтика активная. Стул самостоятельный 1 раз в сутки. Область почек не изменена, при пальпации безболезненна. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отмечается снижение объема суточного диуреза до 1000 мл, мочеиспускание не нарушено. Больная в сознании, контактна, адекватна, менингеальных симптомов нет, данных за очаговую неврологическую симптоматику нет.

При поступлении (рис. 1): правая стопа отечная. На подошвенной поверхности имеется гнойная рана пяточной области. Отделяемое из раны скудное, серозно-гнойное. В проекции проксимальных головок плюсневых костей имеется абсцесс с формирующимися свищами, с обильным гнойным отделяемым.

Из анамнеза. В мае 2007 г. пациентка отметила появление трещины стопы, лечилась самостоятельно – без эффекта. В связи с

Рис. 1. Больная Н., 27 лет. Состояние правой стопы при поступлении.



Рис. 2. Больная Н., 27. Операция: хирургическая обработка гнойного очага правой стопы.



развитием флегмоны стопы с 28.06.2007 г. пациентка находилась в ЦРБ г. Перхушково.

После купирования острого инфекционного процесса проводились попытки пластического закрытия раны, не имевшие положительного эффекта (частичный лизис лоскута). Выписана с остаточной гранулирующей раной подошвенной поверхности правой стопы.

Повторно находилась в ЦРБ г. Перхушково с 07.08.2007 г. по 15.08.2007 г. в связи с нагноением раны и формированием абсцесса. Выполнено вскрытие и дренирование абсцесса. Проводились этапные некрэктомии с последующей аутодермопластикой. Однако вновь отмечен лизис пересаженных лоскутов. Выписана с остаточной гнойно-гранулирующей раной в правой пяточной области, гранулирующей раной подошвенной поверхности правой стопы.

Поступила в отделение гнойной хирургии Института хирургии им. А.В.Вишневского для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Перенесенные заболевания. В течение 18 лет – сахарный диабет типа 1. Уровень гликемии – от 3 до 37 ммоль/л. Коррекция гликемии инсулином. В анамнезе: в 2002 г. двухсторонняя факэктомия по поводу катаракты. Справа – дополнительно – витреозэктомия, с протезированием стекловидного тела.

Учитывая наличие острой хирургической патологии – абсцесса стопы, пациентке после первичного необходимого дообследования планировалось выполнить вскрытие и дренирование гнойного очага.

Анализы при поступлении. Общий анализ крови: Hb – 70 г/л; эритроциты – $2,95 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $1,29 \times 10^{10}$ /л; палочкоядерные – 10,5%; сегментоядерные – 58%; лимфоциты – 18,5%; скорость оседания эритроцитов – 25 мм/ч.

Общий анализ мочи – удельный вес 1015, белок – 1,61 г/л, сахар – 8 ммоль/л, лейкоциты – 2–4–6 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: белок общий – 61 г/л, альбумин – 22,6 г/л; креатинин – 235 мкмоль/л; глюкоза – 17,86 ммоль/л

По данным коагулограммы, отмечено снижение фибринолитической

активности до 300 мин, увеличение концентрации фибриногена до 5,8 г/л, снижение тромбоинового времени до 12 с. Общее количество тромбоцитов составило $3,85 \times 10^{11}$ /л при значительном повышении степени их агрегационной активности (до

86,6%).

Группа крови АВ (IV) четвертая, Rh положительный.

30.08.2007 г. пациентке проведено вскрытие и дренирование абсцесса подошвенной поверхности правой стопы (рис. 2). Обнаружены некрозы, распространяющиеся

Рис. 3. Больная Н., 27 лет. Вид раны на 3-и сутки после хирургической обработки: вторичные некрозы раны стопы.

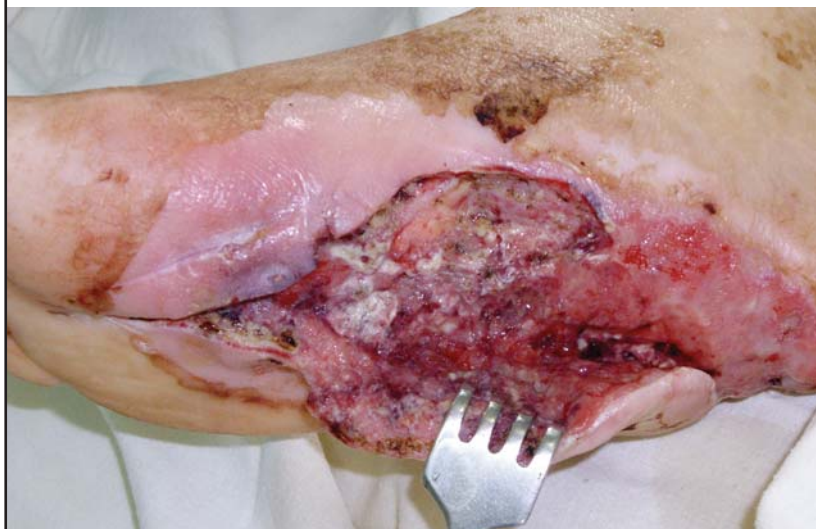


Рис. 4. Больная Н., 27 лет. Вид раны на 10-е сутки после повторной хирургической обработки: гранулирующая рана.



Рис. 5. Больная Н., 27 лет. Перевязка с Aquasol Ag.



ся до уровня I и II плюснефаланговых суставов, с вовлечением в процесс подошвенного апоневроза.

По данным бактериологического исследования от 30.08.2007 года биоптата из раны стопы, выделено – *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*

Ввиду наличия у пациентки нефропатии с исходом в хроническую почечную недостаточность II 2 степени, несмотря на то, что по результатам бактериологического исследования метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus*, решено отказаться от курса антибиотикотерапии с применением Ванкомицина.

В послеоперационном периоде проводились перевязки с 1% иодопионом, антиагрегантная, гипотензивная терапия.

По данным эхокардиографии от 03.09.2007 г.: размеры полостей сердца в норме. Зон акинезии и гипокинезии в левом желудочке

не обнаружено. Сократительная и диастолическая функции миокарда левого желудочка в норме. Ударный объем сердца снижен.

По данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 03.09.2007 г. Ультразвуковые признаки хронического пиелонефрита.

В связи с формированием вторичных некрозов на подошвенном лоскуте (рис. 3), 04.09.2007 г. проведена повторная хирургическая обработка гнойного очага правой стопы.

В послеоперационном периоде проводилось лечение в прежнем объеме.

По данным клинического анализа крови от 05.09.2007 г. у пациентки отмечено снижение уровня гемоглобина до 60 г/л, в связи с чем 06.09.2007 г. проведена трансфузия 320 мл отмывтых эритроцитов АВ (IV) четвертой группы, реэритропоэтина (20 МЕ/кг 3 раза в неделю).

По данным клинического анализа крови от 07.09.2007 года отмечено повышение уровня гемоглобина до 84 г/л. По данным бактериологического исследования от 14.09.2007 года биоптата из раны стопы: роста нет.

По данным цитологического исследования раневого экссудата от 17.09.2007 г. (рис. 4): деструкция нейтрофилов – 60%, нейтрофилы – 20%, лимфоциты – 2%, полибласты – 3%, макрофаги – 8%, фибробласты – 7%, микрофлора смешанная, скудная, тип цитограммы – воспалительно-регенераторный.

По результатам цитологического исследования принято решение о проведении перевязок с использованием повязок Aquascel Ag. (рис. 5)

На 02.10.2007 г. правая стопа не отекает. По подошвенной поверхности имеется гранулирующая рана, идущая практически по всей медиальной стороне стопы. Длина раны – 20 см, ширина – до 1,5 см. Рана выполнена грануляциями, отделяемое скудное, серозное. В дистальной части раны имеется участок размерами 0,5х0,5 см, с единичными вторичными некрозами.

Данные цитологического исследования раневого экссудата: деструкция нейтрофилов – 70%, нейтрофилы – 15%, лимфоциты – 4%, полибласты – 2%, макрофаги – 2%, фибробласты – 7%, микрофлора скудная кокковая, тип цитограммы – смешанный – воспалительно-регенераторный.

11.10.2007 года у пациентки появились жалобы на выраженную тошноту, рвоту до 15 раз в сутки. При дополнительном опросе выявлено, что данное состояние у пациентки возникало и ранее. По данному поводу не обследовалась, не лечилась. Ввиду развития водно-электролитных нарушений в связи с частой рвотой, пациентка переведена в палату интенсивной терапии.

По данным ФЭГДС от 12.10.2007 г.: острые эрозии нижней трети пищевода. Деформация желудка. Атрофический гастрит. Недостаточность кардии.

По данным рентгенографии желудка с контрастированием от 15.10.2007 г.: эрозии нижней трети пищевода. Рентгенологические признаки гастрита. Недостаточность кардии.

К терапии пациентки добавлены антацидные препараты, блокато-

Рис. 6. Больная Н., 27 лет. Состояние правой стопы при выписке.



Рис. 7. Больная Н., 27 лет. Состояние правой стопы через 5 мес после выписки.



ры H2-гистаминовых рецепторов, Тиоктацид, противорвотные препараты, производилась коррекция водно-электролитных нарушений – с положительным эффектом.

Пациентка выписана 24.10.2007 г. в удовлетворительном состоянии. На момент выписки рана стопы зажила, жалобы на тошноту, рвоту отсутствуют (рис. 6)

Диагноз при выписке из стационара: Синдром диабетической стопы. Абсцесс подошвенной области, гнойно-гранулирующая рана пяточной области правой стопы после хирургического лечения флегмоны. Сахарный диабет типа 1, тяжелого течения, декомпенсация. Диабетическая нефропатия с исходом в хроническую почечную недостаточность II степени. Гастроинтестинальная форма автономной нейропатии. Артериальная гипертензия. Ретинопатия III степени. Состояние после двусторонней факэктомии по поводу

катаракты, витреозектомии справа, протезирования стекловидного тела справа.

Пациентка вызвана для повторного осмотра через 5 мес (рис. 7).

При осмотре – состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет.

St. localis: отека нижних конечностей нет. Кожные покровы нормальной окраски. Рана правой стопы полностью зажила. Сформировался эластичный рубец.

Синдром диабетической стопы – патологическое состояние стопы при сахарном диабете, возникающее на фоне поражения периферических нервов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, и проявляющееся острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями и гнойно-некротическими процессами. Синдром диабетической стопы наблюдается у 10–25% больных сахарным диабетом. Ампутации нижних конечностей у данной

группы пациентов производятся в 15 раз чаще, чем у остального населения. От 50 до 70% от общего количества всех выполненных ампутации нижних конечностей приходится на долю больных сахарным диабетом.

Данное наблюдение является иллюстрацией того, что в условиях специализированного стационара при участии в лечении многих клинико-диагностических отделений и при использовании современных лекарственных препаратов и перевязочных средств возможно успешное лечение пациентов с синдромом диабетической стопы на фоне длительно текущего сахарного диабета типа 1, даже с развитием тяжелых осложнений сахарного диабета (в представленном случае в виде нефропатии с исходом в хроническую почечную недостаточность II степени, ретинопатии III степени, гастроинтестинальной формы автономной нейропатии).

Использование закрытых аспирационных систем в профилактике нозокомиальных инфекций дыхательных путей в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Н.А.Карпун, Г.М.Климова, А.Г.Журавлев, А.В.Колесник, В.А.Зырянов
ГУ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко МО РФ, Москва

Проблема госпитальных инфекций в стационарах хирургической направленности является чрезвычайно актуальной в связи с тяжестью течения инфекционного процесса, длительной нетрудоспособностью и высокой летальностью. Исследования, проведенные ВОЗ в 55 больницах 14 стран Европы, Восточного Средиземноморья и Юго-Восточной Азии, выявили, что внутрибольничные инфекции в среднем составляют 9% от числа всех госпитализированных больных. В общей структуре внутрибольничных инфекций вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) и гнойный трахеобронхит являются доминирующими и составляют до 70% от всех инфекционных осложнений. При этом каждый день нахождения больного в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) увеличивает риск развития нозокомиальной пневмонии (НП) на 3–5%.

С учетом основных путей и факторов, способствующих раннему развитию НП у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), одним из наиболее эффективных способов ее профилактики является использование закрытых аспирационных систем (ЗАС). При проведении длительной ИВЛ существует необходимость аспирации содержимого из дыхательных путей. Час-

тота проведения санаций зависит от многих факторов и может колебаться от 4 раз в сутки до 6 за 1 ч. ЗАС позволяет проводить санацию без нарушения герметичности дыхательного контура и обеспечивает реальное закрытие дыхательных путей больного от внешней атмосферы ОРИТ. Весьма важным при этом является наличие в такой системе встроенного вирусно-бактериального фильтра, позволяющего в свою очередь защитить атмосферу и персонал ОРИТ от микрофлоры дыхательных путей больного. В настоящее время таким техническим требованиям отвечает ЗАС типа "Cathy" (Уномедикал, Дания). Этот аспект нам представляется значимым в связи с высоким риском контаминации больных отделения ОРИТ флорой больных и пострадавших, поступающих в отделение с этапов медицинской эвакуации. Кроме того, использование ЗАС в рутинной практике позволяет существенно оптимизировать технологию "открытия" альвеол за счет сохранения герметичности дыхательного контура и неизменного положительного давления в дыхательных путях, достигнутого вследствие рекут-мента. Довольно значительный опыт использования нами ЗАС "Cathy" в ОРИТ хирургического профиля (более 4 лет) показал безусловную эффективность дан-

ной технологии в профилактике госпитальных инфекций дыхательных путей у больных с ИВЛ длительностью 24 ч и более. Помимо существенного снижения ВАП (17% против 51% в группе больных с открытой санацией трахеи, $p < 0,05$), при использовании "Cathy" отмечено значительное удлинение средних сроков от начала ИВЛ до возникновения пневмонии (с 6-х до 13-х суток). Кроме того, выявлено уменьшение частоты гнойного трахеобронхита (14% против 43%, $p < 0,05$), а также удлинение времени до его возникновения (почти в 2 раза – с $4,3 \pm 2,1$ до $8,1 \pm 1,9$ сут). Реальная практика применения ЗАС "Cathy" свидетельствует о безусловном удобстве работы среднего медицинского персонала с данными системами по сравнению с открытой санацией трахеи (при независимом опросе 88% персонала отдали предпочтение ЗАС). Отвечая на два самых главных вопроса, касающихся практики применения «Cathy» (Каким больным показаны ЗАС? Как долго может использоваться одна система?), мы хотели бы подчеркнуть, что такая санация трахеи показана всем больным, продолжительность ИВЛ у которых составляет 24 ч и более; а длительность использования одной системы в реальной практике составляет от 24 до 60 ч.

1

Линезолид (ЗИВОКС) – препарат стартовой терапии тяжелых грамположительных инфекций

2

Метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Фенотипы резистентности *S. aureus*:

- ♦ Метициллиночувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA)
- ♦ Метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Типы MRSA:

- ♦ Внутрибольничные MRSA
- ♦ Внебольничные MRSA

MRSA – один из основных возбудителей нозокомиальных инфекций

Возрастает роль внебольничных штаммов MRSA:

- ♦ MRSA становятся одними из ведущих возбудителей инфекций кожи, мягких тканей (ИКМТ) вне стационара
- ♦ Клинически, эпидемиологически и бактериологически отличаются от внутрибольничных MRSA

Значение MRSA:

- ♦ Увеличение летальности
- ♦ Рост заболеваемости
- ♦ Увеличение длительности госпитализации
- ♦ Рост затрат

1. EARSS Annual Report 2005. Available at: www.rivm.nl/earss/results/Monitoring_reports/.
2. Gorwitz RJ et al. CDC March, 2006. Available at www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca_.html.
3. Weigelt J et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2260–66.
4. Stevens DL et al. Clin Inf Dis 2002; 34: 1481–90.
5. Li Z et al. Pharmacotherapy 2001; 21 (3): 263–74.

3

Факторы, повышающие риск нозокомиальных MRSA

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ♦ Предшествующая антибиотикотерапия: <ul style="list-style-type: none"> — Фторхинолоны — Аминогликозиды — Цефалоспорины — Макролиды ♦ Длительная госпитализация ♦ Тяжелые сопутствующие патологии ♦ Хирургические вмешательства ♦ Катетеры и другие устройства ♦ Пребывание в ОРИТ* ♦ Механическая вентиляция легких | <ul style="list-style-type: none"> ♦ Энтеральное питание ♦ Сахарный диабет типа I ♦ Дерматиты и экзема ♦ Ожоги ♦ Гемодиализ ♦ Перитонеальный диализ ♦ Длительная внутривенная терапия ♦ Пожилой возраст ♦ Мужской пол |
|---|--|

*ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

1. Adapted from Boyce JM. Clin Updates Infect Dis 2003; 6: 1–6.
2. Graffunder EM et al. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 999–1005.
3. Haddadin AS et al. Postgrad Med J 2002; 78: 385–92.
4. ATS/IDSA. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388–416.

4 MRSA – серьезная проблема во всем мире

Распространенность MRSA возрастает во всем мире

- ♦ MRSA в настоящий момент являются наиболее распространенным проблемным полирезистентным возбудителем в стационарах многих стран мира, включая страны Южной и Северной Америки, Европы, Северной Африки, Среднего и Дальнего Востока



Adapted from Weigelt J et al. [1] and the European Antimicrobial Resistance Surveillance System [EARSS] interactive database results 2005 Report [2].

1. Lowy FD. *NJEM* 1998; 339 (8): 520–32.
2. Weigelt J et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (6): 2260–66.
3. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2005. Interactive database results. Available at: www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/. Accessed March 12, 2007.

5 Европейские и российские руководства рекомендуют применять Зивокс при нозокомиальной пневмонии

Британское руководство 2006 г. по лечению инфекций, вызванных MRSA, рекомендует применять линезолид при пневмонии:

- ♦ "Мы рекомендуем применение гликопептидов или линезолида при инфекциях легких, вызванных MRSA."

Испанское общество по химиотерапии (SEQ) и Испанское общество внутренних болезней (SEMI) одобряют применение линезолида для терапии нозокомиальной пневмонии (НП)

- ♦ "[На основании этих данных] мы рекомендуем при нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA, назначать линезолид."

В рекомендациях Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Федерации анестезиологов и реаниматологов России по диагностике, лечению и профилактике нозокомиальной пневмонии линезолид рекомендован для терапии НП, вызванной MRSA

1. Gemmell CG et al. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589–608.
2. Azanza JR et al. *Rev Esp Quimioter* 2004; 17 (3): 271–88.
3. Chuchalin AG et al. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother* 2005; 7: 4–31.

6

Адекватная стартовая терапия крайне важна при нозокомиальной пневмонии

НП – вторая по частоте нозокомиальная инфекция и ведущая по летальности среди всех нозокомиальных инфекций

Неадекватная стартовая терапия НП – главный фактор риска атрибутивной летальности у пациентов с НП, связанной с проведением искусственной вентиляции легких

- ♦ "... Отсутствие адекватной стартовой терапии НП является независимым фактором, повышающим риск летального исхода при данном заболевании."

Успех терапии при НП, вызванной MRSA, определяется ранним назначением адекватного препарата в адекватных дозах

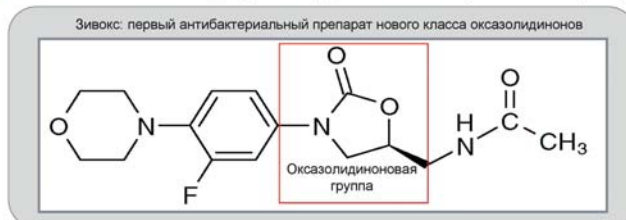
1. Höfken G et al. *Chest* 2002; 122: 2183–96.
2. ATS/IDSA. *Am Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.

7 Зивокс: первый антибиотик класса оксазолидинонов

Первый антибактериальный препарат нового структурного класса, проявляющий активность против грамположительных аэробных и анаэробных бактерий

Химическая структура линезолида

- Линезолид не связан структурно с другими антибактериальными препаратами



По Stevens DL et al. [3]

1. ZYVOX® SPC February 2007.
2. Moellering RC. Ann Intern Med 2003; 138: 135–42.
3. Stevens DL et al. Expert Rev Anti-infective Ther 2004; 2 (1): 51–9.

8 Линезолид обладает уникальным механизмом действия

Формирование комплекса инициации 70S является ключевым моментом процесса трансляции в бактериальной клетке. Селективно ингибирует синтез бактериальных белков за счет блокирования образования комплекса инициации 70S

- Не существует других антимикробных препаратов с подобным механизмом действия



Линезолид связывается со специфическим сайтом рибосомальной субъединицы 50S, препятствуя образованию 50S и 30S субъединицами рибосом комплекса инициации 70S. По Stevens DL et al. [2] и Moellering RC [3].

1. ZYVOX® SPC February 2007.
2. Stevens DL et al. Expert Rev Anti-infective Ther 2004; 2 (1): 51–9.
3. Moellering RC. Ann Intern Med 2003; 138: 135–42.

9 MRSA: устойчивость к линезолиду не наблюдается

Международное ежегодное исследование активности линезолида (ZAAPS*):

- Исследовано 4209 грамположительных штаммов с 5 континентов и от представителей 16 разных национальностей (14 сайтов в Европе)
- В 2005 г. не было выявлено штаммов, устойчивых к Зивоксу
- Это соответствует ранее представленным отчетам 2002–2004 гг.
- 98,6% штаммов *S. aureus* имели минимальную подавляющую концентрацию (МПК) Зивокса 1 или 2 мг/л:
 - Не было ни одного штамма *S. aureus* с МПК Зивокса >2 мг/л
 - Для MRSA MIC_{50/90} также составлял 1–2 мг/л
- Линезолид остается высокоэффективным препаратом в отношении грамположительных возбудителей, включая MRSA (МПК₉₀ 2 мг/л)

* Международный ежегодный мониторинг активности линезолида (ZAAPS) завершил 4-й год (2005) исследования.

1. Ross JE et al. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 295–301.

10 Биодоступность линезолида при пероральном приеме составляет около 100%

Пероральная лекарственная форма с высокой биодоступностью обеспечивает возможность удобного применения препарата:

- ♦ Не требуется изменения дозы, следовательно, можно переводить пациента с внутривенной на пероральную форму, не опасаясь неблагоприятных последствий
- ♦ Время приема Зивокса не зависит от времени приема пищи
- ♦ Более короткий период времени, необходимый для внутривенной терапии, позволяет сократить время пребывания пациента в стационаре
- ♦ Выше вероятность досрочной выписки из стационара

В руководствах ATS/IDSA подчеркивается удобство перевода пациента с внутривенной формы линезолида на пероральную

- ♦ У пациентов с НП или вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП), с хорошим клиническим ответом на терапию Зивоксом и нормальной функцией кишечника

1. ZYVOX® SPC February 2007.
2. Stevens DL et al. *Expert Rev Anti-infective Ther* 2004; 2(1): 51–9.
3. Itani KMF et al. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 442–8.
4. Weigelt J et al. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2005; 49: 2260–66.
5. ATS/IDSA. *Am Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.

11 Зивокс: показания для применения и правила использования

ЗИВОКС® (линезолид) показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как:

- Внебольничная пневмония
- Госпитальная пневмония
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*

Зивокс не активен при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями

- ♦ При подозрении на наличие грамотрицательной инфекции или данных, подтверждающих ее присутствие, необходимо назначение сопутствующей антиграмотрицательной терапии. Необходимо принимать во внимание результаты микробиологического исследования

Следует руководствоваться существующими рекомендациями по применению антибактериальных препаратов

1. ZYVOX® SPC February 2007.

12



Нозокомиальная пневмония

13

Линезолид – показания к применению при пневмонии

Зивокс показан для лечения:

- ♦ Нозокомиальной пневмонии (НП)
- ♦ Внебольничной пневмонии (ВБП)

когда установлено или есть подозрения на то, что заболевание вызвано чувствительным к Зивоксу грамположительным микроорганизмом

При выборе терапии необходимо учитывать результаты микробиологического исследования или информацию по локальной антибиотикорезистентности у грамположительных бактерий

При подозрении на наличие грамотрицательной инфекции или данных, подтверждающих ее присутствие, необходимо назначение сопутствующей терапии против возбудителя грамотрицательной инфекции

1. ZYVOX® SPC February 2007.

14 Линезолид – фармакокинетика и проникновение в ткани легких

Название:

Фармакокинетика и внутрилегочные концентрации линезолида у пациентов в тяжелом состоянии с вентилятор-ассоциированной пневмонией

Авторы:

E. Boselli, D. Breilh, T. Rimmelé и соавт. Crit Care Med 2005; 33 (7): 1529–33.

Цель:

Определить фармакокинетические параметры и концентрации линезолида в жидкости, выстилающей эпителий (ELF), в равновесном состоянии у пациентов в критическом состоянии с вентилятор-ассоциированной пневмонией

Методы:

- ♦ Проспективное открытое исследование у 16 взрослых пациентов с поздней НП*, госпитализированных в отделения интенсивной терапии
- ♦ Пациенты получали линезолид внутривенно 600 мг 2 раза в сутки + антисинегнойный бета-лактам (цефтазидим или пиперацillin/тазобктам) + амикацин
- ♦ Концентрации линезолида в равновесном состоянии в плазме и ELF были измерены после 2 дней терапии

*Поздняя НП – пневмония, развившаяся через ≥5 дней госпитализации. Заболевание обычно вызывается полирезистентными микроорганизмами, такими как устойчивый к оксациллину *S. aureus* (MRSA), *Acinetobacter spp.* или *Pseudomonas aeruginosa*.

Жидкость, выстилающая эпителий (ELF) – надежный маркер внеклеточной концентрации антибиотика в ткани легких.

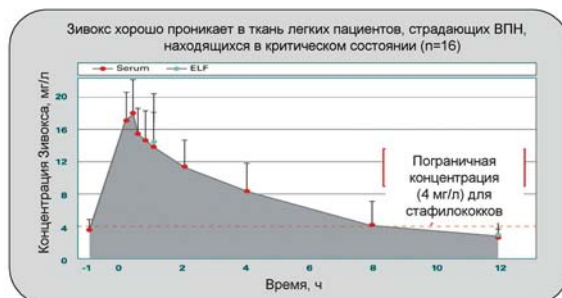
1. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T et al. Crit Care Med 2005; 33 (7): 1529–33.

15

Зивокс хорошо проникает в ткани легких

Результаты исследований:

- ♦ Средний процент проникновения линезолида в жидкости, омывающей эпителий легких, составил примерно 100% плазменной концентрации
- ♦ Концентрации Зивокса в плазме и жидкости, омывающей эпителий легких, значительно превышали пограничные концентрации для грамположительных бактерий, включая MRSA



По E. Boselli и соавт. [1]

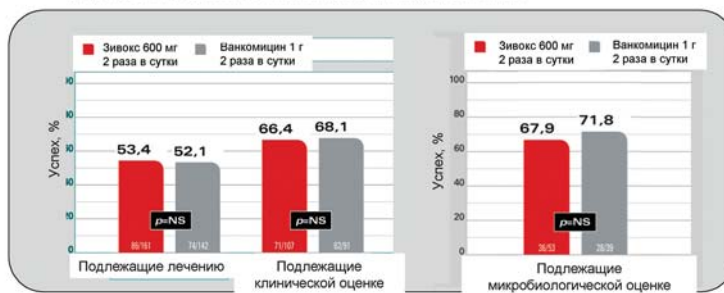
1. Boselli E et al. Crit Care Med 2005; 33: 1529–33.

Линезолид при НП не уступает по эффективности ванкомицину

16 Результаты исследований:

- Сопоставимая клиническая эффективность при НП
- Сопоставимая микробиологическая эффективность при НП

Частота клинической и микробиологической эффективности: оценка результатов лечения у пациентов с НП, вызванной грамположительными микроорганизмами



- Частота эрадикации MRSA была сходной в обеих группах

По E. Rubinstein и соавт. [1]

* Клиническое выздоровление – исчезновение отмечавшихся при первичном обследовании клинических признаков и симптомов пневмонии на фоне улучшения или отсутствия прогрессирования признаков заболевания, выявленных радиографически. При этом отсутствует необходимость дальнейшего применения антибактериальных препаратов.
1. Rubinstein E et al. Clin Infect Dis 2001; 32: 402–12.

17 Сравнение эффективности линезолида и ванкомицина при лечении пациентов с НП, вызванной MRSA

Название:

Сравнение эффективности линезолида и ванкомицина: анализ двух двойных слепых клинических исследований у пациентов с НП, вызванной MRSA

Авторы:

R. Wunderink, J. Rello, S. Cammarata и соавт. Chest 2003; 124: 1789–97

Цель исследования:

Оценить эффект исходных показателей, включая лечение, на выживаемость и клиническое выздоровление у пациентов с НП, вызванной MRSA

Методы:

- Ретроспективный анализ данных, полученных в двух проспективных, рандомизированных, двойных слепых мультицентровых международных контролируемых сравнительных клинических исследованиях по сравнению линезолида и ванкомицина у 1019 пациентов с подозрением на наличие грамположительной НП, включая 339 пациентов с документированной пневмонией, вызванной *S. aureus*, и 160 пациентов с документированной пневмонией, вызванной MRSA
- Пациенты получали внутривенно линезолид 600 мг каждые 12 ч или ванкомицин 1 г каждые 12 ч в течение 7–21 дня. Все пациенты получали азтреонам 1–2 г каждые 8 ч на случай возможного присутствия грамотрицательной инфекции
- Результат лечения оценивали по выживаемости и показателям клинического выздоровления через 12–28 дней после завершения терапии. Наличие клинического выздоровления* оценивали по завершении терапии и затем повторно при последующем контрольном визите через 12–28. Данные по пациентам с неясными или пропущенными результатами не учитывались

* Клиническое выздоровление – исчезновение отмечавшихся при первичном обследовании признаков и симптомов пневмонии на фоне улучшения или отсутствия прогрессирования признаков заболевания, выявляемых радиографически.

1. Wunderink RG et al. Chest 2003; 124: 1789–97. Combined retrospective analysis of 2 adult prospective NP clinical trials [2, 3].
2. Rubinstein E et al. Clin Infect Dis 2001; 32: 402–12.
3. Wunderink RG et al. Clin Ther 2003; 25: 980–92.

18 Доказано, что линезолид обеспечивает высокую частоту клинического выздоровления и выживаемость у пациентов с НП, вызванной MRSA

Зивокс показал:

- Сопоставимую частоту клинического выздоровления в популяции пациентов, подлежащих лечению, и в популяции пациентов с НП, вызванной *S. aureus*
- Статистически достоверное преимущество по частоте клинического выздоровления у пациентов с НП, вызванной MRSA



По R. Wunderink и соавт. [1]

- Зивокс показал повышение выживаемости у пациентов с НП, вызванной MRSA
- Зивокс 80% (60/75) по сравнению с 63,5% в группе ванкомицина (54/85; $p=0,03$)
- Уровни выживаемости были аналогичными в популяции пациентов, подлежащих лечению, и подгруппе пациентов с НП, вызванной *S. aureus*

1. Wunderink RG et al. Chest 2003; 124: 1789–97. Combined retrospective analysis of 2 adult prospective NP clinical trials [2, 3].
2. Rubinstein E et al. Clin Infect Dis 2001; 32: 402–12.
3. Wunderink RG et al. Clin Ther 2003; 25: 980–92.

19



Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ОИКМТ)

20

Линезолид – показания к применению при ОИКМТ

Зивокс показан для лечения ОИКМТ, вызванных чувствительными к нему грамположительными микроорганизмами

Зивокс не активен при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Зивокс следует использовать только для лечения пациентов с ОИКМТ, когда известно или есть подозрения на то, что возможно одновременное инфицирование грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами. В этих обстоятельствах дополнительно к Зивоксу должны быть назначены препараты, активные против грамотрицательных микроорганизмов

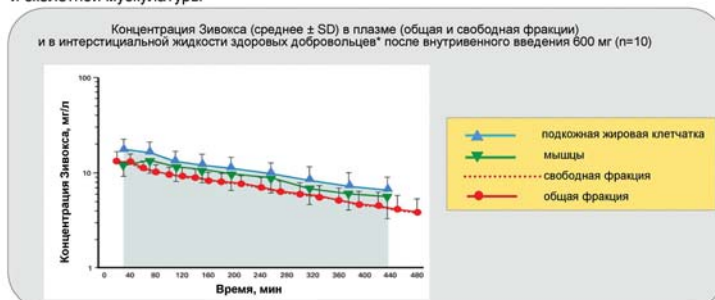
1. ZYVOX® SPC February 2007

21

Линезолид хорошо проникает в мягкие ткани

Средние концентрации в плазме крови, в скелетных мышцах и подкожной жировой клетчатке в зависимости от времени после введения Зивокса

- Зивокс быстро проникает в интерстициальную жидкость подкожной жировой клетчатки и скелетной мускулатуры



Десять здоровых добровольцев получали перорально линезолид в дозе 600 мг 2 раза в день ежедневно в течение 3–5 дней. Первую дозу применяли внутривенно. Данные по фармакокинетике применения множественных доз были получены только по 9 добровольцам. Проникновение линезолида в ткани было оценено с помощью методики микродиализа. Зонд имплантировали в ткань при постоянной перфузии физиологическим раствором. Концентрацию линезолида в зависимости от времени определяли в скелетной мускулатуре, подкожной жировой клетчатке, а также в плазме после применения однократных и многократных доз (по P.Deighanyar и соавт. [1]).

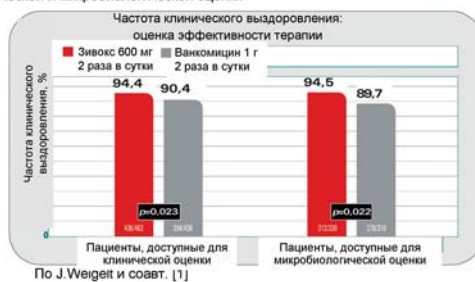
* Фармакокинетика у здоровых добровольцев и активность препарата *in vitro* необязательно означают, что препарат клинически эффективен.

1. Dehghanyar P et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2367–71.

22 Линезолид: клинический опыт применения у 1200 пациентов с ОИКМТ, вызванными MRSA

Результаты исследований:

- Зивокс был не менее эффективен, чем ванкомицин, в общей популяции пациентов
- Зивокс 92,2% (439/476) по сравнению с ванкомицином 88,5% (402/454) ($p=0,057$)
- Зивокс продемонстрировал высокую клиническую эффективность в популяциях пациентов, доступных для клинической и микробиологической оценки



- Зивокс продемонстрировал высокую эффективность при крупных абсцессах кожи
- Зивокс 98,3% (116/118) по сравнению с ванкомицином 91,1% (92/101) ($p=0,026$)
- Показатели клинического выздоровления были аналогичны для внутривенной и пероральной форм
- Зивокс показал хорошую переносимость

1. Weigelt J et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2260–6.

23 Линезолид – высокая микробиологическая эффективность при ОИКМТ, вызванных MRSA

Зивокс продемонстрировал высокую частоту эрадикации возбудителя при ОИКМТ, вызванных MRSA



*Популяция, подлежащая микробиологической оценке, включала всех подлежащих клинической оценке пациентов, у которых был выделен один грамположительный патоген, или более который не проявлял устойчивости к изучаемому препарату.

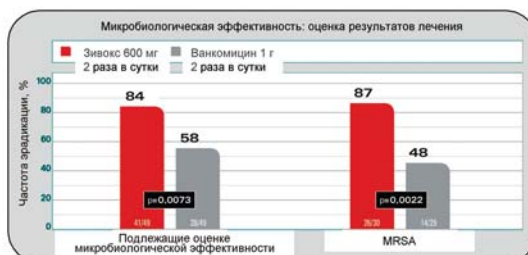
По J.Weigelt и соавт. [1].

1. Weigelt J et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2260–66.

24 Зивокс – надежная микробиологическая эффективность при лечении инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), вызванных MRSA

Результаты исследований:

- Зивокс продемонстрировал высокую частоту эрадикации MRSA в популяции пациентов, подлежащих оценке микробиологической эффективности



- Микробиологическая эффективность была сходной при применении Зивокса – 93% (53/57) и ванкомицина – 87% (48/55) ($p=0,36$)
- Зивокс показал хорошую переносимость

Weigelt J et al. Am J Surg 2004; 188: 760–66.

25 Линезолид: нежелательные лекарственные реакции

Результаты 7 сравнительных контролируемых клинических исследований III фазы*, включающие 2046 пациентов, подтверждают профиль безопасности Зивокса:

- ♦ Пациенты принимали рекомендованные дозы Зивокса в течение до 28 дней
- ♦ У 22% пациентов были отмечены нежелательные явления

Наиболее частые нежелательные явления, %	
▶ Диарея	4,2
▶ Тошнота	3,3
▶ Головная боль	2,1
▶ Кандидоз:	
вагинальный	1,1
оральный	0,8

Примерно 3% пациентов прекратили лечение по причине развития нежелательных явлений, связанных с применением препарата

- ♦ Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных явлениях, как головная боль, диарея, тошнота, а также рвота

*Препаратами сравнения были ванкомицин, цефподоксим, цефтриаксон, оксациллин-диклоксациллин, кларитромицин. Зивокс получали 2046 пациентов, препараты сравнения – 2001 пациент (популяция «все препараты сравнения»).

1. Rubinstein E et al. AAC 2003; 47 (6): 1824–31.

2. ZYVOX® SPC February 2007.

26 Линезолид: "гибкость" применения у особых групп пациентов

Дозы Зивокса не нужно корректировать

Условия	Доза
▶ Почечная недостаточность*	Не требуется изменения дозы
▶ Печеночная недостаточность*	
▶ Пожилые пациенты	

Руководства ATS/IDSA одобряют использование Зивокса для лечения пациентов с MRSA с периодически отмечаемой дисфункцией почек

"Линезолид представляет собой альтернативу ванкомицину при лечении пневмонии, вызванной MRSA, и в этом случае может являться более предпочтительным препаратом на основе анализа двух проспективных рандомизированных клинических испытаний.

Линезолид также может являться более предпочтительным у пациентов с почечной недостаточностью, или если они получают другие нефротоксические препараты, однако требуется проведение дополнительных исследований."

*ZYVOX® следует использовать с осторожностью при лечении пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, только когда ожидаемые преимущества лечения превышают теоретический риск.

1. ZYVOX® SPC February 2007.

2. ATS/IDSA. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388–416.

27

Зивокс: предупреждения и меры предосторожности

Безопасность и эффективность Зивокса при применении в течение более 28 дней не были изучены

У пациентов, получающих Зивокс, отмечена миелосупрессия (включая анемию, лейкопению, панцитопению, а также тромбоцитопению)

- ♦ Гематологические параметры восстанавливаются после отмены Зивокса
- ♦ Риск развития гематологических реакций зависит от длительности терапии

Ведение пациентов

- ♦ Тщательный мониторинг картины крови рекомендован в том случае, если у пациента до лечения отмечены гематологические аномалии, а также/или если пациент принимает сопутствующие препараты, оказывающие влияние на гематологические показатели, при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, и/или если лечение Зивоксом длится более 10–14 дней
- ♦ Рекомендуется проводить расширенный общий анализ крови еженедельно у пациентов, получающих Зивокс, вне зависимости от того, какими были показатели при первичном обследовании

1. ZYVOX® SPC February 2007.

28 Линезолид – препарат стартовой терапии тяжелых грамположительных инфекций

Высокая активность в отношении клинически значимых грамположительных возбудителей, включая *Staphylococcus aureus*
Доказана высокая степень проникновения в ткани

Доказанная эффективность при лечении:

- ♦ НП, вызванной MRSA по сравнению с ванкомицином
- ♦ ВАП, вызванная MRSA по сравнению с ванкомицином
- ♦ Инфекций, сопровождающихся бактериемией

Высокая микробиологическая эффективность при лечении:

- ♦ ОИКМТ, вызванной MRSA, по сравнению с ванкомицином
- ♦ ИОХВ, вызванной MRSA, по сравнению с ванкомицином

Простота применения:

- ♦ 100% биодоступность при пероральном приеме
- ♦ Возможность перехода с внутривенной на пероральную терапию без изменения режима дозирования
- ♦ Не требуется изменения дозы при почечной/печеночной недостаточности* или при лечении пожилых пациентов

*Зивокс следует использовать с осторожностью при лечении пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, только когда ожидаемая польза превосходит теоретический риск.
1. ZYVOX® SPC February 2007. 2. Boselli E et al. Crit Care Med 2005; 3. Dehghanyar P et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2367–7. 4. Wunderink RG et al. Chest 2003; 124: 1789–97. 5. Kollef MH et al. Intensive Care Med 2004; 30: 388–94.
6. Weigelt J et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2260–6. 7. Weigelt RG et al. Am J Surg 2004; 188: 760–6.

29 Линезолид – препарат стартовой терапии тяжелых грамположительных инфекций

Доказано, что Зивокс безопасен у разных популяций пациентов

Разрешен к применению у детей, начиная с периода новорожденности

Хорошо переносится*

Показатели качества медицинской помощи

- ♦ Более короткий период внутривенной терапии и снижение длительности госпитализации

Резистентности к Зивоксу не наблюдается, в том числе у MRSA**

- ♦ В России не выделено штаммов *S. aureus*, устойчивых к Зивоксу

Использование Зивокса одобрено клиническими рекомендациями в большинстве развитых стран

* Ссылка на раздел по безопасности SmPC.
** Не выделено штаммов, устойчивых к линезолиду, в рамках Ежегодного мониторинга чувствительности к линезолиду (ZAAPS).
1. Rubinstein E et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47 (6): 1824–31.
2. Itani KM et al. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 442–8.
3. Ross JE et al. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 295–301.
4. Gemmell CG et al. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 589–608.

Памяти Алексея Павловича Чадаева

28 сентября 2007 г. на 65-м году жизни после продолжительной болезни скончался доктор медицинских наук, лауреат премии Правительства РФ, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель кафедры общей хирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава Алексей Павлович Чадаев.

Алексей Павлович родился 17 апреля 1943 г. в городе Зуевка Кировской области в семье служащих. После окончания лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова в 1968 г. был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру общей хирургии педиатрического факультета, возглавляемую в то время профессором В.И.Юхтиным, и последовательно прошел путь от ординатора до заведующего кафедрой. После защиты кандидатской диссертации "Состояние водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия при раке ободочной и прямой кишок и их коррекция до и после операции" с 1973 г. работал на кафедре в должности ассистента, а затем и доцента. В 1989 г. защитил докторскую диссертацию "Факторы риска, прогнозирование осложнений и их профилактика при абдоминальных операциях у гериатрических больных".

В 1990 г. А.П.Чадаев был избран на должность заведующего кафедрой общей хирургии педиатрического факультета, которой руководил по 2007 г.

Научные исследования, проводимые на кафедре на протяжении многих лет под руководством А.П.Чадаева, послужили основой для внедрения важных разработок в практическое здравоохранение. Разработаны детальная техника хирургических вмешательств при глубоких формах панариция, флегмонах кисти, гнойном мастите и методы их послеоперационного ведения. Сформулированы принципы применения дренажно-промывных систем, наложения первичных швов при гнойных заболеваниях мягких тканей и костей, а также принципы комплексного хирургического лечения анаэробной неклостридиальной инфекции. Наряду с этим им предложены оригинальные методики открытого ведения больных с гнойным перитонитом и панкреонекрозом, экстравазальной коррекции в комплексном лечении трофических нарушений при хронической венозной недостаточности. Все это позволило существенно улучшить результаты лечения тяжелейшего контингента больных с гнойной хирургической инфекцией. В последние годы Алексей Павлович придавал большое значение развитию современных хирургических технологий. Им пропагандировались идеи широкого внедрения лапароскопических операций в абдоминальной хирургии, применения реконструктивных сосудистых вмешательств при IV степени хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, что нашло отражение в клинической практике и научных трудах.

Алексей Павлович явился автором 7 изобретений, 435 печатных работ, в том числе 6 монографий, им написаны два учебных пособия по общей хирургии. Под его руководством защищено 8 докторских и 22 кандидатских диссертации. Его ученики работают в разных уголках России. Некоторые из них возглавляют крупные хирургические клиники.

А.П.Чадаев являлся председателем специализированного Ученого совета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава по защите докторских диссертаций, членом учебно-методической комиссии по хирургическим дисциплинам при МЗ и СР РФ, членом проблемной комиссии МЗ и СР РФ и РАМН по инфекции в хирургии, членом правления Хирургического общества Москвы и Московской области, председателем ее поликлинической секции. Помимо этого, он являлся членом редколлегии журналов "Инфекции в хирургии", "Флебология" и "Вестник РГМУ", членом аттестационной комиссии по хирургии г. Москвы, вице-президентом Ассоциации общих хирургов РФ, членом правления Российского общества хирургов-гастроэнтерологов.

Деятельность Алексея Павловича получила высокую оценку. В 1997 г. ему присвоено почетное звание "Заслуженный врач Российской Федерации", награжден медалью "850 лет Москвы", в 2004 г. присуждена премия Правительства РФ.

Как хирург и ученый Алексей Павлович пользовался огромным авторитетом среди хирургов страны, а такие человеческие качества, как скромность, доброта и порядочность, останутся примером для многих его учеников.

Светлая память об Алексее Павловиче Чадаеве навсегда останется в наших сердцах.



Памяти Алексея Михайловича Светухина

7 мая 2008 г. скоропостижно скончался один из ведущих российских хирургов, руководитель отделения гнойной хирургии ФГУ Институт хирургии имени А.В.Вишневского Росмедтехнологий, профессор, член-корреспондент РАМН, действительный член РАЕН, лауреат Государственной премии СССР и премии Правительства Российской Федерации Алексей Михайлович Светухин.

Алексей Михайлович Светухин родился 24 декабря 1939 г. в Москве. После окончания в 1969 г. лечебного факультета Первого московского медицинского института им. И.М.Сеченова проходил ординатуру и аспирантуру на кафедре общей хирургии этого же института, в 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему "Внутриартериальное введение лекарственных веществ в комплексном лечении хронического остеомиелита".

С 1974 г. А.М.Светухин работал в Институте хирургии им. А.В.Вишневского в должности младшего, а затем старшего научного сотрудника, а с 1989 г. являлся заведующим отделением гнойной хирургии.

В 1985 г. А.М.Светухину и коллективу авторов была присуждена Государственная премия СССР "За разработку и внедрение в клиническую практику методов и техники лечения ран и ожогов в абактериальной регулируемой воздушной среде".

В 1989 г. А.М.Светухин защитил докторскую диссертацию на тему "Клиника, диагностика и лечение хирургического сепсиса".

С 1996 г. в должности профессора А.М.Светухин осуществлял преподавательскую деятельность на кафедре термических поражений ран и раневой инфекции Российской медицинской академии последипломного образования. Алексей Михайлович являлся председателем экспертной комиссии и председателем проблемной комиссии "Лечение ожогов, ран и раневой инфекции" Института хирургии им. А.В.Вишневского, заместителем председателя проблемной комиссии "Инфекция в Хирургии" РАМН.

В 2002 г. А.М.Светухин избран член-корреспондентом Российской академии медицинских наук.

В 2003 г. в составе коллектива авторов А.М.Светухин удостоен премии Правительства Российской Федерации за разработку и внедрение в клиническую практику новых технологий диагностики и лечения хирургических гнойно-септических заболеваний и осложнений. В 2004 г. избран действительным членом Российской академии естественных наук.

А.М.Светухин вел большую научную работу, которая включала разработку принципов тактики активного хирургического лечения обширных гнойных ран и гнойных хирургических заболеваний, применение активной хирургической тактики в сочетании с интенсивной терапией при лечении больных с анаэробной неклостридиальной инфекцией, разработку активной хирургической тактики с применением первичных и ранних реконструктивных и пластических операций на мягких тканях и костях у больных с разными видами остеомиелита, разработку стратегии и тактики комплексного хирургического лечения диабетической стопы, разработку и внедрение в клиническую практику методов хирургического лечения сепсиса, разработку тактики и вариантов квалифицированной хирургической помощи пострадавшим при массовых поражениях и катастрофах.

А.М.Светухин принимал активное участие в организации и проведении хирургического лечения пострадавших в Армении (1988 г.), Арзамасе (1988 г.), Башкирии (1989 г.), Сахалине (1995 г.), Беслане (2004 г.).

А.М.Светухин является автором 320 научных работ, в их числе 6 монографий, 5 научных обзоров, мультимедийное руководство для врачей "Гнойная хирургическая инфекция", 10 научных фильмов, 3 авторских свидетельства. За годы работы под его руководством подготовлены и защищены 9 докторских и 24 кандидатские диссертации.

А.М.Светухин занимался разносторонней и плодотворной общественной деятельностью. На протяжении многих лет работал в правлении Общества хирургов Москвы и Московской области, являлся вице-президентом Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции, членом специализированных Ученых советов Института хирургии им. А.В.Вишневского, НИИ по изучению новых антибиотиков и Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, членом редколлегии журналов "Хирургия" и "Анналы хирургии".

За выдающиеся заслуги А.М.Светухин был награжден орденами "Знак почета" и "Почета".

Уход из жизни А.М.Светухина стал невосполнимой утратой не только для всего научного мира, практической хирургии, но и для всех, кому он смог помочь за годы своей плодотворной работы.

Выражаем искренние соболезнования родным и близким покойного, скорбим о его кончине. Светлая память об А.М.Светухине, добром и отзывчивом человеке, враче, для которого интересы пациента были превыше всего, сохранится в сердцах всех, кто знал его.

