

инфекции в хирургии



РАСХИ

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



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

**Издательский холдинг
«Медиа Медика»**

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

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

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

Полное или частичное воспроизве-
дение материалов, опубликованных
в журналах или на сайте издатель-
ства, допускается только с пись-
менного разрешения редакции.

Все права защищены.
©2010 «Медиа Медика»



инфекции в хирургии

Том 8

№4, 2010

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

И.А. Ерюхин
Б.Р. Гельфанд

Заместители главных редакторов:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Содержание

ЛЕКЦИИ

Фторхинолоны в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций у хирургических больных: место и эффективность левофлоксацина

Б.Р.Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд, Т.В.Попов, И.А.Зинченко 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности полиорганной недостаточности у больных с внебольничной пневмонией, вызванной высокопатогенным вирусом гриппа А (H1N1)

А.Л.Левит, О.Г.Малкова, Ю.Э.Игумнова, Н.Д.Пonomareva, А.В.Ковалев, Д.В.Губер, Е.С.Беликов 13

Острое почечное повреждение в структуре полиорганной недостаточности при тяжелом сепсисе

В.А.Багин, А.В.Назаров, Т.В.Жданова, О.В.Добрынина 17

Рецензия на статью В.А.Багина, А.В.Назарова, Т.В.Ждановой, О.В.Добрыниной «Острое почечное повреждение в структуре полиорганной недостаточности при тяжелом сепсисе»

Н.С.Давыдова 20

Анализ эффективности однодневной схемы периоперационной антибиотикопрофилактики при разных видах ларингэктомии: предварительные результаты

М.Р.Хусаинов, Ю.А.Шеваренкова, В.А.Руднов 21

Фармакологические методы коррекции воспаления при остром повреждении легких

В.А.Руднов 25

Динамика тяжести состояния и органных дисфункций у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом, осложненным стресс-язвами с клинически значимым гастроинтестинальным кровотечением

Н.Б.Золотовская, И.Н.Лейдерман 32

Диагностика и лечение синдрома внутрибрюшной гипертензии у больных абдоминальным сепсисом

В.Ф.Зубрицкий, М.В.Забелин, А.Л.Левчук, К.А.Покровский, А.В.Майоров 36

Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных с сепсисом после операций на сердце и сосудах

М.Г.Плющ, Н.Н.Самсонова, М.В.Абрамян, З.В.Попок, Е.И.Назарова, О.С.Ступченко, М.Б.Ярустовский 39

Прогностическое значение критериев синдрома нитраабдоминальной гипертензии в экстренной абдоминальной хирургии

Ш.В.Тимербулатов, В.М.Тимербулатов, Р.Б.Сагитов, Р.Н.Гареев, А.У.Султанбаев 44

Влияние нитраабдоминальной гипертензии на выбор хирургической тактики при распространенном перитоните

Е.А.Багдасарова, В.В.Багдасаров, А.И.Чернооков, О.Г.Плугин, О.В.Игнатенко, А.В.Тавадов, Л.А.Гузоева 47

Профилактика инфекционных осложнений огнестрельных переломов длинных костей

С.Н.Переходов, Л.К.Брижань, Д.В.Давыдов, А.А.Керимов, М.Г.Марченко 52

Эндовидеохирургическое лечение флегмон и абсцессов мягких тканей ягодичной области

А.В.Сажин, В.А.Юрищев, П.А.Попов 54

Выбор адекватной стартовой антибактериальной терапии у больных с вторичным перитонитом

Н.Н.Хачатрян, Б.Г.Муслимов, М.О.Чупалов, Т.А.Фесенко, А.А.Юанов, Р.Р.Нухов, Ю.И.Рамазанова 58

Хирургическая тактика у больных с послеоперационным распространенным перитонитом, связанным с перфорацией тонкой кишки

В.Г.Лубянский, А.Н.Жариков 64

Факторы риска инфекционных осложнений после эндопротезирования коленного сустава

А.П.Середа, А.А.Грицук, К.Б.Зеленяк, А.Б.Серебряков 67

Сравнение различных способов некрэктомии в эксперименте

В.Ф.Зубрицкий, Е.М.Фоминых, В.А.Шафалинов, А.В.Низовой, Д.С.Уракова, Р.Н.Исламов 76

Некоторые характеристики возбудителей инфекционного процесса и уровень прокальцитонина в крови

С.А.Шляпников, Б.М.Аджамов, Н.Р.Насер 81

Патогенетические аспекты применения высокообъемной гемодифльтрации при септическом шоке

В.Н.Степанюк, В.А.Лазанович, Е.В.Маркелова, Г.А.Смирнов, Я.В.Мячина 84

LECTURES

Fluoroquinolones in the treatment of community-acquired and nosocomial infections in surgical patients: the place and efficacy of levofloxacin

B.R.Gelfand, B.Z.Belotserkovsky, D.N.Protsenko, E.B.Gelfand, T.V.Popov, I.A.Zinchenko 6

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Specific features of multiple organ dysfunction in patients with community-acquired pneumonia caused by highly virulent influenza A (H1N1) virus

A.L.Levit, O.G.Malkova, Yu.E.Igumnova, N.D.Ponomareva, A.V.Kovalev, D.V.Guber, E.S.Belikov 13

Acute kidney injury in the pattern of multiple organ dysfunction in severe sepsis

V.A.Bagin, A.V.Nazarov, T.V.Zhdanova, O.V.Dobrynina 17

Review of the paper «Acute kidney injury in the pattern of multiple organ dysfunction in severe sepsis» by V.A.Bagin, A.V.Nazarov, T.V.Zhdanova, O.V.Dobrynina

N.S.Davydova 20

Analysis of the efficiency of a one-day perioperative antibiotic prophylaxis regimen in various laryngectomies: preliminary results

M.R.Kbusainov, Yu.A.Shevarenkova, V.A.Rudnov 21

Pharmacological methods for inflammation correction in acute lung injury

V.A.Rudnov 25

Trends in the severity of the condition and organ dysfunctions in patients with acute necrotizing pancreatitis complicated by stress ulcers with clinically relevant gastrointestinal hemorrhage

N.B.Zolotovskaya, I.N.Leiderman 32

The diagnosis and treatment of intra-abdominal hypertension in patients with abdominal sepsis

V.F.Zubritsky, M.V.Zabelin, A.L.Levchuk, K.A.Pokrovsky, A.V.Maiorov 36

Prognostic value of the indicator of endotoxin activity in patients with sepsis after operations on the heart and vessels

M.G.Plyushch, N.N.Samsonova, M.V.Abramyan, Z.V.Popok, E.I.Nazarova, O.S.Stupchenko, M.B.Yarustovsky 39

Prognostic value of criteria for intra-abdominal hypertension at emergency abdominal surgery

Sh.V.Timerbulatov, V.M.Timerbulatov, R.B.Sagitov, R.N.Gareyev, A.U.Sultanbayev 44

Impact of intra-abdominal hypertension on the choice of surgical policy for generalized peritonitis

E.A.Bagdasarova, V.V.Bagdasarov, A.I.Chernookov, O.G.Plugin, O.V.Ignatenko, A.V.Tavado, L.A.Guzoyeva 47

Prevention of infectious complications of gunshot long bone fractures

S.N.Perekhodov, L.K.Brizban, D.V.Davydov, A.A.Kerimov, M.G.Marchenko 52

Video-assisted endoscopic surgery for phlegmons and abscesses of gluteal soft tissues

A.V.Sazhin, V.A.Yurishchev, P.A.Popov 54

Choice of adequate initial antibiotic therapy for patients with secondary peritonitis

N.N.Khachatryan, B.G.Muslimov, M.O.Chupalov, T.A.Fesenko, A.A.Yuanov, R.R.Nukbo, Yu.I.Ramazanov 58

Surgical policy in patients with postoperative generalized peritonitis associated with small bowel perforation

V.G.Lubyansky, A.N.Zharikov 64

Risk factors for infectious complications after endoprosthetic replacement of the knee joint

A.P.Sereda, A.A.Gritsyuk, K.B.Zelenyak, A.B.Serebryakov 67

Comparison of various necrectomies in an experiment

V.F.Zubitsky, E.M.Fominykh, V.A.Shafalinov, A.V.Nizovoy, D.S.Urakova, R.N.Islamov 76

Some characteristics of the pathogens of an infection process and the blood level of procalcitonin

S.A.Sblyapnikov, B.M.Adzhamov, N.R.Naser 81

Use of high-volume hemofiltration in septic shock: Pathogenetic aspects

V.N.Stepanyuk, V.A.Lazanovich, E.V.Markelova, G.A.Smirnov, Ya.V.Myachina 84

Дорогие коллеги, уважаемые читатели журнала!

Представляем Вам очередной номер нашего журнала, тематика которого включает обзор, литературу и результаты оригинальных исследований, а также вопросы, важные для повседневной клинической практики.

В разделе «Лекции» представлен обзор литературы, который определяет роль и место современных фторхинолонов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций у хирургических больных.

Пандемия «свиного» гриппа, охватившая нашу страну в прошедшие годы, заставляет нас проанализировать накопленный опыт и сделать выводы на будущее. Именно поэтому раздел «Оригинальные исследования» открывает статья проф. А.Л. Левита и соавт. из Екатеринбурга, посвященная детальному анализу особенностей полиорганной недостаточности у больных с внебольничной пневмонией, вызванной высокопатогенным вирусом гриппа А (H1N1).

В продолжение тематики полиорганной недостаточности у больных с тяжелым сепсисом представлено эпидемиологическое исследование, посвященное изучению острого повреждения почек в этой популяции больных. Несмотря на то, что все статьи нашего журнала проходят «слепое» рецензирование членами редколлегии, мы посчитали целесообразным опубликовать независимую рецензию на это исследование зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», проф. Н.С.Давыдовой.

Вопросам профилактики инфекционных осложнений в практике современной хирургии и травматологии посвящено три оригинальных исследования. Все авторы подчеркивают значимую роль именно профилактического подхода, в том числе и антибиотикопрофилактики, в предотвращении развития инфекции у хирургических и травматологических больных.

Два оригинальных исследования подчеркивают высокую значимость синдрома интраабдоминальной гипертензии как осложнения, влияющего на прогноз и выбор хирургической тактики в экстренной абдоминальной хирургии. Мы уверены, что результаты этих исследований будут интересны не только хирургам, но и анестезиологам-реаниматологам.

Раздел «Оригинальные исследования» включает также и экспериментальную работу, посвященную сравнительному анализу различных способов некрэктомии, клинические исследования по эндовидеохирургическому лечению флегмон и абсцессов мягких тканей ягодичной области, хирургической тактике у больных с послеоперационным распространенным перитонитом, связанным с перфорацией тонкой кишки, а также некоторым характеристикам возбудителей инфекционного процесса и уровня прокальцитонина в плазме крови. Все эти исследования, безусловно, имеют крайне высокую практическую значимость для современной клинической медицины.

Завершает настоящий номер описание клинического наблюдения и лечения тяжелого сепсиса, в котором авторы подтверждают значимость эффективного применения высокообъемной гемофильтрации при септическом шоке.

Многоуважаемые коллеги! Мы надеемся, что Вы получили предыдущий номер нашего журнала. Мы хотели бы сделать журнал доступным для каждого заинтересованного читателя. Просим Вас зарегистрироваться на сайте Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (www.sia-r.ru), что послужит основой для адресной рассылки журнала «Инфекции в хирургии».

*С уважением, редакция журнала
«Инфекции в хирургии»*

Фторхинолоны в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций у хирургических больных: место и эффективность левофлоксацина

Б.Р.Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд, Т.В.Попов, И.А.Зинченко

Кафедра анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей РГМУ им. Н.И.Пирогова; Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова; Городская клиническая больница №7; Больница Святителя Алексия, Москва

Fluoroquinolones in the treatment of community-acquired and nosocomial infections in surgical patients: the place and efficacy of levofloxacin

B.R.Gelfand, B.Z.Belotserkovsky, D.N.Protsenko, E.B.Gelfand, T.V.Popov, I.A.Zinchenko
Department of Anesthesiology and Reanimatology, Faculty for Postgraduate Education of Physicians, N.I. Pirogov Russian State Medical University; N.I. Pirogov City Clinical Hospital One; City Clinical Hospital Seven; Sainted Hierarch Aleksey Hospital, Moscow

Введение

Краткая характеристика левофлоксацина

Год от года растет объем применения фторхинолонов для лечения инфекций различной локализации и степени тяжести у хирургических больных.

В 1993 г. после многоцентровых клинических испытаний рекомендован для применения левофлокса-

цин – левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин (L-офлоксацин) в 8–128 раз более активен, чем D-офлоксацин, и в 2–4 раза более активен, чем рацемат. В России левофлоксацин (Таваник) зарегистрирован и разрешен для применения в 2000 г.

Микроорганизмы со значением минимальной подавляющей концентрации (МПК) левофлоксацина

2 мг/л и менее считаются чувствительными, при значениях МПК 8 мг/л и более – устойчивыми; при значениях МПК между 2 и 8 мг/л говорят об умеренной чувствительности микроорганизмов.

Подробному анализу свойств левофлоксацина, его безопасности и переносимости посвящен целый ряд оригинальных и обзорных работ [4, 7–9, 12, 20–23]. Мы остано-

Таблица 1. Сравнение фармакодинамических и фармакокинетических свойств ципрофлоксацина и левофлоксацина [4, 8, 9, 12, 14, 27, 29, 31, 32, 35, 43, 52, 56]

Характеристика	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин
Характер действия	Бактерицидный	Бактерицидный
	Энтеробактерии	Энтеробактерии
Спектр антимикробной активности	MSSA	Стрептококки (в том числе пенициллин- и эритромицин-резистентные штаммы)
		Стафилококки, в том числе некоторые штаммы MRSA и CoNS
Необходимость сочетания с антиаэробными препаратами при смешанных инфекциях	+	+
Биодоступность, %	63–77	99
C _{max} , мкг/мл (доза 500 мг)	2,2	5
AUC, мкг/л×ч	10	44
Отношение AUC своб. фракции/МПК (оптимально ≥25)	7	35
T _{1/2} , ч	3,0–3,4	6–8
Выведение с мочой, %	27–34%, в виде метаболитов 10% (после приема внутрь)	75–90%, в виде метаболитов 5%
	53–61% (после внутривенного введения)	
Среднее число пассажей патогенов, приводящее к повышению МПК в 4 раза	9,1	24,1
Кратность приема, раз в сутки	2–3	1
Рекомендуемая суточная доза при тяжелых инфекциях, внутривенное введение, мг	800–1600	500–750
Необходимость коррекции дозы при переходе с внутривенного на пероральный путь введения	+	-

вимся на сравнении левофлоксацина и ципрофлоксацина, который по-прежнему весьма широко применяется в лечении хирургических больных (табл. 1).

Левифлоксацин не уступает ципрофлоксацину по активности в отношении граммотрицательных энтеробактерий. Проведенное в Японии масштабное многоцентровое исследование продемонстрировало, что чувствительность граммотрицательных возбудителей к левифлоксацину превышает 90%, что значительно выше аналогичного показателя для ципрофлоксацина и офлоксацина [54]. По нашим наблюдениям, штаммы клебсиелл, протеев и кишечной палочки, резистентные к ципрофлоксацину, сохраняют чувствительность к левифлоксацину [13]. Ципрофлоксацину традиционно приписывается лидерство по действию на *P. aeruginosa* среди всех фторхинолонов. Однако в настоящее время в связи с ростом резистентности псевдомонад к ципрофлоксацину этот препарат не может рассматриваться в качестве надежного антисинегного средства. Левифлоксацин проявляет переменную активность против синегнойной палочки, его МПК₅₀ и МПК₉₀ составляет 2 и 8 мкг/мл соответственно. Описаны воздействие левифлоксацина на цефтазидим-резистентные штаммы *P. aeruginosa*, его синергизм при комбинации с другими антипсевдомонадными антибиотиками (цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемами) [4]. Среди 404 клинических штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в США в 2002 г., 73% были чувствительны к левифлоксацину, 73,5% – к ципрофлоксацину [37]. По данным S.-S.Huang и соавт. [36], активность левифлоксацина *in vitro* в отношении штаммов *P. aeruginosa* – возбудителей нозокомиальных инфекций – составила 91%. По сообщению A.Lanzafame и соавт. (2005 г.), активность левифлоксацина против граммотрицательных палочек, включая полирезистентные штаммы, равна или превышает таковую у ципрофлоксацина. В частности, чувствительность *P. aeruginosa* к левифлоксацину и ципрофлоксацину была одинаковой (75%), тогда как активность левифлоксацина в отношении *S. maltophilia* была значительно выше (90,6% против 31,2%) [39].


Левифлоксацин обладает значительно более выраженной, чем у ципрофлоксацина, активностью в отношении грамположительных возбудителей [38]. Этот факт весьма важен для планирования антибактериальной терапии хирургическим больным с перитонитом, нозокоми-

альной пневмонией, инфекциями кожи и мягких тканей, бактериемией, в этиологии которых значительное место принадлежит стафилококкам и стрептококкам. Есть данные о том, что левифлоксацин может действовать в отношении чувствительных к нему штаммов MRSA даже быстрее, чем ванкомицин. Доказано также, что левифлоксацин проникает в формируемые стафилококками биопленки, в которых ванкомицин малоактивен. Это актуально для лечения катетер-ассоциированных инфекций и инфекций имплантатов [4]. Наконец, левифлоксацин проявляет значительную активность против возбудителей с внутриклеточной локализацией, что позволяет с успехом применять препарат при инфекциях, вызванных микоплазмами, хламидиями и легионеллами [7, 12, 55].

Активность левифлоксацина в отношении *M. tuberculosis* выше таковой ципрофлоксацина. Установлено, что левифлоксацин подавляет рост 90% штаммов *M. tuberculosis* в концентрации 1 мг/л, а ципрофлоксацин – лишь 4 мг/л [46].

В связи с угрозой биотерроризма значительный интерес представляет высокая активность левифлоксацина *in vitro* в отношении возбудителя сибирской язвы *Bacillus anthracis*: МПК 0,06–2 мг/л [34]. Инструкция по медицинскому применению левифлоксацина, пересмотренная FDA в марте 2009 г., предписывает прием препарата в дозе 500 мг в течение 60 дней после вдыхания спор сибирской язвы всем лицам старше 6 мес [40].

Благоприятный фармакокинетический профиль позволяет применять левифлоксацин 1 раз в сутки.

	Пневмония		Перитонит
Раневая инфекция			
			Синдром диабетической стопы
Тяжелый синусит			

ТАВАНИК®
(левифлоксацин)

оригинальный фторхинолон для эффективной терапии широкого круга инфекций

При инфекциях средней степени тяжести допустим прием препарата per os. Немаловажно, что левофлоксацин можно применять в режиме ступенчатой терапии, причем при переходе на пероральный способ введения не требуется коррекция дозы в связи с очень высокой биодоступностью препарата.

Настоящее и будущее левофлоксацина в хирургической клинике

Левофлоксацин уже давно не рассматривают как исключительно «респираторный» антибиотик. В настоящее время определено множество показаний для его применения в соответствии с широтой антимикробного спектра и достаточным проникновением препарата в большинство тканей и сред организма. В России левофлоксацин разрешен для лечения острого синусита, обострений хронического бронхита, внебольничной пневмонии, неосложненных и осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатита, инфекций кожных покровов и мягких тканей, септицемии/бактериемии, связанной с указанными выше показаниями, интраабдоминальной инфекции, а также для комплексного лечения лекарственно-устойчивой формы туберкулеза.

Широкий спектр бактерицидной активности, высокая биодоступность препарата при пероральном приеме, хорошее проникновение в органы и тканевые жидкости, стабильность молекулы левофлоксацина в организме, длительный период полувыведения и его хорошая переносимость пациентами, а также обширный опыт применения препарата в клинике по уже утвержденным показаниям позволяют рассматривать возможность лечения левофлоксацином значительно более широкого круга инфекций, чем это предусмотрено в инструкции. К настоящему времени опубликованы клинические наблюдения об успешном применении левофлоксацина при бактериемии, инфекциях костей и суставов; для профилактики и лечения инфекций у больных с нейтропенией; при брюшном тифе, паратифах, генерализованном сальмонеллезе, шигеллезе, холере и сибирской язве; легионеллезе и хламидиозе; микоплазменной инфекции (туберкулез, нетуберкулезные микобактериозы, лепра); гнойно-воспалительных процессах полости малого таза у гинекологических больных; в офтальмологической практике перорально и местно [5, 10, 11, 15, 17, 21, 22, 28, 30, 33, 45, 48]. Большой инте-

рес представляет изучение возможности применения левофлоксацина для лечения вторичных гнойных бактериальных менингитов [4, 7].

Первым фторхинолоном, показавшим хорошие результаты при лечении больных с интраабдоминальными инфекциями, был ципрофлоксацин. В работах, опубликованных во второй половине 1980-х годов, сообщалось, что клиническая и бактериологическая эффективность ципрофлоксацина при лечении различных форм перитонита и инфекций желчевыводящих путей приближалась к 90% [19, 41, 47]. В последнее десятилетие наблюдали неуклонное снижение чувствительности госпитальной микрофлоры, в том числе псевдомонад, к ципрофлоксацину, что явилось следствием его неоправданно широкого применения и профилактического применения в различных областях медицины, в том числе и в амбулаторной практике [4]. Определенную роль в распространении резистентности к ципрофлоксацину сыграл выход на фармацевтический рынок многочисленных генериков препарата. По данным микробиологического мониторинга, проводимого в клинике факультетской хирургии РГМУ, чувствительность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину не превышает 45%, *Acinetobacter spp.* – 7%, *K. pneumoniae* – 30%, *E. coli* – 50% [13]. Основным механизмом развития устойчивости бактерий к ципрофлоксацину являются мутации по ДНК-гиразе.

Левофлоксацин может быть хорошей альтернативой «ранним» фторхинолонам в лечении перитонита, учитывая более высокую активность против энтерококков и стрептококков, при этом его активность в отношении грамотрицательных энтеробактерий существенно не отличается от ципрофлоксацина и офлоксацина. В большинстве ситуаций левофлоксацин следует назначать для эмпирической терапии интраабдоминальных инфекций в комбинации с метронидазолом [1, 2].

Первичный перитонит, развивающийся вследствие гематогенной транслокации микроорганизмов из других экотипов, чаще всего бывает вызван *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella spp.*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*, стрептококками группы В, *S. aureus* и коагулазонегативными стафилококками. К этой же этиологической группе относят перитонит, связанный с проведением перитонеального диализа, а также туберкулезный перитонит. Этиологическая роль анаэро-

бов нехарактерна для первичного перитонита в связи с высоким содержанием кислорода в асцитической жидкости. T.Yaka и соавт. исследовали асцитическую жидкость у 218 больных с циррозом печени. Рост бактерий отметили у 76 (34,9%) пациентов. Наиболее часто выделяли *E. coli* (33,8%) и коагулазонегативные стафилококки (19,7%). Цефепим и цефотаксим проявили достаточную активность в отношении кишечной палочки (82%), однако доля чувствительных к ним штаммов коагулазонегативных стафилококков не превысила 44%. В то же время активность левофлоксацина in vitro в отношении *E. coli* составила 71%, а в отношении коагулазонегативных стафилококков – 90%. Авторы делают вывод о том, что левофлоксацин является приемлемой альтернативой цефалоспорином для больных со спонтанным асцитом-перитонитом [53].

Нам известно лишь небольшое число сообщений об опыте применения левофлоксацина при хирургических интраабдоминальных инфекциях. В многоцентровом исследовании было установлено, что при лечении левофлоксацином 137 больных с интраабдоминальными инфекциями клинический эффект составил 93,4%, а при лечении 129 больных ципрофлоксацином с метронидазолом – 90,7% [50].

Н.А.Ефименко указывает на высокую клиническую эффективность левофлоксацина при внебольничном перитоните вследствие деструкции и перфорации органа [2]. Предварительные данные свидетельствуют о сокращении длительности терапии левофлоксацином при внебольничном перитоните по сравнению со стандартными схемами лечения, что снижает общую стоимость терапии.

В микробиологической структуре интраабдоминальных инфекций, развивающихся в послеоперационном периоде или во время пребывания больного в стационаре, особое значение приобретают коагулазонегативные стафилококки, нозокомиальные штаммы энтерококков, а также *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa*. Эти микроорганизмы отличаются высокой резистентностью к антибиотикам. Левофлоксацин рекомендован при нозокомиальном перитоните у пациентов, не получавших антибиотиков длительно [3].

Левофлоксацин включен в Стандарт медицинской помощи больным с перитонитом (при оказании специализированной помощи): частота предоставления – 0,4, ориентировочная дневная доза – 0,5, эквивалентная курсовая доза – 3,5.

Стандарт утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №669 от 25 октября 2007 г.

Наиболее частыми возбудителями нозокомиальной пневмонии (НП) у хирургических больных являются золотистый стафилококк, ацинетобактер, синегнойная палочка и клебсиеллы. Реже из секрета нижних дыхательных путей у больных с НП выделяют другие энтеробактерии (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*). Левофлоксацин проявляет достаточную активность в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных возбудителей НП [38, 40]. Согласно данным многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, монотерапия левофлоксацином при НП у взрослых не уступала по клинической эффективности лечению имипенемом/циластатином (58,1% и 60,6%) [51]. Что касается больных с НП, связанной с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), то клиническая эффективность при лечении левофлоксацином составила 58,6% и 63,1% – при лечении имипенемом/циластатином [37].

FAlvares Lerma и соавт. сообщают, что в Испании левофлоксацин часто применяют для лечения нозокомиальных инфекций, в том числе пневмонии, у больных в критических состояниях. Обычно его назначают в эмпирическом режиме по 500 мг 2 раза в день в сочетании с другими препаратами [24].

Ряд рабочих групп оценивал эффективность комбинаций с включением левофлоксацина для лечения НП.

По данным исследования M.Bas-setti и соавт. с небольшой выборкой (21 пациент), клиническая эффективность комбинации левофлоксацин + цефтазидим для лечения НП у больных отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 81%, а микробиологическая эффективность – 80%. У больных с НП, связанной с ИВЛ, включенных в это исследование, излечения удалось добиться в 71% случаев [26].

В рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности левофлоксацина и имипенема/циластатина у больных с НП A.Shortt и соавт. провели анализ в подгруппе больных с пневмонией на фоне ИВЛ. При назначении 750 мг левофлоксацина в сочетании с 6 г цефтазидима клиническая эффективность составила 58,6%, а при лечении имипенемом в дозе 2–4 г/сут в сочетании с амикацином 7,5 мг/кг 2 раза в сутки – 63,1%

($p=0,49$). Микробиологическая эффективность обоих режимов антимикробной терапии и 28-дневная летальность также существенно не отличались [49].

S.Ahmed и соавт. опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования, в ходе которого сравнивали результаты лечения «ранней» НП, связанной с ИВЛ, пиперациллином/тазобактамом в сочетании с амикацином и цефепимом с левофлоксацином. Авторы сообщают, что летальность в группах существенно не различалась. Продолжительность респираторной поддержки и время пребывания в ОРИТ у больных, получавших левофлоксацин в сочетании с цефепимом, были меньше. Кроме того, стоимость антимикробного лечения в этой группе составила 1/3 стоимости лечения в группе сравнения [25].

Российские национальные рекомендации «Нозокомиальная пневмония у взрослых» 2009 г. предусматривают монотерапию левофлоксацином в эмпирическом режиме при ранней (≤ 4 дней госпитализации) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Кроме того, при высоком риске псевдомонадной этиологии пневмонии предлагается присоединять фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) к любому из режимов эмпирической антимикробной терапии поздней (≥ 5 дней госпитализации) пневмонии любой степени тяжести или пневмонии у больных с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями [6]. Для больных с установленной этиологией НП рекомендуется лечение левофлоксацином в случае выделения из секрета нижних дыхательных путей *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* и *Legionella spp.*

A.Beleg и D.Ноорег предлагают комбинацию антисептического β-лактама с левофлоксацином в суточной дозе 750 мг не только для эмпирического лечения «поздней» НП, но и для терапии инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями [44].

В практическом руководстве «Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение», выпущенном в 2010 г., левофлоксацин предложен в качестве одного из средств первого ряда для антимикробной терапии внебольничного сепсиса с неустановленным первичным очагом, а также как средство первого ряда или альтернативный препарат при внебольничных и нозокомиальных инфекциях брюш-

ной полости, легких, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей [16].

Необходимо подчеркнуть, что все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробных средств были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, ограничено. Левофлоксацин в этом плане не является исключением. Лишь в случае получения качественных данных о терапевтической эквивалентности генерических препаратов с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр.

Собственные наблюдения Материалы и методы

В клинике факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого лечебного факультета и на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ (клинические базы: городская клиническая Больница №1 им. Н.И.Пирогова, городская клиническая больница №7 и Больница Святого Александра, Москва) за период с 2000 по 2009 г. накоплен большой опыт применения левофлоксацина для лечения и профилактики инфекций различной локализации и степени тяжести у хирургических больных. Подробная нозологическая характеристика пациентов, получавших левофлоксацин, представлена в табл. 2.

Возраст больных колебался от 19 до 82 лет ($53,2 \pm 15,9$ года). Оценка тяжести состояния по APACHE II в начале лечения составила от 2 до 15 баллов, в среднем $11,8 \pm 3,8$ балла. У большинства больных присутствовали 3 признака и более системного воспаления, что свидетельствовало о наличии сепсиса: 3 признака (SIRS III) у 71 больного, 4 признака (SIRS IV) у 116 больных. Проявления органной недостаточности, гипоперфузии или гипотензии, которые свидетельствовали о наличии тяжелого сепсиса, мы выявили у 31 (13%) больного. Пациентам с септическим шоком и APACHE II > 15 баллов левофлоксацин обычно не назначали, поскольку в данном случае показана антибактериальная терапия в «максимальном», деэскалационном режиме.

При назначении левофлоксацина учитывали установленные противопоказания: гиперчувствительность к фторхинолонам, судорожный синдром, надрыв сухожилий

Таблица 2. Нозологическая характеристика больных, получавших левофлоксацин

Показания к антибиотикотерапии/профилактике	Число больных
Неосложненные интраабдоминальные инфекции	63
Хирургические инфекции желчевыводящих путей	11
Дивертикулит	7
Перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки без перитонита	18
Проникающие ранения передней брюшной стенки без перитонита	7
Острый аппендицит без перитонита	20
Внебольшинный вторичный перитонит	37
Перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	17
Травматические повреждения полых органов брюшной полости	11
Перфорации кишечника у больных с кишечной непроходимостью	9
Нозокомиальные интраабдоминальные инфекционные осложнения	41
Послеоперационный вторичный перитонит	13
Межкишечные абсцессы	8
Гнойные осложнения панкреонекроза	20
Внебольшинная пневмония	15
Нозокомиальная пневмония (НП)	55
У больных хирургического отделения	18
У больных ОРИТ без ИВЛ	20
У больных с НП, связанной с ИВЛ, без синдрома полиорганной недостаточности (APACHE II < 15 баллов)	17
Целлюлит на фоне трофических язв	17
Синдром диабетической стопы	12
Периоперационная профилактика в плановой хирургии	45
Операции на желудке	7
Операции на желчном пузыре и желчевыводящих путях	14
Операции на толстой кишке	13
Операции по поводу посттромботической болезни нижних конечностей	6
Операции на брюшной аорте и магистральных артериях нижних конечностей	3
Всего...	285

при ранее проводившемся лечении хинолонами/фторхинолонами, беременность, период лактации, подростковый возраст (до 18 лет). Пожилым больным препарат назначали с осторожностью в связи с высокой вероятностью сопутствующего снижения почечной функции, в процессе лечения показатели креатинина и мочевины контролировали ежедневно.

Эффективность лечения левофлоксацином оценивали в первые 48–72 ч по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств (1993 г.). Пациентам с положительной динамикой введение препарата продолжали, а при отсутствии клинического улучшения в первые 3 сут производили смену режима антимикробного лечения.

Левофлоксацин (Таваник, «Санofi Авентис») применяли в дозе 500–750 мг 1 раз в сутки в виде ин-

фузии продолжительностью 1 ч. Пациентам с предполагаемой или подтвержденной псевдомонадной этиологией инфекции левофлоксацин вводили по 500 мг 2 раза в сутки. У больных с интраабдоминальной инфекцией левофлоксацин комбинировали с метронидазолом в дозе 1,5 г в сутки внутривенно.

Больным с целлюлитом на фоне трофических язв и при синдроме диабетической стопы назначали только таблетированную форму левофлоксацина в дозе 500 мг в сутки.

Продолжительность лечения левофлоксацином при неосложненных интраабдоминальных инфекциях не превышала 3–5 дней, а в остальных случаях составила от 7 до 14 дней. У 51% больных препарат применяли в режиме ступенчатой терапии: в течение 3–7 дней вводили парентеральную форму, затем переходили на таблетированную без изменения дозировки.

Больным с нозокомиальными инфекциями, имеющим факторы риска инфицирования полирезистент-

ными возбудителями, левофлоксацин назначали в комбинации с β -лактамами (карбапенемы, цефоперазон/сульбактам).

Для периоперационной профилактики у плановых абдоминальных и сосудистых больных первую дозу (500 мг) левофлоксацина вводили внутривенно капельно за 30 мин до кожного разреза, препарат в такой же дозе однократно вводили парентерально и в ближайшие 2 сут послеоперационного периода.

Результаты и обсуждение

Наши наблюдения свидетельствуют о высокой клинической эффективности лечебного и профилактического применения левофлоксацина у хирургических больных (табл. 3).

Как и ожидалось, хорошие результаты были получены при лечении неосложненных внебольшинных интраабдоминальных инфекций – у 96,8% больных на фоне короткого курса лечения левофлоксацином отмечено гладкое течение послеоперационного периода. Лишь у 3 больных развилось нагноение операционной раны.

Левофлоксацин продемонстрировал высокую клиническую эффективность в лечении вторичного внебольшинного перитонита – 83,8% благоприятных результатов. У 5 больных с внегоспитальным перитонитом потребовалась смена режима антимикробной терапии, однако 3 из них умерли, несмотря на лечение карбапенемами и повторные оперативные вмешательства.

Терапия левофлоксацином позволила добиться выздоровления или клинического улучшения у всех 15 больных с внебольшинной пневмонией, а также у 45 из 55 больных с НП. У 5 больных с НП, связанной с ИВЛ, и у 4 больных с НП, ассоциированной с ОРИТ без ИВЛ, мы были вынуждены сменить режим антибиотикотерапии. У 3 пациентов к лечению добавили ванкомицин в связи с выделением *MRSA* из секрета нижних дыхательных путей, а у 6 больных с инфекцией, вызванной грамотрицательными неферментирующими палочками, применили карбапенемы или цефоперазон/сульбактам в комбинации с амикацином. Несмотря на коррекцию режима антимикробного лечения в соответствии с результатами микробиологического исследования, 4 из этих больных с НП умерли.

С наибольшим числом клинических неудач (26,9%) мы столкнулись при лечении левофлоксацином нозокомиальных интраабдоминальных инфекционных осложнений. Вероятнее всего, это объясняется

Таблица 3. Клиническая эффективность лечебного применения левофлоксацина у хирургических больных			
Нозологическая характеристика больных	Число больных	Выздоровление или улучшение	
		абс.	%
Неосложненные ИАИ	63	61	96,8
Вторичный внебольничный перитонит	37	31	83,8
Нозокомиальные интраабдоминальные инфекционные осложнения	41	30	73,1
Внебольничная пневмония	15	15	100,0
НП	55	45	82,0
Целлюлит на фоне трофических язв	17	17	100,0
Синдром диабетической стопы	12	11	91,7
Всего...	240	210	87,5

высокой резистентностью возбудителей послеоперационного перитонита и гнойных осложнений панкреонекроза к антибиотикам, а также наличием множественных очагов инфекции в брюшной полости, которые невозможно радикально ликвидировать в один этап. Всем больным с нозокомиальным перитонитом показано микробиологическое исследование выпота из брюшной полости, полученного интраоперационно. В случае выделения полирезистентных грамотрицательных неферментирующих микроорганизмов целенаправленную антибиотикотерапию следует проводить цефоперазоном/сульбактамом, цефалоспорином IV поколения или карбапенемами.

Мы применили левофлоксацин в дозе 500 мг per os у 17 больных с трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности, осложненными перифокальным целлюлитом. При микробиологическом исследовании язвенных дефектов *S. aureus* обнаружили в 43% случаев, *S. epidermidis* – в 25%, *P. aeruginosa* – в 10% и *P. vulgaris* – в 7% случаев. Антимикробное лечение проводили в течение 7–10 дней до полного разрешения явлений целлюлита. Наряду с антибиотикотерапией, в комплексе лечебных мер у больных с трофическими язвами применяли эластические компрессию, фармакологические средства (микроионизированный диосмин, антистакс, пентоксифиллин), а также местное лечение. В результате проведенной комплексной терапии отметили эпителизацию язвенного дефекта у всех 10 больных. В дальнейшем у 8 из 10 пациентов выполнили радикальную операцию с применением видеоэндохирургической технологии.

Весьма успешным было также применение левофлоксацина у больных с синдромом диабетической стопы – выздоровление или клиническое улучшение наблюдали у 11 из 12 пациентов.

Значительный интерес, по нашему мнению, представляют данные

об эффективности левофлоксацина для периоперационной антибиотикопрофилактики в плановой хирургии сосудов и органов брюшной полости. В литературе нам удалось найти лишь единичные работы о профилактическом применении левофлоксацина. Так, сообщают об успешном использовании препарата для профилактики послеоперационных осложнений после лапароскопической холецистэктомии [42], а также при аортокоронарном шунтировании [18]. Мы применили препарат у 45 пациентов с аллергией к β -лактамам в анамнезе. Ни у одного из них в послеоперационном периоде не наблюдали развития инфекций в области операции. наших наблюдений недостаточно для того, чтобы делать окончательные выводы и рекомендовать включение левофлоксацина в стандартные схемы антибиотикопрофилактики, однако уже сегодня можно заключить, что применение препарата с этой целью может быть оправдано в определенной группе больных.

Наши больные хорошо переносили лечение левофлоксацином. Лишь у 1 пациента с НП наблюдали тошноту и рвоту, связанные с приемом препарата. У этого больного мы были вынуждены продолжить антибиотикотерапию защищенным цефалоспорином.

Заключение

Многолетний опыт применения фторхинолонов для лечения и профилактики инфекций у хирургических больных позволяет сделать ряд практически важных выводов.

1. Фторхинолоны обладают широким спектром бактерицидной активности, благоприятными фармакокинетическими характеристиками и хорошей переносимостью, что делает их неотъемлемой составляющей формуляров лечения инфекций различной этиологии, локализации и степени тяжести у хирургических больных.

2. В связи с распространением энтеробактерий-продуцентов β -лактамаз расширенного спектра целесообразна циклическая смена режимов антимикробной терапии, с чередованием цефалоспоринов и препаратов других групп, в частности фторхинолонов.

3. В последние годы наблюдается неуклонный рост резистентности нозокомиальных штаммов возбудителей к ципрофлоксацину, что не позволяет рассматривать этот препарат в качестве надежного средства лечения госпитальных инфекций у хирургических больных.

4. Левофлоксацин обладает рядом значимых достоинств по сравнению с «ранними» фторхинолонами: высокая активность в отношении грамположительных и грамотрицательных, а также атипичных возбудителей, улучшенные фармакокинетические характеристики, обеспечивающие возможность однократного применения и проведения ступенчатой терапии.

5. Левофлоксацин продемонстрировал высокую эффективность в лечении внебольничных и нозокомиальных интраабдоминальных инфекций, внебольничной и нозокомиальной пневмонии, а также целлюлита на фоне трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью и синдромом диабетической стопы.

6. При большинстве нозокомиальных инфекций может быть рассмотрена возможность назначения левофлоксацина в комбинации с β -лактамами антибиотиками.

7. Перспективное направление применения левофлоксацина в хирургии – профилактика инфицирования у больных с деструктивным панкреатитом.

8. Имеющиеся наблюдения позволяют сделать заключение о целесообразности применения левофлоксацина для периоперационной антибиотикопрофилактики

тики у абдоминальных и сосудистых больных с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином.

9. При лечении тяжелых инфекций следует назначать оригинальные препараты, эффективность которых доказана качественно проведенными клиническими исследованиями.

Литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия. Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. М.: Литтерра, 2006.
2. Ефименко Н.А. Перспективы применения левофлоксацина при интраабдоминальных инфекциях. В сб.: Левофлоксацин: современное значение и перспективы применения. Круглый стол, Aventis Pharma, 2004; 9–10.
3. Ефименко Н.А., Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальной инфекции. *Cons. Med.* 2004; 6 (1): 23–6.
4. Зайцев А.А. Левофлоксацин в лечении хирургических и генерализованных инфекций. *Инфекц. в хирур.* 2004; 2 (1): 17–9.
5. Майчук Ю.Ф. Левофлоксацин (Таваник) в лечении язвенных поражений роговицы. *Антибиотики и химиотер.* 2003; 48 (6): 16–9.
6. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М., 2009.
7. Падейская Е.И. Левофлоксацин (Таваник): возможность расширения показаний к применению. *Инфекц. и антимикроб. тер.* 2005; 7 (4): 146–9.
8. Падейская Е.И. Левофлоксацин (Таваник) – препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению. *Качествен. клин. практика.* 2002; 2: 80–95.
9. Падейская Е.И. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов; редкие и очень редкие нежелательные явления. *Инфекц. и антимикроб. тер.* 2001; 3 (1): 4–13.
10. Падейская Е.И. Таваник – возможности в терапии туберкулеза. *Качествен. клин. практика.* 2003; 1: 4–12.
11. Падейская Е.И. Фторхинолоны в клинике инфекционных заболеваний. *Инфекц. и антимикроб. тер.* 2005; 7: 107–14.
12. Падейская Е.И., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логос, 1998.
13. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
14. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова. М.: Боргес, 2002.
15. Руднов В.А. Место левофлоксацина в лечении тяжелых инфекций в стационаре. Левофлоксацин: современное значение и перспективы применения, Круглый стол, 11.
16. Сенси: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. 2-е изд., доп. и перер. М.: Мед. информ. агентство, 2010.
17. Соколова Г.В. Левофлоксацин (Таваник) в комплексной терапии туберкулеза. Информационное письмо для врачей-фтизиатров. М., 2004.
18. Шевченко Ю.Л., Борисов И., Гороховатский Ю., Григорян Б. Химопрофилактика левофлоксацином гнойно-воспалительных осложнений после операций аортокоронарного шунтирования. *Врач.* 2004; 2: 49–50.
19. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций. *Рус. мед. журн.* 2003; 11 (8): 434–7.
20. Яковлев В.П., Литовченко К.Б. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. *Больница.* 2002; 2: 14.
21. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина. *Инфекц. и антимикроб. тер.* 2002; 4 (4).
22. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Изучение левофлоксацина в России. *Инфекц. и антимикроб. тер.* 2004; 4 (6): 108–14.
23. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. М.: Дитак, 2006.
24. Alvarez Lerma F, Romero Luján JL, Morán Jimenez A et al. Grupo de Estudio de Levofloxacin en UCL. Levofloxacin in the treatment of nosocomial infection in critically ill patients. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21 (2): 83–92.
25. Ahmed SH, Choudhary J, Ahmed M et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam and ampicillin vs cefepime and levofloxacin. A randomized prospective study. *IJCCM* 2007; 11 (3): 117–21.
26. Bassetti M, Righi E, Rosso R et al. Efficacy of the combination of levofloxacin plus ceftazidime in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the Intensive Care Unit. *J Antimicrob Agents* 2006; 28 (6): 582–5.
27. Bauernfeind A. Antimicrobial activity of ciprofloxacin: an overview. *Except Med Curr Clin Pract* 1986; 34: 7–11.
28. Baum H, Botter S, Abel R et al. Tissue and serum concentration of levofloxacin in orthopedic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 335–40.
29. Bergan T, Thorstensson SB, Solberg R et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin intravenous and increasing oral doses. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl. 4A): 97–102.
30. Cornely OA, Wicke T, Seifert H. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol* 2004; 79 (1): 74–8.
31. Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Activity in vitro of the quinolones. In: *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2nd ed., eds. Hooper D.C., Wolfson J.S. Washington, 1993; p. 161–93.
32. Fu KP, Lafredo SC, Foleno BO et al. In vitro and in vivo antimicrobial activities of levofloxacin (L-ofloxacin), an optically active ofloxacin. *Antimicrob Ag Chemother* 1992; 36: 860–6.
33. Geddas A, Thaler M, Schonwald S et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *JAC* 1999; 44: 799–81.
34. Heine HS, Dicks R, Andrews G. In vitro activity of oritavancin, levofloxacin, meropenem, GAR 936 and linezolid against strains of *Bacillus anthracis*. – 41st Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother. Chicago, 2001; Abstracts: E-524.
35. Hoffken G, Lode H, Prinzing C et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 27: 375–9.
36. Huang S-S, Lee S-C, Lee N et al. Comparison of in vitro activities of levofloxacin, ciprofloxacin, ceftazidime, cefepime, imipenem and piperacillin-tazobactam against aerobic bacterial pathogens from patients with nosocomial infections. *J Microbial Immunol Infect* 2007; 40: 134–40.
37. Karlowsky JA, Mauris JR, Thornberry C et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to fluoroquinolones: a year 2000 surveillance study. – 7th Intern. Symp. New Quinolones, Edinburgh, 2001; Abstracts: P29. In: *Antimicrob Chemother* 2001; 47: Suppl. S1.
38. Kretchikov VA, Dekbnich AV, Startchounski LS. Comparative activity of old and new quinolones against nosocomial *Staphylococcus aureus*. 12th ECCMID; 2002, Apr. 24–27, Milan, Italy.
39. Lanzafranca A, Bonfiglio G, Santoni L, Mattina R. In vitro activity of levofloxacin against recent Gram-negative nosocomial pathogens. *Chemotherapy* 2005; 51 (1): 44–50.
40. Levaquin Product Monography, revised on March, 2009.
41. Lode H. Pharmacokinetics and clinical results of parenterally administered new quinolones in humans. In: *Ciprofloxacin, selected of papers at the Intern. Symp. On new Quinolones*, Geneva, 1988 (Rev Inf Dis, 1989; 121: suppl. 5): 41–9.
42. Mizumoto K, Shimizu S, Eguchi T et al. Intern. J Antimicrob Ag 2001; 17: Suppl. 1 abstr: NP 128.
43. Moellering BC. Overview of new quinolones. Levofloxacin. Symp. 19th Intern Congr Chemother Montreal 1995; 45–58.
44. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362: 1804–13.
45. Rimmele T, Boselli E, Breilh D et al. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (3): 533–5.
46. Rodrigues JC, Ruiz M, Clement A et al. In vitro activity of four fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (3): 229–31.
47. Schacht P, Bruch H, Shysky V et al. Overall clinical results of ciprofloxacin. Proc. 14th Intern. Congr. Chemother. Kyoto, 1985; 81–4.
48. Schwab IR, Friedlaender M, McCulley J et al. A phase III clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0.3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110 (3): 457–65.
49. Shorr AF, Zadeikis N, Jackson WL et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl. 2): S123–9.
50. Simpson I, Jones N. 22nd Intern. Congr. Chemother, Amsterdam, 2001; In: *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17: suppl. 1, abstr: NP20.009.
51. West M, Boulanger B, Fogarty C et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomised, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25 (2): 485–506.
52. Wilson APR, Grunberg RN. Ciprofloxacin: 10 years of clinical experience. *Maxim Medical*, Oxford, 1997.
53. Yakar T, Guclu M, Serin E, Aliskan H. A recent evaluation of empirical cephalosporin treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1149–54.
54. Yamaguchi K, Miyazaki S. Activities of levofloxacin and other antimicrobial agents clinical isolates during 2000 in Japan. 22nd Intern. Congr. Chemother, Amsterdam, 2001; Abstracts: P27053.
55. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest* 2004; 125 (6): 2135–9.
56. Zhang YY, Wang F, Zhang J et al. In vitro antibacterial activity of levofloxacin. *Drugs* 1995; 49 (Suppl. 2): 274–5.

Особенности полиорганной недостаточности у больных с внебольничной пневмонией, вызванной высокопатогенным вирусом гриппа А (H1N1)

А.Л.Левит, О.Г.Малкова, Ю.Э.Игумнова, Н.Д.Пономарева, А.В.Ковалев, Д.В. Губер, Е.С. Беликов

Первая областная клиническая больница №1, Екатеринбург

Резюме

Прошедшая пандемия гриппа А (H1N1) 2009 г. «Калифорния» характеризовалась высокопатогенной вирусной инфекцией, осложненным течением заболевания, быстрым развитием легочного повреждения, шока и полиорганной недостаточности. Особенности течения и распространенность заболевания ставили вопросы не только перед организаторами здравоохранения, эпидемиологами, пульмонологами, но и перед intensivists, которые имели дело не с дебютом вирусной инфекции, а уже с развившейся органной или полиорганной дисфункцией. Проведен ретроспективный анализ историй болезни поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Свердловской областной клинической больницы №1 из лечебно-профилактических учреждений области в период пандемии. Опыт интенсивной терапии тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной высокопатогенным вирусом А (H1N1), показал, что своевременный перевод больных в поливалентное ОРИТ многопрофильного стационара, оснащенное современным оборудованием и достаточной диагностической базой, влияет на исход заболевания. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, а также болезней крови – факторы риска неблагоприятного исхода. Сроки начала проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) влияют на исход заболевания. Основной причиной прогрессирования полиорганной недостаточности явился ОРДС, который имел специфическую морфологическую картину. Другое проявление тяжелого вирусного поражения – серозный миокардит, вызывавший тяжелую сердечную недостаточность у большинства умерших пациентов.

Ключевые слова: грипп А (H1N1), ОРДС, полиорганная недостаточность.

Specific features of multiple organ dysfunction in patients with community-acquired pneumonia caused by highly virulent influenza A (H1N1) virus

A.L.Levit, O.G.Malkova, Yu.E. Igumnova, N.D.Ponomareva, A.V.Kovalev, D.V.Guber, E.S.Belikov
First Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg

Summary

Rapidly progressive lower respiratory tract disease was developed in the patients with influenza A (H1N1) infection, which resulted in respiratory failure. The characteristics of patients hospitalized with 2009 H1N1 influenza in ICU of Sverdlovsk Regional Hospital from November 2009 to January 2010 have been described.

Using medical history, we collected data on 83 patients who were admitted to ICU with severe respiratory failure because influenza 2009 H1N1. All the patients were allocated in two groups: survive (65) and non-survive (18). Fifteen among non-survive were undergone autopsy. The median age in survive was 36 years (31–52), in non-survive was 46 years (23–79). Seventy percent of the patients had at least one underlying medical condition; these conditions included diabetes; heart, lung, and hematological diseases; and pregnancy. We have analyzed the development of multiorgan dysfunction result in mortality.

Key words: influenza A (H1N1), ARDS, multiorgan dysfunction.

Введение

Прошедшая пандемия гриппа А (H1N1) 2009 г. «Калифорния» характеризовалась высокопатогенной вирусной инфекцией, осложненным течением заболевания, быстрым развитием легочного повреждения, шока и полиорганной недостаточности [3, 6, 7, 9]. Дыхательную недостаточность при данном заболевании отличала тяжелая гипоксемия, резистентная к проводимой терапии и респираторной поддержке [1, 3, 5, 10, 11]. Особенности течения и распространенность заболевания ставили вопросы не только перед организаторами здравоохранения, эпидемиологами, пульмонологами, но и intensivists, которые имели дело не с де-

бютом вирусной инфекции, а с уже развившейся органной или полиорганной дисфункцией [1, 2, 4, 7].

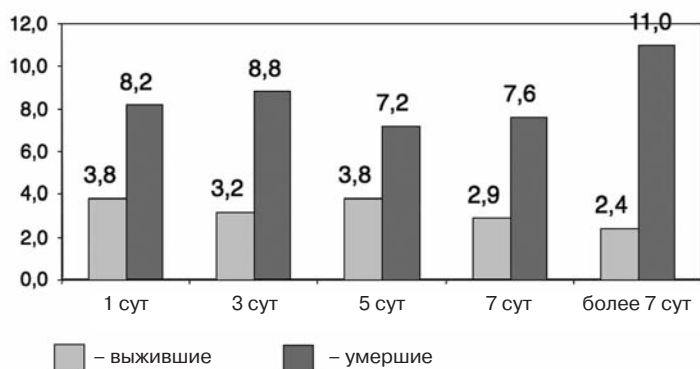
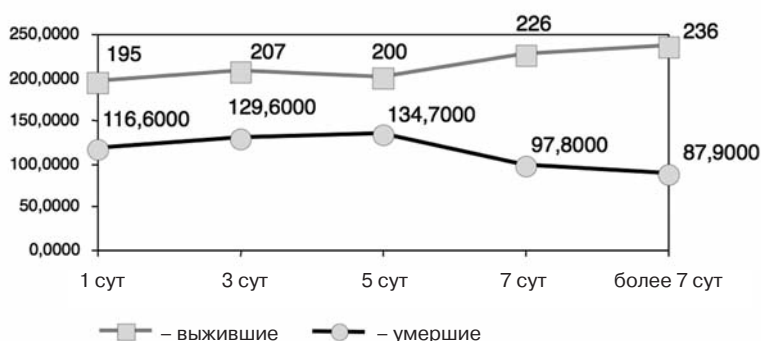
Нами предпринята попытка проанализировать течение полиорганной недостаточности у больных с тяжелой вирусной инфекцией, поступавших в областной реанимационный центр в период пандемии гриппа А (H1N1) с ноября 2009 г. по январь 2010 г.

Материалы и методы

Организация реанимационной помощи в Свердловской области построена по принципу этапности и преемственности. Первичная помощь оказывается в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) центральной район-

ной больницы. Вторичными являются межрайонные центры (филиалы Территориального центра медицины катастроф), а ОРИТ Свердловской областной клинической больницы (СОКБ) осуществляет специализированную реанимационно-анестезиологическую помощь и служит основным лечебно-диагностическим центром и коллектором для наиболее тяжелых больных.

В период пандемии приказом Министерства здравоохранения Свердловской области все пациенты с внебольничной пневмонией, находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также беременные переводились бригадами ТЦМК из лечебно-профилек-

Рис. 1. Динамика тяжести состояния пациентов по шкале SOFA ($p=0,001$).Рис. 2. Динамика тяжести СОЛП (сравнение показателя КО у выживших и умерших больных; $p=0,001$).

тических учреждений (ЛПУ) области в специализированные больницы областного центра. За период с 01.11.2009 г. по 15.01.2010 г. всего были перепоспитуализированы 308 больных, в том числе 59 (19%), находящихся на ИВЛ. В СОКБ №1 г. Екатеринбурга были доставлены 143 пациента (из них 83 – в ОРИТ, остальные – в пульмонологическое отделение). Среди поступивших было 36% мужчины и 64% – женщины, из которых 61% – беременные. Вирус А (H1N1) верифицирован в 48,2% случаев.

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни поступивших в ОРИТ СОКБ № 1 из ЛПУ области в период пандемии. Все больные были разделены на две группы: выжившие – 65 (78%) и умершие – 18 (22%).

Возраст выживших в среднем составил $35 \pm 8,3$ (19–65) года, умерших – $46,6 \pm 10,5$ (23–79) года.

Средний реанимационный койкодень для живых составил $7,5 \pm 3,5$ (3–14), для умерших – $5,1 \pm 4$ (1–23). Все больные поступали в ЛПУ области в среднем на 4,3 сут от дебюта заболевания: выжившие – через $5,1 \pm 2,3$ (1–14) дня, умершие – через $4,1 \pm 3,1$ (1–16) дня. Перевод в ОРИТ СОКБ №1 у выживших был осуществлен через $7,3 \pm 2,8$ (2–20) дня от начала болезни, у умерших – через $10,5 \pm 5,3$ (3–32) дня.

ИВЛ у выживших больных была начата практически сразу после поступления в ЛПУ или в среднем через $5,2 \pm 2,9$ (2–11) дня от начала болезни, у умерших – через $5,7 \pm 3,9$ (1–19) дня от начала болезни.

Оценку тяжести состояния и риска смерти проводили по шкале APACHE II к концу 1-х суток от момента поступления. Тяжесть полиорганной недостаточности (ПОН) оценивали по шкале SOFA на 1, 3, 5 и 7-е сутки. Для определения

степени выраженности легочного повреждения использовали коэффициент оксигенации ($КО = PaO_2 / FiO_2$). Стадии острой почечной недостаточности (ОПН) определяли по шкале RIFLE. Контроль показателей гемодинамики осуществлялся с помощью кардиомониторов NIHON CODEN.

Всем больным, находившимся на ИВЛ, на 2-е сутки после поступления проводили компьютерную томографию (КТ) легких. У 5 пациентов была проведена контрольная КТ легких через 3–4 мес после выписки.

ИВЛ проводилась на респираторах PB-760 под контролем газов крови, кислотно-основного состояния, капнографии в режимах, способствующих максимальной защите легких от вентиляториндуцированного легочного повреждения.

Почечно-заместительная терапия (ПЗТ) проведена 13 пациентам аппаратами PRIZMA, PRIZMAflex в режиме гемодиализа (CVVHDF). По показаниям использовали ультрафильтрацию (от 50 до 200 мл/ч).

У 15 умерших было проведено патолого-анатомическое вскрытие с гистологическим исследованием аутопсийного материала (9 мужчин в возрасте 29–53 лет и 6 женщин в возрасте 23–53 лет). В 7 случаях морфологическая картина соответствовала вирусному поражению, в 8 обнаружены признаки вторичного бактериального процесса.

Статистическую обработку выполняли с использованием компьютерной программы «Biostat». Полученные клиничко-лабораторные данные были подвергнуты обработке методом описательной статистики с вычислением средних величин, ошибки средней величины и стандартного отклонения. Оценивали характер распределения величин и по итогам оценки распределения рассчитывали критерий Стьюдента. Изменения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ показал, что по возрасту умершие пациенты были достоверно старше, чем выжившие (табл. 1). Летальный исход наступал в среднем на 5-е сутки, причем к концу 5-х суток умерли 12

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов

Показатель	Умершие (n=18)	Выжившие (n=65)	p
Возраст, годы	$46,6 \pm 10,5$	$35 \pm 8,3$	0,002
Средний койкодень в РАО, сут	$5,1 \pm 4,0$	$7,5 \pm 3,5$	0,005
Поступление в ЛПУ, сут от начала заболевания	$4,1 \pm 3,1$	$5,1 \pm 2,3$	0,309
Поступление в СОКБ №1, сут от начала заболевания	$10,5 \pm 5,3$	$7,3 \pm 2,8$	0,044
Начало ИВЛ, сут от начала заболевания	$5,7 \pm 3,9$	$5,2 \pm 2,9$	0,623
Положительные результаты посевов, %	27,8	80,8	

Рис. 3. Язвенный трахеит.

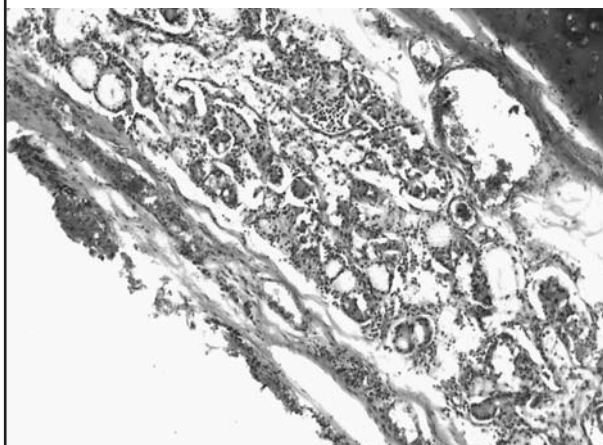


Рис. 4. ОРДС. Гиалиновая пневмония.

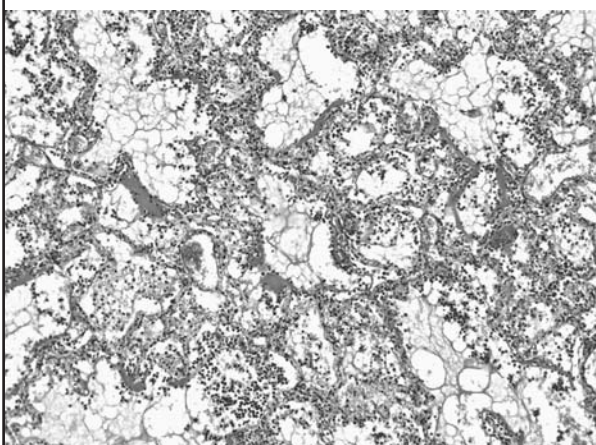
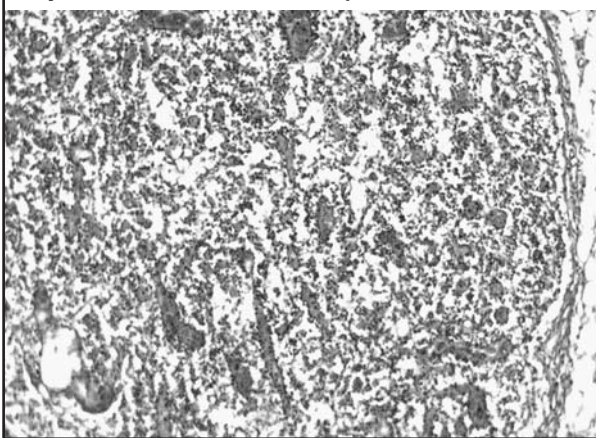


Рис. 5. Серозный миокардит.



Рис. 6. Лимфатический узел. Клеточное опустошение. Стазы в капиллярах.



(66%) из 18 больных. Обращает на себя внимание достоверное отличие по срокам поступления в ОРИТ СОКБ №1 умерших и выживших: умершие поступали в среднем на 3 сут позже ($p=0,044$), что было связано с их нетранспортабельностью.

Среди дополнительных факторов риска развития неблагоприятного исхода были выделены сердечно-сосудистые (хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), мультифокальный атеросклероз) и гематологические заболевания, ожирение, а также беременность (табл. 2).

Сахарный диабет имел место у 11% пациентов в каждой группе, однако у умерших данное заболевание имело тяжелое течение с явлениями декомпенсации. В обеих группах не отмечено ни хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ни хронической почечной недостаточности (ХПН). В то же время некоторые авторы указывают, что почти 70% поступающих больных имели сопутствующие заболевания, среди которых на первом месте были бронхолегочные заболевания, диабет, ожирение. Практически во всех работах беременность упоминается в качестве важного фактора риска [1, 2, 5].

Тяжесть состояния больных при поступлении достоверно отличалась (у умерших $16,6 \pm 4,6$ балла, у выживших $8,1 \pm 4,1$ балла по шкале APACHE II; $p=0,001$). Также отличалась исходная степень тяжести ПОН: $8,2 \pm 3,5$ и $3,8 \pm 1,6$ балла по шкале SOFA соответственно ($p=0,001$). Динамика тяжести пациентов по шкале SOFA представлена на рис. 1.

При поступлении ведущим синдромом у всех больных была дыхательная недостаточность: КО у выживших составил 195 ± 84 , у умерших – $116,6 \pm 71,6$ ($p=0,002$). В дальнейшем у умерших прогрессировал ОРДС (КО – $87,9 \pm 10,8$), который имел место у всех больных (рис. 2).

Признаки ОЛП в группе выживших с 3-х суток отмечались у 65% (КО – $207 \pm 54,7$), а с 7-х – у 58% (КО – 236 ± 23) больных.

При анализе аутопсийного материала у 15 умерших отмечались катарально-десквамативный и язвенный трахеит и бронхит (рис. 3), гиганто-клеточная трансформация альвеолярного эпителия и респираторный дистресс-синдром (рис. 4). В случаях вирусного поражения выявлена субтотальная или тотальная серозно-геморрагическая пневмония со значительным количеством макрофагов в составе экссудата. При присоединении бактериальной инфекции (8 случаев) развива-

Таблица 2. Характеристика сопутствующей патологии (в %)

Нозология	Умершие пациенты (n=18)	Выжившие пациенты (n=65)
ГБ, ХИБС	44	23
Ожирение	27	19
ХОБЛ	11	7,6
ХПН	0	0
Сахарный диабет	11	11
Беременность	5	19
Послеродовый период	0	19
Гематологические заболевания	11	0
Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь		

лись очаги фибринозно-гнойной или гнойной пневмонии, в 2 случаях – с абсцедированием.

Сердечно-сосудистая недостаточность у выживших отмечалась в 7% при поступлении и полностью регрессировала к 7-м суткам. В группе умерших признаки недостаточности кровообращения отмечались у 38% больных при поступлении и у 60% с 5-х суток, при этом потребность в применении кардиотонических препаратов имела у 13 из 18 умерших и лишь у одного из группы выживших. Специфическое поражение миокарда в виде диффузного серозного миокардита (рис. 5) установлено в 8 случаях, причем у 7 мужчин и только у одной женщины. У остальных умерших отмечена белковая дистрофия кардиомиоцитов и/или отек стромы миокарда.

В группе умерших отмечалось также прогрессирование ОПН и энцефалопатии. Использование ПЗТ у 13 больных (из них выжил один) позволило уменьшить тяжесть ПОН (с 10,2 до 6,1 балла по SOFA) и степень легочного повреждения (с 2,2 до 1,6 балла по шкале Murtagh), однако на прогрессирование ПОН и исход это не повлияло. В почках при аутопсии во всех 15 случаях определялись неспецифические изменения в виде гиалиново-капельного нефроза.

Однотипные морфологические изменения, связанные с влиянием вируса, отмечались у всех умерших, независимо от сопутствующих заболеваний, и касались прежде всего легких. Еще до последней пандемии группой D. Morens (2008 г.) было проведено сравнение аутопсийного материала при вирусной пневмонии в доантибактериальный период и в период применения антибиотиков. Показано, что в современных условиях первичные морфологические изменения в легких зависят от влияния вируса, а не от микробов [8]. В иммунокомпетентных органах отмечались клеточное опустошение и стазы в капиллярах

(рис. 6). Из других системных проявлений следует отметить стазы и сладжи, а также выраженное расширение просвета сосудов микроциркуляторного русла.

Клинические проявления нарушений в системе гемостаза выявлены только в группе умерших. При изучении аутопсийного материала обратила на себя внимание частота развития тромбеморрагического синдрома. Проявления геморрагического синдрома зарегистрированы в 5 случаях, и лишь в одном встретилась развернутая морфология синдрома диссеминированного внутреннего свертывания. Тромбы в сосудах нижних конечностей, катетеризированных центральных сосудах и даже в правом предсердии найдены у 9 умерших, причем у 6 из них тромбы явились источниками эмболии ветвей легочной артерии с развитием инфарктов в легких. Для сравнения частоты образования тромбов в катетеризированных центральных сосудах были изучены протоколы вскрытий 9 мужчин и 6 женщин от 30 до 74 лет, скончавшихся в ОРИТ от разных причин. В этой группе лишь у 2 умерших при аутопсии были обнаружены тромбы в катетеризированных сосудах, в то время как у умерших от гриппа – в 8 случаях.

Заключение

Наш опыт интенсивной терапии тяжелой внебольничной пневмонии показал, что своевременный перевод больных в поливалентное ОРИТ многопрофильного стационара, оснащенное современным оборудованием и достаточной диагностической базой, влияет на исход заболевания. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, а также болезней крови является фактором риска неблагоприятного исхода. Сроки начала проведения ИВЛ также могли повлиять на исход заболевания.

Основной причиной прогрессирования полиорганной недостаточности при внебольничной

пневмонии, вызванной высокопатогенным вирусом А (H1N1), явился острый респираторный дистресс-синдром, который имел специфическую морфологическую картину. Другое проявление тяжелого вирусного поражения – серозный миокардит, вызывавший тяжелую сердечную недостаточность у большинства умерших пациентов.

Проявления церебральной и почечной недостаточности, наблюдавшиеся при поступлении, носили неспецифический характер и усугубляли течение полиорганной недостаточности.

Литература

1. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macías AE et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302 (17): 1880–7.
2. White DB, Angus DC. A(H1N1) Preparing for the Sickest Patients With 2009 Influenza. *JAMA* 2009; 302 (17): 1905–6.
3. Fumagalli L, Lazzarin A. Influenza A (H1N1) virus infection in ICU. *Minerva anestesiologica* 2009; 75 (11): 599–601.
4. Hota S, Fried E, Burry L et al. Preparing your intensive care unit for the second wave of H1N1 and future surges. *Critical Care Med* 2010; 38: 110–8.
5. Jain S, Kamimoto L, Bramley A et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *NEJM* 2009; 12: 1935–44.
6. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al; for the Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302 (17): 1872–9.
7. Lagacer-Wiens P, Rubinstein E, Gumel A. Influenza epidemiology—past, present, and future. *Crit Care Med* 2010; 38 (Suppl.): 1–9.
8. Morens D, Taubenberger J, Fauci A. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198 (7): 962–70.
9. Morens D, Taubenberger J, Harvey H et al. The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med* 2010; 38 (Suppl.): 10–20.
10. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Critical Care* 2009; 13: R148doi:10.1186/cc8044.
11. Rothberg M, Haessler S. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Critical Care Med* 2010; 38: 91–7.

Острое почечное повреждение в структуре полиорганной недостаточности при тяжелом сепсисе

В.А.Багин, А.В.Назаров, Т.В.Жданова, О.В.Добрынина

Городская клиническая больница №40;

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Резюме

В исследование включены 86 пациентов с тяжелым сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). Основными этиологическими причинами сепсиса являлись перитонит, некротизирующий панкреатит, инфекции кожи и мягких тканей. В картине СПОН чаще всего встречаются дыхательная недостаточность, почечное повреждение и энцефалопатия. Факторами риска неблагоприятного исхода являются энцефалопатия, острая сердечная недостаточность и повреждение почек. Риск смерти при развитии острого повреждения почек (ОПП) зависит от степени тяжести. При развитии I стадии ОПП отношение шансов риска смерти составляет 1,33 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,33–5,27), при развитии II стадии – 2,22 (95% ДИ 0,61–7,97), при III стадии – 6,85 (95% ДИ 1,98–23,64). Частота применения диализных технологий также зависит от степени тяжести ОПП. При I стадии диализные технологии не применялись. При II стадии в 31,6% случаев применялась постоянная гемофильтрация, при III стадии – гемофильтрация у 35,5% пациентов, гемодиализ – у 9,7% и сочетания гемодиализа и гемофильтрации – у 6,5%, гемофильтрации и LPS-адсорбции – у 6,5% пациентов.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, тяжелый сепсис, шкала AKIN, полиорганная недостаточность, почечно-заместительная терапия.

Acute kidney injury in the pattern of multiple organ dysfunction in severe sepsis

V.A.Bagin, A.V.Nazarov, T.V.Zhdanova, O.V.Dobrynina

City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg; Ural State Medical Academy

Summary

The study included 86 patients with severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). The main etiological causes of sepsis were peritonitis, necrotizing pancreatitis, and skin and soft tissue infections. Respiratory failure, renal lesion, and encephalopathy are most common in MODS. The risk factors that predict poor outcome are encephalopathy, acute heart failure and renal lesion. Death risk in evolving acute kidney injury (AKI) depends on its degree. In Stage I AKI, the odds ratio for death risk is 1,33 (95% confidence interval (CI) 0,33–5,27); in Stages II and III, it is 2,22 (95% CI 0,61–7,97) and 6,85 (95% CI 1,98–23,64), respectively. Dialysis frequency also depends on the degree of AKI. In Stage I, no dialysis technologies were applied. In Stage II, continuous hemofiltration was employed in 31,6% of cases; in Stage III, hemofiltration was used in 35,5% of patients; hemodialysis in 9,7%, a combination of hemodialysis and hemofiltration in 6,5% and that of hemofiltration and LPS adsorption in 6,5%.

Key words: acute kidney injury, severe shock, AKIN scale, multiple organ dysfunction, renal replacement therapy.

Введение

Сепсис и полиорганная недостаточность являются одними из наиболее актуальных проблем современной интенсивной терапии и реаниматологии. Рекомендации международных [1] и российских [2] исследовательских групп 2004–2008 гг. позволили значительно улучшить качество диагностики и лечения сепсиса [3]. Тем не менее проблема сепсис-ассоциированного острого почечного повреждения остается еще очень далека от решения. Одной из причин этого до недавнего времени являлось отсутствие общепринятой клинико-диагностической концепции почечного повреждения.

В 2004–2007 гг. благодаря мультидисциплинарному подходу международным исследовательским группам Acute Kidney Injury Network (AKIN) [4] и Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [5] предложены концепции острого почечного повреждения как более общего понятия, чем острая почечная недостаточность. В настоящее время под острым повреждением почек (ОПП) понимается быстрое (в течение 48 ч) снижение почечной функции, определяемое как абсолютное увеличение креатинина сыворотки крови на 26 мкмоль/л (0,3 мг/дл) и более или относительное его нарастание в 1,5 раза и более от базового уровня, или снижение диуреза ме-

нее чем на 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч. Уровень диуреза является наименее специфичным параметром для диагностики ОПП и может использоваться у септических пациентов лишь при адекватном восполнении дефицита жидкости и отсутствии постренальных причин олигурии. Согласно концепции AKIN острое повреждение почек включает три стадии (табл. 1).

Среди важных причин почечного повреждения у пациентов в отделении реанимационной интенсивной терапии (ОРИТ) выделяются гиповолемия, кардиогенный шок, нефротоксичные медикаменты и рентгеноконтрастные вещества, обструктивная уропатия и др. Но

Таблица 1. Стадии острого повреждения почек по AKIN

Стадия	Концентрация креатинина сыворотки	Диурез
I	Увеличение на 26,4 мкмоль/л (0,3 мг/дл) или увеличение в 1,5–2 раза от базального уровня	Менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч
II	Увеличение в 2–3 раза от базального уровня	Менее 0,5 мл/кг/ч в течение 12 ч
III	Увеличение более чем в 3 раза от базального уровня или концентрация креатинина ≥ 354 мкмоль/л (4 мг/дл) с острым увеличением по крайней мере на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл)	Менее 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Таблица 2. Нозологические причины тяжелого сепсиса

Нозология	Количество пациентов	
	абс.	%
Перитонит	46	53,5
Некротизирующий панкреатит	18	20,9
Инфекции кожи и мягких тканей	9	10,5
Другие	13	15,1

Таблица 3. Характеристика включенных пациентов

Показатель	Значение
Всего пациентов, абс. (%)	86 (100)
Возраст, Ме (P_{25} ; P_{75}), годы	56,5 (41; 72)
Пол, мужчины/женщины, абс.	46/40
Длительность госпитализации, Ме (P_{25} ; P_{75}), дней	19 (10; 28)
Длительность пребывания в ОРИТ, Ме (P_{25} ; P_{75}), дней	11,5 (7; 20)
APACHE II, Ме (P_{25} ; P_{75}), балл	16 (12; 21)
SOFA, Ме (P_{25} ; P_{75}), балл	6 (4; 8)
Летальность, абс. (%)	47 (54,7%)

чаще всего ОПП связано с сепсисом и септическим шоком [6]. Причем ОПП при сепсисе, как правило, развивается в рамках полиорганной недостаточности [7].

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретро и проспективное, когортное.

Цель исследования – изучение эпидемиологии сепсис-ассоциированного ОПП и распространенности методов заместительной почечной терапии.

Критериями для включения явились: наличие инфекционного очага, синдром системной воспалительной реакции, определяемый по критериям АССР/SCCM-1992 [8], и наличие органной дисфункции согласно шкале SOFA [9]. Оценка тяжести состояния пациента и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) производилась по шкале APACHE II [10], а оценка степени выраженности острого почечного повреждения – согласно классификации AKIN. В исследование не

включали пациентов с ожоговым сепсисом и нейроинфекцией.

Всего по данным критериям в исследование включены 86 пациентов, поступивших для проведения интенсивной терапии в ОРИТ №1 ГКБ №40 г. Екатеринбурга в период с 2008 по 2009 г. Подходы к выбору вида хирургического вмешательства, антибиотикотерапии, гемодинамической, респираторной, нутритивной поддержки и адрювантной терапии в целом соответствовали современным международным и российским рекомендациям [1, 2].

Статистическая обработка: Excel для Windows XP, MedCalc® version 8.1.1.0. Для выявления факторов риска неблагоприятного исхода использовалось отношение шансов. Анализ количественных данных проводился при помощи U-теста Манна–Уитни. Данные представлены в виде Ме (P_{25} ; P_{75}), где Ме – медиана, P_{25} и P_{75} – соответственно 25 и 75% квартили. Для оценки качественных признаков использовали критерий χ^2 по Пирсону либо точный критерий Фишера. Для сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05. Для создания кривых выживаемости (времени до наступления события) использовали метод Каплана–Майера.

Результаты и обсуждение

У всех 86 пациентов, включенных в исследование, был установлен диагноз – тяжелый сепсис, СПОН. Основными причинами сепсиса явились перитонит, некротизирующий панкреатит, инфекции кожи и мягких тканей и др. (инфекции мочевыводящих путей, внутри- и внебольничные пневмонии; табл. 2).

Медиана возраста обследованных пациентов составила 56,5 (41; 72) года. Средние сроки пребывания в ОРИТ равны 11,5 (7; 20) дня, а средние сроки госпитализации – 19 (10; 28) дней. Тяжесть состояния по шкале APACHE II равна 16 (12; 21), а по шкале SOFA – 6 (4; 8) баллам. Общая летальность в группе составила 47 (54,7%) пациентов (табл. 3).

При анализе структуры полиорганной недостаточности использовали критерии шкалы SOFA, за исключением ОПП, критериями диаг-

Кумулятивная 28-дневная выживаемость при сепсис-ассоциированном ОПП в зависимости от стадии по AKIN.

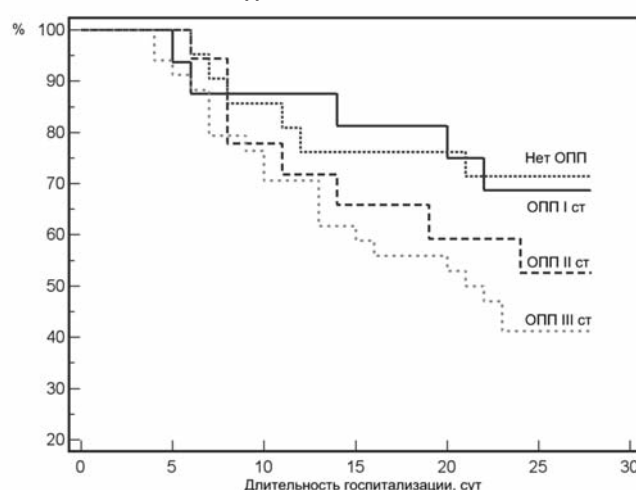


Таблица 4. Структура и длительность существования полиорганной недостаточности

Органная дисфункция	Количество пациентов		Длительность дисфункции, дней, Ме (P_{25} ; P_{75})	Отношение шансов риска смерти (95% ДИ)
	абс.	%		
Сердечно-сосудистая недостаточность	44	51,2	4 (2; 7)	9,72 (3,60–26,22)
Дыхательная недостаточность	68	79,1	10 (6,75; 19,25)	12,57 (3,33–47,44)
Почечное повреждение	65	75,6	5 (2; 10)	3,20 (1,13–9,01)
Печеночная дисфункция	35	40,7	3 (2; 5,5)	1,35 (0,56–3,28)
Коагулопатия	51	59,3	5 (3; 8)	1,24 (0,52–2,95)
Энцефалопатия	55	63,9	9 (6; 17)	16,57 (5,64–48,68)

Таблица 5. Риск неблагоприятного исхода в зависимости от стадии ОПП по AKIN

Стадия ОПП	Количество всех пациентов	Количество умерших пациентов		Отношение шансов риска смерти (95% ДИ)
		абс.	%	
I	15	6	40	1,33 (0,33–5,27)
II	19	10	52,6	2,22 (0,61–7,97)
III	31	24	77,4	6,85 (1,98–23,64)

Таблица 6. Использование методик почечно-заместительной терапии в зависимости от стадии ОПП по AKIN

Стадия ОПП	Не применялась		ГФ		ГД		ГФ+ГД		ГФ+LPS-адсорбция	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (n=15)	15	100	0	0	0	0	0	0	0	0
II (n=19)	13	68,4	6	31,6	0	0	0	0	0	0
III (n=31)	13	41,8	11	35,5	3	9,7	2	6,5	2	6,5

Примечание. ГФ – гемофильтрация, ГД – гемодиализ.

ности которого служила шкала AKIN. В картине СПОН чаще всего встречаются дыхательная недостаточность (79,1%), почечное повреждение (75,6%) и энцефалопатия (63,9%). Эти же дисфункции одновременно являются и самыми длительно существующими в клинической картине: острая дыхательная недостаточность (ОДН) в среднем продолжается 10 (6,75; 19,25) дней, энцефалопатия – 9 (6; 17), ОПП – 5 (2; 10) дней. ОПП наряду с острой сердечной недостаточностью, ОДН и энцефалопатией является фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым сепсисом. Отношение шансов риска смерти при развитии энцефалопатии составляет 16,57 (95% ДИ 5,64–48,68), ОДН – 12,57 (95% ДИ 3,33–47,44), острой сердечной недостаточности – 9,72 (95% ДИ 3,60–26,22), ОПП – 3,20 (95% ДИ 1,13–9,01; табл. 4).

Несмотря на то что почечное повреждение не является ведущим фактором риска смерти, прогноз в значительной степени зависит от стадии ОПП по AKIN. Из 65 пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП были выявлены 15 пациентов с I стадией, 19 – со II стадией и 31 – с III стадией. Летальность в этих трех группах пациентов составила 40, 52,6 и 77,4% соответственно. Следовательно, возрастает и риск неблагоприятного исхода. При развитии I стадии ОПП отношение шансов риска смерти составило 1,33 (95% ДИ 0,33–5,27), при развитии II стадии – 2,22 (95% ДИ 0,61–7,97), при III стадии – 6,85 (95% ДИ 1,98–23,64; табл. 5).

Наглядно кумулятивную выживаемость в группах пациентов без ОПП и с ОПП I, II и III стадии по AKIN демонстрируют кривые Каплана–Майера. Медианы выживаемости вычислены для групп пациентов с ОПП II и III стадии. Они составляют соответственно 28 и 21,5 дня; $p=0,02$ (см. рисунок).

В лечении сепсис-ассоциированного ОПП целесообразно выделять два главных направления: консервативное лечение и заместительную почечную терапию. Основным в консервативной терапии является инфузионная и гемодинамическая поддержка, диуретическая терапия, коррекция ацидоза и алкалоза, гиперкалиемии и др. Активная или заместительная почечная терапия ОПП основана на применении диализных методов. В исследуемой группе пациентов применялись интермиттирующий гемодиализ, постоянная гемофильтрация и их сочетания между собой или с LPS-адсорбцией. Всего данные методики заместительной почечной терапии применялись у 24 из 65 пациентов с ОПП, что составило 36,9%. Частота применения и разновидности диализной терапии в значительной степени зависела от тяжести ОПП. В I стадии, по AKIN, диализные технологии вообще не применялись. Во II стадии у 6 (31,6%) применялась постоянная гемофильтрация, в III стадии – гемофильтрация у 11 (35,5%) пациентов, гемодиализ – у 3 (9,7%) и сочетание гемодиализа и гемофильтрации – у 2 (6,5%), гемофильтрации и LPS-адсорбции – у 2 (6,5%) пациентов (табл. 6).

Заключение

Установлено, что ОПП является одной из самых часто встречающихся органных дисфункций в структуре СПОН при сепсисе. ОПП наряду с острой сердечной недостаточностью, ОДН и энцефалопатией является фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым сепсисом. Отношение шансов риска смерти при развитии энцефалопатии составляет 16,57 (95% ДИ 5,64–48,68), ОДН – 12,57 (95% ДИ 3,33–47,44), острой сердечной недостаточности – 9,72 (95% ДИ 3,60–26,22), ОПП – 3,20 (95% ДИ 1,13–9,01). Летальность и риск неблагоприятного исхода в

значительной степени зависят от степени тяжести ОПП по AKIN. При развитии I стадии отношение шансов риска смерти составляет 1,33 (95% ДИ 0,33–5,27), при II стадии – 2,22 (95% ДИ 0,61–7,97), при III стадии – 6,85 (95% ДИ 1,98–23,64). Летальность в этих трех группах пациентов составила 40, 52,6 и 77,4% соответственно. Частота применения и разновидности диализной терапии также зависела от тяжести ОПП. В I стадии диализные технологии не применялись. Во II стадии в 31,6% применялась постоянная гемофильтрация, в III стадии – гемофильтрация у 35,5%, гемодиализ – у 9,7%, сочетание гемодиализа и гемофильтрации – у 6,5%, гемофильтрации и LPS-адсорбции – у 6,5% пациентов.

Литература

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
2. Гельфанд БР, Руднов ВА, Проценко ДН и др. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. *Инфек. в хиру.* 2004; 2: 2–17.
3. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL, Kollef MH. Economic Implications of An Evidence-Based Sepsis Protocol: Can We Improve Outcomes and Lower Costs? *Crit Care Med* 2007; 35: 1257–62.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007; 11: R31.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004; 8: 204–12.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–8.
7. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential Interventions in Sepsis-Related Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 531–44.
8. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101 (6): 1644–55.
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–10.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–29.

Рецензия на статью В.А.Багина, А.В.Назарова, Т.В.Ждановой, О.В.Добрыниной «Острое почечное повреждение в структуре полиорганной недостаточности при тяжелом сепсисе»

Н.С.Давыдова, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП ГОУ
ВПО Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Review of the paper "Acute kidney injury in the pattern of multiple organ dysfunction in severe sepsis" by V.A.Bagin, A.V.Nazarov, T.V.Zhdanova, O.V.Dobrynina

by Prof. N.S. Davydova, Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Faculty of Postgraduate Training and Occupational Retraining
Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

В течение многих лет не существовало общепринятых критериев почечного повреждения. Большинство ученых пользовались «уровнем диуреза» и/или «концентрацией креатинина», однако конкретные цифры существенно отличались, что приводило к невозможности сопоставления результатов исследований. В научной литературе можно встретить определение острого почечного повреждения как повышение концентрации креатинина сыворотки на 0,3–1 мг/дл (26–88 мкмоль/л) [1, 2]. Иногда в расчет принимали временной критерий нарастания уровня креатинина, например в течение 48 ч [3]. Некоторые авторы пользовались абсолютными цифрами концентрации креатинина или мочевины сыворотки, а также потребностью в диализе как критерием почечной недостаточности [4].

В настоящее время по аналогии с понятием о синдроме острого легочного повреждения/остром респираторном дистресс-синдроме возникла концепция стадийного протекания острого почечного повреждения/недостаточности. Весомый вклад в изучение диагностических критериев, классификации острого почечного повреждения, патогенеза и терапии внесли такие авторитетные международные организации, как исследовательские группы Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) и Acute Kidney Injury Network (AKIN). Одними из отражений этой концепции стали классификации RIFLE (Risk Injury Failure Loss End-stage kidney disease) [5] и AKIN [6].

Известно сравнительно небольшое количество исследований, изучающих эпидемиологию острого почечного повреждения у пациентов в отделении реанимационной интенсивной терапии (ОРИТ), в которых бы участвовали российские исследовательские группы [7]. Установлено, что частота острой почечной недостаточности (ОПН) в ОРИТ составляет 5–7%, а летальность в этой группе пациентов может достигать 60% и более. Систематический обзор, включающий публикации с 1956 по 2004 г., продемонстрировал сохраняющуюся высокую летальность при почечной недостаточности (около 50%), несмотря на явный технический прогресс в области интенсивной терапии за эти годы [8]. Среди факторов риска развития почечного повреждения называются следующие: возраст, потребность в вазоактивных препаратах, септический шок [8]. Однако малоизученной остается когорта пациентов с сепсис-ассоциированным острым почечным повреждением, поэтому тем актуальнее представляется рецензируемая работа.

Авторы проанализировали структуру полиорганной недостаточности у самого тяжелого контингента пациентов ОРИТ – больных с тяжелым сепсисом. Определены основные факторы риска смерти: энцефалопатия, острая дыхательная недостаточность, острая сердечная недостаточность. Установлено, что почечное повреждение не является ведущим фактором риска смерти, однако наглядно продемонстриро-

вано влияние степени тяжести почечной дисфункции на исход. При этом, пользуясь современной классификацией AKIN, авторы показали, что пациенты со II и III стадией острого повреждения почек имеют наибольший риск смерти. Вполне обоснованным выглядит распространность диализных и родственных технологий в лечении острого повреждения почек. Чем выше риск неблагоприятного исхода, тем выше распространность и разнообразие методик заместительной почечной терапии, включая такие актуальные при сепсисе, как продленная гемофильтрация. Отрадным выглядит наличие в структуре детоксикационных методов, хотя и у небольшого числа пациентов, такой современной технологии, как LPS-адсорбция.

В заключение хочется отметить, что авторами проведено эпидемиологическое исследование, позволяющее наглядно представить роль почечного повреждения в структуре синдрома полиорганной недостаточности и распространность методов заместительной почечной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом.

Литература

1. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for angiography in renal dysfunction: A randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114: 1570–4.
2. Allgren RL, Marbury TC, Rabman SN et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculic Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 828–34.

3. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489–94.
4. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136: 859–61.

5. R. Bellomo et al. The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004; 8: R204–12.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shab SV. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007; 11: R31.

7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–8.
8. Ympa IP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118: 827–32.

Анализ эффективности однодневной схемы периоперационной антибиоткопрофилактики при разных видах ларингэктомии: предварительные результаты

М.Р.Хусаинов¹, Ю.А.Шеваренкова³, В.А.Руднов²

¹Свердловский областной онкологический диспансер;

²Кафедра онкологии Уральской и

³кафедра анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

Резюме

С целью оценки эффективности схемы однодневной антибактериальной профилактики при проведении разных видов ларингэктомии у больных раком гортани и гортаноглотки в исследование были включены 46 человек. Все больные мужского пола с III и IV стадией плоскоклеточного рака гортани, гортаноглотки или с продолженным ростом рака гортани после неэффективной лучевой терапии.

Дизайн исследования – случай/контроль. У 23 человек схема антибактериальной профилактики включала предоперационное введение цефазолина (2,0 г за 15 мин до разреза), повторное введение препарата выполнялось, если операция продолжалась более 4 ч и однократно после операции. Контрольную группу составили 23 больных, которые получили стандартную схему антибактериальной терапии цефазолином по 1,0 г за 12 ч до операции, интраоперационно и в течение 7–10 сут после операции через каждые 12 ч. Установлена идентичная частота инфекций в области хирургического вмешательства в основной и контрольной группе – 17,3% (у 4 из 23 больных). Средний койкодень у больных без послеоперационных инфекционных осложнений составил 16 сут в исследуемой группе и 16 сут в контрольной. Средний койкодень у больных с послеоперационными осложнениями составил 25 сут в исследуемой группе и 35 сут в контрольной.

Analysis of the efficiency of a one-day perioperative antibiotic prophylaxis regimen in various laryngectomies: preliminary results

M.R.Khusainov¹, Yu.A.Shevarenkova³, V.A.Rudnov²

¹Sverdlovsk regional oncologic clinic, Yekaterinburg; ²The department of oncology, Urals State Medical Academy, Yekaterinburg; ³The department of anesthesiology and critical care medicine, Urals State Medical Academy, Yekaterinburg

Summary

46 patients with larynx cancer and hypopharynx cancer were included into the research to evaluate the one-day scheme effectiveness of antibacterial prophylaxis for different kinds of laryngectomy. All the patients are males with III–IV stages of squamous cell carcinoma of larynx, hypopharynx or continued growth of larynx cancer after noneffective X-ray therapy. The design of the research is case/control. The antibacterial prophylaxis scheme for 23 patients included preoperative intravenous administration of cefazolin (2,0 g, 15 minutes before incision). Repeated administration took place when operation lasted more than 4 hours and single dosing after operation. The control group consisted of 23 patients. They got standard antibacterial therapy scheme: 1,0 g of cefazolin, 12 hours before operation (intramuscular), intraoperative (intravenous) and every 12 hours during 7–10 days after the operation (intramuscular). Frequency of infectious complications in the area of surgical intervention in the main and control groups (17,3% (4 of 23 patients)) was equal. Average bed-day for the patients without any complications from the research group and for the patients from the control group was 16 days. Average bed-day for the patients with post-operative complications from the research group was 25 days, whereas for the patients from the control group – 35 days.

Введение

Рак гортани является одной из наиболее часто встречающихся локализаций злокачественных опухолей головы и шеи, на который приходится более 60% новообразований ЛОР-органов [16].

По данным отдела статистики СОМНПЦ «Онкология», в период с 1960 по 1979 г. заболеваемость раком гортани в Свердловской области увеличилась более чем в 3 раза (1,7‰ – в 1960 г. и 5,5‰ – в 1979 г.). С 1979 г. и до настоящего времени уро-

вень заболеваемости стабилизировался на отмеченных значениях с сохранением небольшой тенденции к увеличению. В Российской Федерации заболеваемость раком гортаноглотки, по данным на 1998 г., составляла 1,07 на 100 000 населения [21].

Таблица 1. Характеристика больных, виды предоперационного лечения и объем хирургического вмешательства

Характеристика			Основная группа		Контрольная группа	
			абс.	%	абс.	%
Общее число больных			23	100	23	100
Типичная ларингэктомия	предоперационная ДГТ в СОД 40 Гр		8	34,8	8	34,8
	ДГТ в СОД 70 Гр (рецидив)		6	26,1	2	8,7
	первичное хирургическое лечение	стеноз	1	4,3	2	8,7
		ларингофиссура			1	4,3
Комбинированная ларингэктомия	предоперационная ДГТ в СОД 40 Гр		2	8,7	5	21,8
	ДГТ в СОД 70 Гр (рецидив)				2	8,7
	первичное хирургическое лечение	стеноз			2	8,7
		ларингофиссура			2	8,7
Расширенная комбинированная ларингэктомия	ДГТ в СОД 20 Гр (гортаноглотка)		2	8,7	1	4,3
	ДГТ в СОД 70 Гр (гортань)				2	8,7

Таблица 2. Риск развития гнойно-септических осложнений

Характеристика	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, лет	59 (43–76)	59 (35–74)
Предоперационный койкодень	6,17	5,87
Ишемическая болезнь сердца	2	2
Хроническая обструктивная болезнь легких	14	11
Гипертоническая болезнь	14	16
Бронхиальная астма	1	0
Анемия	2	0
Ожирение	0	0
Кахексия	0	0
Сахарный диабет	0	0
Прием глюкокортикостероидов	0	0
Массивная кровопотеря	0	0
Charlson	4,14	3,97

В комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки основное место занимает оперативное лечение. В связи с тем, что более чем у половины больных диагноз устанавливается в III–IV стадии заболевания, основным видом оперативного вмешательства является ларингэктомия.

По данным разных авторов, ларингэктомия сопровождается довольно частыми осложнениями разного характера (от 30 до 65%), при этом на долю инфекционных осложнений приходится 10–38% [1, 2, 4, 5, 8, 10].

Достаточно высокая частота послеоперационных инфекционных осложнений при этих операциях обусловлена локализацией процесса и зоной операции, необходимостью восстановления непрерывности пищевой трубки, а также наличием измененных тканей после предшествующей неoadъювантной химиотерапии или предоперационной лучевой терапии. Риск развития раневой инфекции повышается при поздних стадиях процесса, необходимости первичных и отсроченных реконструктивных операций, наличии общесо-

матических неблагоприятных факторов в виде избыточной массы тела, диабета, гипертонической болезни и некоторых других [3, 15]. Наличие предшествующей трахеостомы также служит дополнительными «воротами» для бактериального загрязнения [3]. Риск развития инфекций при операциях на органах головы и шеи связан и с особенностями операции, требующей рассечения слизистой оболочки полости рта и глотки, повышающей у онкологических больных до 70% [17].

Таким образом, у большинства пациентов, страдающих раком гортани, область хирургического вмешательства контаминирована бактериальной флорой, как правило, включающей ассоциацию аэробных и анаэробных микроорганизмов [7, 9, 13].

С целью снижения числа осложнений предложено провести тщательную санацию полости рта и полноценную искусственную нутритивную поддержку [18]. Большое значение придается и хирургической технике. Операция проводится острым способом, что позволяет уменьшить травмирование тканей и кровопотерю, которая не превы-

шает при типичной ларингэктомии 200–300 мл. Широко используются сшивающие аппараты. Операционную рану промывают растворами антисептиков, создают адекватное дренирование.

При общем согласии специалистов в том, что необходимо проводить периоперационную антибактериальную профилактику (АБП), ее длительность не определена. Во многих клиниках и отделениях опухолей головы и шеи продолжительность назначения антибиотиков с профилактической целью варьирует от 3 до 10 сут после операции [7, 9, 13].

Между тем, согласно современной концепции АБП, при большинстве плановых хирургических вмешательств длительность АБП без ущерба для пациента может быть ограничена 24 ч [1, 2, 4–6, 8, 10–12].

На наш взгляд, главной причиной недоверия ЛОР-онкологов к результатам авторов, демонстрирующих эффективность коротких курсов профилактического назначения антибиотиков, является отсутствие контролируемых исследований при операциях на гортани. Кроме того, нет и единого мнения в отношении оптимальной схемы АБП. Согласно рекомендациям отечественным консультативным протоколам при данных операциях препаратами выбора может являться достаточно широкий круг препаратов, включающий цефалоспорины I, II и III генерации, а также комбинация клиндамицина и гентамицина [14].

Цель исследования – оценка эффективности однодневной схемы АБП при проведении разных видов ларингэктомии при раке гортани и гортаноглотки.

Материалы и методы

Дизайн исследования – случай–контроль. В исследование были включены 46 больных с раком гортани и гортаноглотки. Критериями отбора были гистологическое под-

Таблица 3. Характер послеоперационных осложнений в зависимости от объема хирургического вмешательства на гортани

Объем операции	Основная группа				Контрольная группа			
	глоточный свищ		некроз мягких тканей		глоточный свищ		некроз мягких тканей	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Типичная ларингэктомия			1	4,3	2	8,7	1	4,3
Комбинированная ларингэктомия	1	4,3			1	4,3		
Комбинированная расширенная ларингэктомия	1	4,3	1	4,3				
Всего осложнений	4		17,3		4		17,3	

тверждение диагноза, III и IV стадии плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки или продолженный рост рака гортани после неэффективной лучевой терапии и показание разных видов ларингэктомии. Определение стадии процесса включало в себя непрямую ларингоскопию и томографию гортани, контрастную фарингоскопию, ультразвуковое исследование шейных лимфатических узлов. При необходимости уточнения распространенности процесса проводилась компьютерная томография гортани и гортаноглотки, органов шеи. При наличии метастазов и показание лимфатическом коллекторе проводили цитологическое подтверждение диагноза.

Объем операции определялся распространенностью опухолевого процесса, выполнялись типичная ларингэктомия, комбинированная ларингэктомия, комбинированная расширенная ларингэктомия.

При наличии клинических данных о наличии злокачественного процесса в гортани и неинформативном гистологическом исследовании (инфильтративные процессы) больным проводили ларингофиссуру с биопсией и срочным повторным морфологическим исследованием. При подтверждении злокачественного процесса операцию расширяли до ларингэктомии. При гистологическом подтверждении диагноза рака гортани III–IV стадии больным проводили предоперационную лучевую терапию классическими фракциями дистанционной гамма-терапии (ДГТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр с последующей операцией. При гистологическом подтверждении диагноза рака гортаноглотки больным проводили предоперационную лучевую терапию укрупненными фракциями ДГТ в СОД 20 Гр с последующей расширенной комбинированной ларингэктомией. При продолженном росте рака гортани после неэффективной лучевой терапии больным проводили хирургическое лечение. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Критериями отбора больных в контрольную группу были гистоло-

гическое подтверждение диагноза, III и IV стадия плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки (все больные мужского пола), или продолженный рост рака гортани после неэффективной лучевой терапии, которым были показаны разные виды ларингэктомии и была проведена рутинная антибактериальная терапия в течение 10 сут.

Схема АБП

Пациентам обеих групп внутривенно за 20–30 мин до вскрытия просвета трахеи вводился цефазолин 2,0 г. В дальнейшем в основной группе вводили цефазолин в той же дозировке однократно через 8 ч, в контрольной группе цефазолин назначали на 7 дней по 3–6 г/сут. В контрольную группу с 17 июля 2008 г. последовательно были включены 23 больных, соответствовавших критериям отбора.

Для оценки результатов лечения на каждого больного заполняли информационно-регистрационную карту. После операции больного перевязывали и оценивали состояние послеоперационных швов, вакуумных и активных промывных дренажей. Всем больным через 11–14 сут после операции (перед удалением назогастрального дренажа) проводили контрастную фарингоскопию для оценки состоятельности швов глотки.

При возникновении осложнений (несостоятельность швов глотки) с образованием глоточных свищей, некроза мягких тканей больным назначали курс антибактериальной терапии со сменой антибактериального препарата (амоксиклав/клавуланат 3,6 г/сут).

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование, с учетом факторов риска представлена в табл. 2.

Больные в обеих группах были сопоставимы по факторам риска инфекционных осложнений, включая возраст, сопутствующую патологию и количественное значение индекса Charlson, а учитывая данные табл. 1, и по тактике предоперационной лучевой терапии.

Суммарный анализ течения послеоперационного периода с позиций возникновения инфекции в области хирургического вмешательства демонстрирует одинаковое число осложнений в обеих исследуемых группах больных (табл. 3).

При рассмотрении результатов мы не обнаружили также различий по частоте и характеру осложнений в зависимости от объема хирургического вмешательства.

Несостоятельность швов глотки не может быть отнесена к типичным инфекционным осложнениям.

В основной группе послеоперационные осложнения возникли у 4 (17,3%) больных.

Свищи образовались у 2 больных основной группы. У 1 больного проведено первичное хирургическое лечение с наложением трахеостомы, проведением диагностической ларингофиссуры с биопсией и срочным гистологическим исследованием. Подтвержден диагноз: плоскоклеточный рак гортани. Учитывая обширный инфильтративный опухолевый процесс, произведена комбинированная ларингэктомия. У 1 больного выявлен продолженный рост рака гортани после полной дозы лучевой терапии (ДГТ в СОД 70 Гр) и произведена расширенная комбинированная ларингэктомия. У 2 больных образовался некроз мягких тканей с образованием фарингостомы, одна из которых закрылась самостоятельно в ближайшем послеоперационном периоде, а у другого потребовалось отсроченное хирургическое вмешательство (пластика фарингостомы). В обоих случаях выявлен продолженный рост рака гортани после полной дозы лучевой терапии (ДГТ в СОД 70 Гр) и проведены расширенная комбинированная ларингэктомия и типичная ларингэктомия.

В контрольной группе осложнения возникли у 4 (17,3%) больных.

У 3 больных из контрольной группы образовались глоточные свищи. У 1 больного данное осложнение возникло после предоперационной лучевой терапии (ДГТ в СОД 40 Гр) и типичной ларингэктомии. У 1 больного глоточный свищ образо-

вался после предоперационной лучевой терапии (ДГТ в СОД 40 Гр) и комбинированной ларингэктомии. У 1 больного выявлен продолженный рост рака гортани после полной дозы лучевой терапии (ДГТ в СОД 70 Гр) и проведена типичная ларингэктомия.

У 1 больного из контрольной группы образовался некроз мягких тканей с образованием фарингостомы. В дальнейшем ему потребовалось отсроченное хирургическое вмешательство (пластика фарингостомы).

Средний койкодень у больных без послеоперационных осложнений составил 16 сут в основной группе и 16 сут в контрольной. Средний койкодень у больных с послеоперационными осложнениями составил 25 и 35 сут соответственно.

В предшествующих клинических исследованиях оценки коротких курсов периоперационной АБП использовали цефалоспорины II–III генерации, как правило с антианэробным прикрытием [1, 4, 5, 7, 8, 10–12]. Наше исследование, как и работа G. Becker и соавт. [2], доказывает возможность использования цефазолина в моноварианте.

С учетом нескольких критических моментов для инфицирования раны – этапа рассечения мягких тканей, вскрытия просвета слизистой оболочки полости рта и глотки, этапа наложения швов – максимальный эффект АБП достигается в том случае, если концентрация препарата в тканях в течение всего периода операции будет в 4–5 раз превышать минимальную подавляющую, позволяя эрадикаровать как минимум 90% потенциальных возбудителей. При этом предполагают, что при длительности операции менее 4 ч нет необходимости в дополнительном интраоперационном введении антибиотика [18].

Согласно имеющимся данным, длительность АБП не имеет решающего значения. Показана равная эффективность 5- и однодневных режимов АБП [11, 19, 20].

Целью настоящего клинического исследования было доказать эффективность короткого курса АБП на примере больных раком гортани и гортаноглотки при проведении разных видов ларингэктомии, так как сохраняется мнение о более эффективном пролонгированном назначении антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде, а также оценить безопасность данного метода.

Предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют об адекватности, безопасности и очевидном экономическом преимуществе периоперационной профилактики цефазолином с целью снижения риска инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства при разных видах ларингэктомии.

Данный метод может быть рекомендован для применения в рутинной клинической практике.

Заключение

Короткий курс (в течение 24 ч) периоперационной АБП антибиотиками цефалоспоринового ряда (цефазолин) является адекватным методом предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений при разных видах ларингэктомии по поводу рака гортани и гортаноглотки.

Литература

1. Phan M, Van der Auwera P, Andry G et al. Antimicrobial prophylaxis for major head and neck surgery in cancer patients: sulbactam-ampicillin versus clindamycin-amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (9): 2014–9.
2. Becker GD, Pavell GJ. Cefazolin prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88 (2 Pt 1): 183–6.
3. Brown BM, Johnson JT, Wagner RL. Etiologic factors in head and neck wound infections. *Laryngoscope* 1987; 97 (5): 587–90.
4. Gerard M, Meunier F, Dor P et al. Antimicrobial prophylaxis for major head and neck surgery in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32 (10): 1557–9.
5. Johnson JT, Myers EN, Thearle PB et al. Antimicrobial prophylaxis for contaminated head and neck surgery. *Laryngoscope* 1984; 94 (1): 46–51.

6. Johnson JT, Yu VL. Antibiotic use during major head and neck surgery. *Ann Surg* 1988; 207 (1): 108–11.

7. Johnson JT, Yu VL. Role of aerobic gram-negative rods, anaerobes, and fungi in wound infection after head and neck surgery: implications for antibiotic prophylaxis. *Head Neck* 1989; 11 (1): 27–9.

8. Johnson JT, Yu VL, Myers EN et al. Efficacy of two third-generation cephalosporins in prophylaxis for head and neck surgery. *Arch Otolaryngol* 1984; 110 (4): 224–7.

9. Rubin J, Johnson JT, Wagner RL, Yu VL. Bacteriologic analysis of wound infection following major head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114 (9): 969–72.

10. Saginur R, Odell PF, Poliquin JF. Antibiotic prophylaxis in head and neck cancer surgery. *J Otolaryngol* 1988; 17 (2): 78–80.

11. Rigbi M, Manfredi R, Farneti G et al. Short-term versus long-term antimicrobial prophylaxis in oncologic head and neck surgery. *Head Neck* 1996; 18: 399–404.

12. Miliani K, L'Hériveau F, Astagneau P and on behalf of the INCISO Network Study Group. Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network. Oxford University Press. *J Antimicrob Chemother* 2009; doi:10.1093/jac/dkp367.

13. Ларичев А.Б., Виноградов В.В., Ключихин А.Л. Проблема раневой госпитальной инфекции при комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки.

14. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии. Современная антимикроб. химиотерапия. 2001.

15. Charlson ME, Porozei P, Alue KI. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.

16. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М, 1997.

17. Шевола Д., Дмитриева Н.В. Антибиотикопрофилактика в медицинской практике. М., 2001.

18. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М., 2009.

19. Panosetti E, Lehmann W, Muller W. Third generation cephalosporins as short term prophylaxis in head and neck surgery. 32-nd World Congress of Surgery, Sydney, Australia. 1987; 28–35.

20. Rigbi M, Manfredi R, Farneti G et al. Clindamycin/cefonicid in head and neck oncologic surgery: one day prophylaxis is as effective as a three day schedule. *J Chemother* 1995; 7: 16–20.

21. Земплен Б., Шенталь В.В. Рак гортаноглотки. Проблемы диагностики и лечения. Бюл. информ. по тер. опухолей. 1987; 13 (2): 10–11.

Фармакологические методы коррекции воспаления при остром повреждении легких

В.А.Руднов

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Pharmacological methods for inflammation correction in acute lung injury

V.A.Rudnov

Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

Системная воспалительная реакция и острое повреждение легких

Воспаление – одна из древнейших типовых защитных реакций на местное повреждение, присущая млекопитающим. Эволюция взглядов на природу воспаления во многом является отражением развития фундаментальных общепатологических представлений о реакциях организма на воздействие разных агрессивных факторов.

Обобщение современных данных позволило выйти на качественно новый уровень понимания воспаления как общепатологического процесса, лежащего в основе в том числе и патогенеза многих критических состояний, включая сепсис, тяжелую ожоговую и механическую травму, некротизирующий панкреатит и др.

Основа современных представлений о природе воспаления, наиболее полно сформулированных В.А.Черешневым и Е.Ю.Гусевым, заключается в следующих ключевых положениях [5]:

- воспаление имеет адаптационно-приспособительный характер, обусловленный реакцией защитных механизмов организма на местное повреждение;
- особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Главными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул, тромбоциты и разные типы стромальных клеток;
- малые количества медиаторов способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. За счет поддержания баланса взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нор-

мальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза;

- при выраженном локальном воспалении или несостоятельности механизмов, ограничивающих его течение, некоторые из цитокинов – фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ-1), -6, -10, трансформирующий фактор роста- β , интерферон- γ – могут проникать в системную циркуляцию, оказывая присущие им плейотропные эффекты за пределами первичного очага. В этих случаях их содержание в крови может в десятки или сотни раз превышать нормальные значения.

Если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, формированию отдаленных очагов системного воспаления (СВ), развитию органной дисфункции. Провоспалительные механизмы в этом случае теряют свою защитную роль по локализации факторов повреждения и становятся главной движущей силой патологического процесса [5].

Накопление в крови медиаторов, контролирующих процесс воспаления, и развивающиеся при этом клинические изменения рассматривают в качестве синдрома системной воспалительной реакции (СВР) [1, 2, 6, 7].

Определяя взаимосвязь СВР и острого повреждения легких (ОПЛ), следует иметь в виду, что при первичном повреждении легких – первоначальный и основной источник провоспалительных медиаторов, а при вторичном – до-

полнительный локус цитокиногенеза, роль которого может стать ведущей в формировании и поддержании синдрома полиорганной недостаточности (ПОН).

В результате прогрессирования СВР, как правило, сочетается с нарастанием повреждения легких и наоборот – не поддающийся коррекции воспалительный процесс в легочной ткани ведет к увеличению выраженности и распространенности СВ. Отмеченные закономерности позволили автору стратегии ранней целенаправленной терапии E.Rivers назвать легкие «клиническим окном», через которое видна динамика процесса СВ [10].

Так, при тяжелом сепсисе на фоне перитонита синдром ОПЛ возникает в среднем в 40–60% случаев, а его наиболее тяжелая форма – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) диагностируется в 25–42% случаев [4]. Функциональная несостоятельность других органов/систем в 83,7% случаев реализуется на фоне синдрома ОПЛ [3].

В самом распространенном виде последовательность становления ПОН выглядит следующим образом: СОПЛ/ОРДС \pm шок \rightarrow почечная дисфункция \rightarrow энцефалопатия \rightarrow печеночная дисфункция.

Механизм дисфункции легких на фоне СВР связан с нарушениями перфузии и альвеолярной вентиляции, которые обусловлены секвестрацией лейкоцитов, констрикцией легочных сосудов, коллабированием альвеол, распространенным отеком и воспалением легочной ткани.

Следствием данных изменений, сопровождающихся повышением содержания внесосудистой воды в легких, являются снижение податливости легочной ткани и прогрессирующая гипоксемия [8–9].

С морфологической точки зрения при ОПЛ могут быть выделены следующие стадии:

- экссудативная (1–5-е сутки) (характеризуется повреждением аль-

веоцитов, нейтрофильной инфильтрацией, интерстициальным и альвеолярным отеком легких, геморрагиями, образованием фибрина и гиалиновых мембран);

- фибропролиферативная – с 6-х суток (происходят дифференцировка альвеоцитов II типа в альвеоциты I типа, разрешение отека и пролиферация фибробластов с отложением коллагена и последующим разной степени выраженности фиброзированием ткани легких, включая интиму сосудов) [9].

Формирование представлений о генезе ОПЛ и его взаимосвязи с другими проявлениями ПОН послужило основанием для оценки эффективности проводимой интенсивной терапии, в том числе и с позиций ограничения локального воспаления в легких и СВР.

Установлено, что гипоксия является важнейшим кофактором, потенцирующим течение реакции системного воспаления. Данный феномен обусловлен увеличением экспрессии клеточных рецепторов к одному из основных провоспалительных цитокинов – ФНО и повышением его высвобождения. Гипоксическая стимуляция способна повышать либерацию ФНО макрофагами вне зависимости от степени их активации [11–13], поэтому направленное устранение гипоксии, в зависимости от ее генеза, является определяющим моментом в контроле СВР.

Кроме того, оказалось, что имеет значение и технология проведения искусственной респираторной поддержки: использование низких дыхательных объемов (5–6 мл/кг) и положительное давление к концу выдоха в сочетании с ограничением P_{plat} позволяло добиться более быстрого регресса СВР и ОРДС [14].

С точки зрения обозначенной стратегии в клиническую практику была внедрена концепция протективной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которая в настоящее время вошла в современные национальные и международные рекомендации респираторной поддержки при разных критических состояниях [15–16]. Однако в отношении оптимальных подходов направленного воздействия на процесс системного и локального воспаления посредством фармакологических средств, тормозящих синтез и секрецию воспалительных медиаторов, единой позиции до настоящего времени не сложилось.

В этой связи целью данной публикации является критический анализ современных возможностей фармакологической коррекции ОПЛ.

В реализации данного направления исследования и продолжают изучаться пути лекарственного воздействия, некоторые из них выполнены рабочей группой по изучению ОРДС (ARDS Network) в дизайне многоцентровых проспективных рандомизированных контролируемых испытаний. Первые из них касались определения целесообразности использования кетоконазола и лизофиллина.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (лизофиллин, пентоксифиллин)

Кетоконазол – противогрибковый препарат из группы имидазола, обладающий противовоспалительной активностью. Основанием для оценки его клинической эффективности послужили аргументы, базирующиеся на патогенезе ОРДС, и свойства препарата.

Через ограничение активности тромбоксансинтетазы кетоконазол ингибировал синтез тромбоксана A_2 (TXA_2), обуславливающего вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов. Кроме того, посредством угнетения липоксигеназы кетоконазол снижал выработку лейкотриенов и некоторых хемоаттрактантов. Полезной представлялась и способность препарата ингибировать эндотоксин – стимулированную продукцию прокоагулянтов макрофагами. Дополнительным стимулом являлись и предварительные результаты клинических исследований, показавших возможность предупреждать развитие синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) при использовании кетоконазола [17].

Всего в исследование были включены 234 пациента, соответствующие критериям ОПЛ и ОРДС. Кетоконазол назначали в первые 36 ч после констатации диагноза, перорально в дозе 400 мг/сут длительностью до 21 сут в зависимости от динамики состояния больного. Однако в итоге анализ результатов исследования не продемонстрировал клинической пользы от включения в терапию данного лекарственного средства: летальность в основной и контрольной группах не различалась (35,2 и 34,1%; $p=0,89$), как и длительность применения ИВЛ. На фоне приема кетоконазола не зарегистрировано и более благоприятной, чем в контроле, динамики содержания в крови ИЛ-6 и в моче TXA_2 [18].

Интерес к лизофиллину также был связан с его способностью снижать либерацию некоторых медиаторов воспаления посредством угнетения активности фосфодиэстеразы. Режим дозирования заключался во внутривенной инфу-

зии 300 мг каждые 6 ч максимально до 20 сут или (+2 сут) после перевода на спонтанное дыхание. Но, как и в исследовании с кетоконазолом, не удалось обнаружить позитивных эффектов лизофиллина по всем конечным точкам предполагаемых результатов – летальности (31,0% по сравнению с 24,7%; $p=0,215$), длительности органной дисфункции, продолжительности ИВЛ и числу неблагоприятных исходов, связанных с инфекционными осложнениями [19].

В экспериментальных работах установлена способность пентоксифиллина вызывать подавление секреции ключевого провоспалительного цитокина – ФНО- α . Тем не менее в клинических условиях преимущества включения в схему терапии постоянной инфузии пентоксифиллина (1 мг/кг/ч) до момента выведения из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или смерти были минимальными: отмечалось лишь более значимое повышение коэффициента оксигенации на 21-е сутки по сравнению с контролем при неизменной летальности – 30 и 33% [20].

Глюкокортикостероиды

Использование глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с ОРДС имеет достаточно длительную и запутанную историю. Твердо установленные противовоспалительные свойства ГКС – один из главных мотивов для их назначения в клинической практике.

Именно с ГКС связано начало проспективных контролируемых рандомизированных исследований в медицине критических состояний в середине 1980-х годов. Анализ их результатов позволил заключить, что метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг не только не улучшал результаты лечения ОРДС, но и повышал риск неблагоприятного исхода в связи с развитием инфекционных осложнений [21, 22].

Возобновление интереса к ГКС в начале 1990-х годов связано с несколькими обстоятельствами:

- накоплением данных о функционировании системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники и формированием представлений о возможности развития относительной надпочечниковой недостаточности у критических больных. Стала очевидной роль данной системы в торможении СВ и разрешении локального воспалительного процесса [24–28];
- получением доказательств, демонстрирующих способность ГКС ограничивать повреждающие эффекты СВР. Были уточнены механизмы противовоспалительного

действия ГКС – через прямое воздействие на экспрессию генов, контролирующих синтез про- и противовоспалительных цитокинов, или опосредованное действие на активность ядерного фактора NF- κ B и каскад вторичных мессенджеров [23].

Активацию ГКС-рецепторов на альвеоцитах, макрофагах и ряде циркулирующих клеток стали рассматривать в качестве важнейшего шага для восстановления локального гомеостаза.

В результате осмысления новых данных о механизмах действия ГКС и их влияния на контроль воспаления возникла идея их пролонгированного введения в низких дозах (для метилпреднизолона – 1 мг/кг/сут). Ее апробация на экспериментальной модели ОПЛ позволила обнаружить протективный эффект в отношении паренхимы легких, а в клинических условиях (в пяти проспективных рандомизированных исследованиях), наряду со снижением содержания ряда провоспалительных цитокинов в крови и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, отметить более быстрое улучшение оксигенирующей функции легких и статистически значимое сокращение длительности ИВЛ [29–33]. При этом пациенты на фоне введения ГКС в указанных дозах имели сравнимую с аналогичным показателем в контрольной группе частоту побочных эффектов в виде суперинфекций и кровотечений.

Среди отмеченных работ наиболее значимым по своему дизайну и полученным результатам представляется многоцентровое исследование U.Meduri и соавт., в котором продемонстрирована ассоциация регресса воспалительных изменений в легких, индекса тяжести повреждения Мюррея, длительности ИВЛ с параллельным снижением летальности на протяжении всего периода наблюдения [32].

D.Annane – один из самых упорных и последовательных сторонников применения низких доз ГКС, в post-hoc-анализе своего исследования показал, что их подключение прежде всего целесообразно при сочетании ОРДС, септического шока и относительной надпочечниковой недостаточности в силу того, что именно эта популяция пациентов более лучше всего отвечала на их введение [30].

Однако, несмотря на, казалось бы, убедительные результаты, полученные в пяти контролируемых с адекватным дизайном исследованиях, документированных рекомендаций медицинских ассоциаций по включению ГКС в терапию

ОРДС не последовало. Возможной причиной этого являются итоги многоцентрового исследования CORTICUS, в котором не было получено доказательств клинической пользы от назначения гидрокортизона при септическом шоке, как правило, сочетающегося с ОПЛ. Кроме того, отмечена более высокая частота повторных эпизодов септического шока в группе гидрокортизона [34].

Осторожное отношение к назначению ГКС при ОРДС большинства клиницистов связано также с неопределенностью временного окна и оптимального режима дозирования.

Например, трудно что-либо возразить по поводу следующего контраргумента оппонентов: формирование воспалительного (максимальное преобладание активности провоспалительных медиаторов) и

антивоспалительного статуса (иммуносупрессия) происходит индивидуально в каждом конкретном случае, т.е. единый временной интервал отсутствует [36]. В этих условиях многие специалисты предпочитают воздержаться от рутинного использования ГКС и ждут достоверных данных в повседневной практике критериев, определяющих дисбаланс в системе воспаления–антивоспаление, и более четкого определения популяции пациентов с потенциальной пользой от их назначения.

Активированный протеин С

Активированный протеин С (АПС) – эндогенный модулятор с антитромботическим, противовоспалительным и фибринолитическим действием. Эффекты АПС связаны с подавлением воспаления, обусловленного тромбиновым ме-



Оксепа

Снижает системную воспалительную реакцию у больных на ИВЛ



Оксепа включена в рекомендации Общества интенсивной терапии США (Society of Critical Care Medicine, SCCM 2009) и (ASPEN 2009. Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 5)

Оксепа предназначена для пациентов, требующих респираторной поддержки более одних суток (оксигенотерапия, неинвазивная и инвазивная вентиляция легких); пациентов с риском развития дыхательной недостаточности (тяжелая травма, инфекция, ожоги, травматические операции и др); пациентов с системной воспалительной реакцией.

ОКСЕПА – низкоуглеводный, высококалорийный продукт (1,5 ккал/мл) для зондового применения. Состав специально адаптирован в соответствии с потребностями пациентов на ИВЛ, содержит уникальную запатентованную смесь жиров, гамма-линоленовую, эйкозопентаэновую кислоты и повышенное количество антиоксидантов.

ФОРМА ВЫПУСКА – полимерные флаконы 500 мл



www.sia-r.ru

ООО «Эбботт Лабораториз»
115114, Россия, г. Москва, Дербеневская наб., 11А.
Тел.: (495) 258-42-70, факс: (495) 258-42-71
www.abbott.com



Abbott
A Promise for Life

ханизмом, ингибцией прикрепления лейкоцитов к эндотелию, снижением секреции отдельных провоспалительных цитокинов из лейкоцитов и эндотелия, подавлением ингибиторов активации фибринолиза. Активация системы коагуляции, воспаление и повреждение эндотелия сосудов легких играют ведущую роль в патогенезе ОПЛ. Показано, что уровень снижения содержания АПС ассоциируется с частотой развития легочного повреждения и повышением летальности [37]. Включение АПС в комплекс интенсивной терапии пациентов с сепсисом и ПОН, имевших индекс тяжести АРАСНЕ II в 25 баллов и более, позволяло статистически значимо повысить их выживаемость [38].

Эти факты послужили основанием для оценки целесообразности применения АПС в том же режиме дозирования (24 мкг/кг/96 ч) при ОПЛ без сепсиса и с индексом тяжести менее 25 баллов (АРАСНЕ-II). Всего в контролируемое исследование были включены 75 человек (37 – в основную группу, 38 – в группу плацебо). На этом фоне содержание АПС в плазме крови значимо повышалось, что сопровождалось определенными функциональными позитивными изменениями, например снижением объема мертвого пространства легких.

Тем не менее включение АПС не привело к значимым клиническим эффектам – сокращению длительности ИВЛ или снижению 60-дневной летальности [39].

Фармаконутриенты

Целесообразность использования отдельных нутриентов в качестве фармакологических средств при критических состояниях с целью модулирования процесса системного воспаления обсуждается уже второе десятилетие.

Патофизиологическое и экспериментальное обоснование

Активные медиаторы липидной природы, участвующие в реализации СВР, образуются из жирных кислот (ЖК), преимущественно из арахидоновой кислоты, в результате гидролиза липооксигеназой, циклооксигеназой или ферментным комплексом – Р-450. Они включают в себя эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены) и фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ). Два семейства ЖК оказывают противоположные эффекты на процесс воспаления: ω -3-ЖК – противовоспалительный, тогда как ω -6-ЖК – провоспалительный. Модулирующее воздействие на процесс

воспаления осуществляется посредством встраивания ЖК в структуру мембранных фосфолипидов.

Среди ω -3-ЖК наибольшей биологической активностью обладают эйкозапентаеновая (ЭПК) и декозагексаеновая кислоты (ДГК), служащие альтернативными липидными предшественниками циклооксигеназного и липооксигеназного пути с образованием триеновых простагландинов. Большинство метаболитов ω -3-ЖК (ЛТ₃, ЛТВ₃, ТхА₃) характеризуются выраженными противовоспалительными свойствами по сравнению с производными арахидоновой кислоты. Наряду с влиянием на процесс воспаления через образование эйкозаноидов ЭПК и ДГК ингибируют синтез провоспалительных цитокинов – ФНО и ИЛ-1 [42]. Крайне чувствительны к действию свободных полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) лимфоциты. Введение ПНЖК сопровождается супрессией образования лимфоцитами ИЛ-2, снижением их антигенпрезентирующей способности, а также пролиферации и активности нормальных киллеров, т.е. в целом снижением ответа на воспалительные стимулы [43]. Другой механизм противовоспалительного действия ω -3-ЖК связан с их способностью ограничивать ФНО – индуцированную экспрессию некоторых молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) на поверхности эндотелия, уменьшая тем самым миграцию нейтрофилов в ткани [44].

Рыбий жир и некоторые морепродукты являются основными источниками ω -3-ЖК. Внимание к ним как к потенциально полезному источнику ЖК связано с получением в популяционных эпидемиологических исследованиях (при сравнении эскимосов Гренландии и населения Дании) заметных различий в частоте развития инфаркта миокарда, бронхиальной астмы, псориаза, сахарного диабета и некоторых других хронических болезней [45]. Установленное различие в эффектах ω -3-ЖК и ω -6-ЖК на процесс СВ и послужило основанием для добавления рыбьего жира и некоторых других компонентов к стандартным энтеральным смесям реанимационным больным.

Шестинедельное введение энтеральной формулы, обогащенной рыбьим жиром, ослабляло продукцию ФНО и ИЛ-1 мононуклеарами у здоровых добровольцев в ответ на стимуляцию липополисахаридом [42].

В серии экспериментальных исследований на моделях животных и человека убедительно доказано, что замена ω -6-ЖК на ω -3-ЖК такими, как ЭПК и ДГК, обеспечивала благо-

приятное модулирование воспалительного процесса [46–50].

В дальнейшем появились аргументы в пользу целесообразности обогащения энтеральных смесей гамма-линоленовой кислотой (ГЛК). Данное жировое соединение быстро удлиняется до диомо-гамма-линоленовой кислоты (ДГЛК) и встраивается в тканевые липиды. ДГЛК, помимо других биологических эффектов, способна подавлять биосинтез лейкотриенов, быстро метаболизируясь до моноеновых простагландинов, в результате чего увеличивается синтез простагландинов и снижается образование эйкозаноидов, обладающих выраженным провоспалительным действием [47].

Последующие экспериментальные исследования с применением моделей сепсисиндуцированного ОРДС показали, что энтеральная формула, с низким содержанием углеводов и обогащенная ЭПК и ГЛК, способна модулировать выработку медиаторов воспаления, улучшая функциональную емкость легких. Данный тип диеты приводит к быстрому снижению фосфолипидных производных ЖК, содержащих арахидоновую кислоту, в мембранах клеток, секретирующих медиаторы воспаления, и снижению уровня летальности. Доклинические исследования, оценивающие эффекты комбинации ЭПК и ГЛК, ответили еще на ряд важных вопросов:

- ЭПК и ГЛК ограничивают развитие легочной гипертензии и снижение системного транспорта кислорода;
- состав клеточных мембран лейкоцитов меняется через 3 сут;
- фагоцитарная активность макрофагов на фоне диеты не снижается;
- продукция сурфактанта альвеоцитами не снижается [51–54].

Результаты клинических исследований

Первый анализ эффективности клинических исследований, оценивающих эффекты специализированных формул у пациентов с тяжелой травмой и сепсисом, госпитализированных в ОРИТ, оформленный в варианте метаанализа, позволил сделать вывод о снижении числа госпитальных инфекционных осложнений, сокращении длительности ИВЛ (на 2,6 сут) и длительности пребывания в стационаре (на 2,9 сут) при отсутствии влияния на выживаемость [41].

Его результаты – незначительные «клинические дивиденды» – в определенной степени и послужили мотивом для совершенствования состава фармаконутриентов.

Один из новых подобных примеров, уже прошедших клиническую

Основные демографические и клинические характеристики двух групп наблюдения (по [58])				
Показатель	Формула питания			
	контрольная (n=48)		обогащенная ЭПК и ГЛК (n=55)	
	n	%	n	%
Возраст, лет	66±20		64,3±18,7	
Пол				
мужской	26	54,2	35	63,64
женский	22	45,8	20	36,36
Исходная масса тела	64±4,2		63±3,7	
Тяжелый сепсис	42	87,5	40	72,73
Септический шок	6	12,5	15	27,27
Вид энтерального питания				
желудочное	24	50	29	52,73
дуоденальное	18	37,5	19	34,55
еюнальное	6	12,5	7	12,73
Органно-системные повреждения в начале исследования				
дыхательная система	48	100	55	100
сердечно-сосудистая система	6	12,5	15	27,27
почки	4	8,33	4	7,27
гематологические нарушения	0	0	0	0
печень	0	0	0	0
желудочно-кишечные нарушения	0	0	0	0
неврологические нарушения	3	6,25	2	3,63
Тяжесть ПОН, балл SOFA	8,6±0,8		8,8±0,9	
Количество больных с поражением органов и систем				
1	35	72,92	36	65,45
2	13	27,08	17	30,91
3	0	0	2	3,64
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0

апробацию, – появление специализированных питательных смесей, содержащих уменьшенное количество углеводов, обогащенных ЭПК (рыбьим жиром), ГЛК (маслом бурчанника), и с повышенным содержанием витаминов-антиоксидантов (витамины Е и С, каротин, таурин), а также микроэлементов Zn, Se (Охера). Данная формула ориентирована на больных, получающих искусственную респираторную поддержку, в связи с развитием/риском острого повреждения легких разной степени тяжести.

Первоначально было отмечено, что смеси, содержащие уменьшенное количество углеводов и обогащенные липидами, способствуют снижению минутной вентиляции и вентиляционных потребностей, что приводит к уменьшению дыхательного коэффициента и выработки CO₂ [55]. Затем J.Gadek и соавт. в многоцентровом исследовании, в которое вошли 146 больных с острым респираторным дистресс-синдромом, при использовании энтеральной формулы, обогащенной ДПК и ГЛК, установили значительно более быстрое увеличение коэффициента оксигена-

ции, сокращение длительности ИВЛ на 4,9 сут и пребывания в ОРИТ на 5 сут, а также числа случаев развития новой органной дисфункции в процессе интенсивной терапии [56]. Эти результаты несколько позднее были полностью подтверждены P.Singer и соавт. в

контролируемом исследовании со сходным дизайном [57].

Наиболее убедительное доказательство существования клинического преимущества при использовании фармаконутриентов (в варианте Охера) у пациентов с ОРДС, осложнившим течение сепсиса, по-

Рис. 1. Оценка по Каплану–Майеру кривых 28-дневной выживаемости (по [58]).

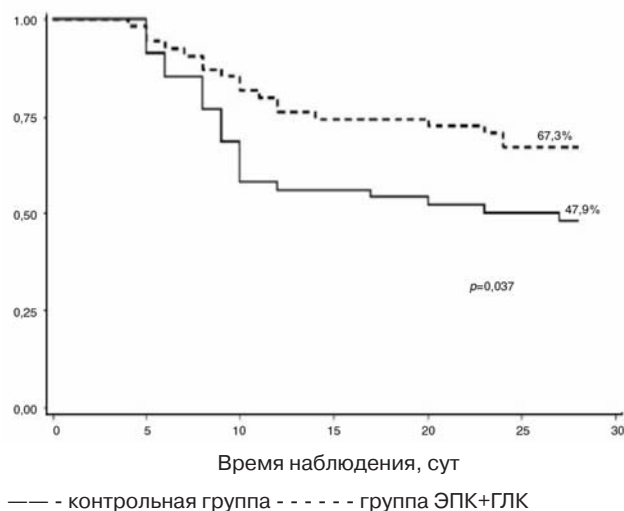
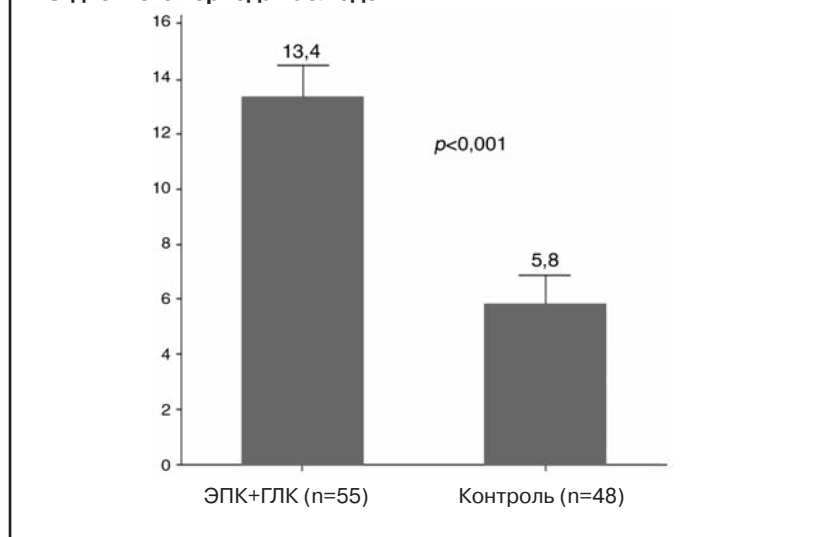


Рис. 2. Время нахождения пациентов без ИВЛ в течение 28-дневного периода наблюдения.



лучено в работе A.Pontes-Arruda и соавт. [58]. Авторами было соблюдено основное современное требование, предъявляемое к работам в области медицины критических состояний, – выполнено проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование с четко сформулированными критериями включения и исключения. Для понимания эффективности адьювантной терапии крайне важным обстоятельством явилась жесткая регламентация протокола интенсивной терапии для контрольной и основной групп (рекомендации Surviving Sepsis Campaign). Подробно описаны и причины выведения больных из исследования.

Первоначально в разработку были включены 165 больных из трех разных отделений интенсивной терапии, которых случайным образом разделяли на группы получающих через зонд формулу, обогащенную ЭПК, ГЛК и повышенным количеством антиоксидантов, или изонитрогенное, изокалорийное питание, вводимое с постоянной скоростью до достижения уровня базового обмена в течение как минимум 4 сут. Энтеральное питание продолжали до отлучения больного от респиратора или до отмены лечения врачом, или до появления побочных эффектов, возможно, связанных с питанием.

В дальнейшем данные 62 больных были исключены из итогового анализа до их декодирования из-за нарушения протокола. Главными причинами исключения служили смерть и раннее отлучение от респиратора, а также невозможность достижения необходимого уровня калорийческой поддержки. Исходные характеристики больных представлены в таблице.

У пациентов, получавших энтеральное питание, включающее ЭПК и РЛК, установлено абсолютное снижение летальности на 19,4% ($p=0,037$), превышающее значение аналогичного показателя в группе контроля (рис. 1).

Также в группе пациентов, получавших исследуемую формулу, отмечено достоверное более быстрое улучшение оксигенирующей функции легких, более длительный период пребывания без искусственной респираторной поддержки – ИВЛ ($13,4 \pm 1,2$ сут против $5,8 \pm 1,0$ сут, $p < 0,001$; рис. 2) и увеличение срока пребывания в стационаре вне палаты интенсивной терапии ($10,8 \pm 1,1$ сут против $4,6 \pm 0,9$ сут, $p < 0,001$), а также более низкий уровень риска развития новой органной дисфункции ($p < 0,001$).

Поскольку существуют данные литературы о противовоспалительной эффективности не только ЭПК и ГЛК, но и антиоксидантных витаминов [59–61], различия между двумя группами могут быть объяснены как эффектами отдельных компонентов, так и их комбинацией.

Особенностью данного исследования было более тяжелое исходное состояние больных, которое и определило более длительное проведение ИВЛ и менее длительный период пребывания вне отделения интенсивной терапии по сравнению с ранее опубликованными результатами.

В пользу целесообразности обогащения стандартных базовых смесей данными фармаконутриентами свидетельствует и достоверно большее число пациентов, которых удалось экстубировать до 7-х суток по сравнению с контрольной группой (12 и 2 пациента соответственно). Это оказалось возможным вследствие более быстрого улучшения оксигенирующей функции легких у

больных, получавших питание, обогащенное ЭПК и ГЛК. Данное улучшение отмечалось уже к 4-м суткам и сохранялось на 7-е сутки в отличие от контрольной группы, в которой улучшения показателей оксигенации в этот период наблюдения не отмечено. Улучшение функциональных показателей легких сопровождалось параллельным снижением FiO_2 и положительного давления конца выдоха, что отражает снижение агрессивности респираторной поддержки.

Больные с ОРДС, получающие питание с включением ЭПК + ГЛК + антиоксидантов, демонстрируют значительное снижение мобилизации легочных нейтрофилов и более низкие уровни провоспалительных медиаторов [54]. По всей видимости, данный состав способствует восстановлению баланса между про- и противовоспалительными медиаторами за счет модуляции метаболизма арахидоновой кислоты и синтеза противовоспалительных эйкозаноидов.

Объединение трех проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований со сходным дизайном в мета-анализ, включающий 411 пациентов, позволило сделать более веские заключения. В частности, его результаты подтвердили статически значимое снижение длительности искусственной респираторной поддержки, продолжительности нахождения в ОРИТ и снижение на 83% риска формирования новой органной дисфункции ($p < 0,0001$). Увеличение популяции анализируемых больных позволило вынести суждение о влиянии фармаконутриентов на исход синдрома: снижение относительного риска смерти среди всех лиц, включенных в исследование, составило 49% ($p=0,002$), а среди выполнивших протокол – 60% ($p < 0,001$) [62].

Очевидно, что одновременное сокращение времени пребывания на ИВЛ и в отделении интенсивной терапии означает и снижение экономических затрат. Важной характеристикой предлагаемого варианта коррекции локальных проявлений в легких СВР является и цена вмешательства, существенно более низкая по сравнению с другими вариантами лечения. Хотя для более полноценного заключения необходимо специальное фармакоэкономическое исследование.

Сокращение длительности ИВЛ сопряжено еще с одним потенциальным преимуществом – снижение вероятности возникновения госпитальных инфекций и, в первую очередь, «поздней» пневмонии, связанной с бактериями, демонстрирую-

щими множественную устойчивость к антибиотикам, поскольку ОПЛ служит самостоятельным фактором риска ее развития. Если в отношении безвредности использования ГКС остаются сомнения, а применение АПС таит опасность геморрагических осложнений, то данное вмешательство, по результатам нескольких клинических исследований, включая клинические испытания среди детей, может быть признано и полностью безопасным.

В новых совместных Рекомендациях Общества критической медицины (SCCM) и Американского общества энтерального и парентерального питания (ASPEN), вышедших в 2009 г., были сформулированы показания для специализированного питания средами, обогащенными специфическими фармаконутриентами и антиоксидантами [64]. С позиций медицины, основанной на доказательствах, эксперты данных обществ полагают, что в целом специализированные формулы показаны достаточно широкому кругу пациентов – после обширных абдоминальных оперативных вмешательств, с опухолями головы и шеи, лицам с тяжелой ожоговой и механической травмой, сепсисом.

Энтеральные формулы, обогащенные ω -3-ЖК (ЭПК, ДПК), ГЛК и антиоксидантами, рекомендуются к применению у пациентов как с СОПЛ, так и ОРДС (степень обоснования «А»). Кроме того, обращается внимание на снижение риска развития ОРДС и сепсиса на фоне нутритивной поддержки данными формулами.

В свете изложенного представляется логичным их использование и с целью профилактики, в особенности у пациентов с факторами риска развития синдрома ПОН (тяжелый сепсис, глубокие ожоги более 30% поверхности тела, исходная тяжесть состояния по АРАСНЕ II более 20 баллов).

В обозначенном рекомендательном документе SCCM/ASPEN также подчеркивается, что оптимальный благоприятный эффект проявляется уже при достижении калорийской поддержки, составляющей 50–65% от необходимого целевого уровня.

Вместе с тем остаются открытыми вопросы: какова оптимальная длительность назначения смеси с фармаконутриентами и по каким клинико-лабораторным критериям прекращать ее введение?

В отношении правомерности концепции двухфазного течения СВР (гипервоспаление и иммунный паралич) и опасности причинения вреда в период сниженного иммунного ответа существуют аргументи-

рованные сомнения. Так, развитие фазы иммуносупрессии не является облигатным, возможен исход гипервоспаления в выздоровление со сбалансированным соотношением медиаторов, а длительность самого периода воспаления является индивидуальной, не имеет четких временных границ и может доминировать на протяжении 3 нед [36, 63].

Заключение

В силу морфофункциональных особенностей легким принадлежит определяющая роль в развитии и течении системного воспаления. В разных клинических ситуациях они могут выступать в качестве первоначального и основного источника провоспалительных медиаторов или дополнительного очага цитокиногенеза, роль которого может стать ведущей в формировании и персистенции синдрома ПОН.

В этой связи при критических состояниях, сопровождающихся риском острого повреждения легких наряду с реализацией концепции протективной ИВЛ и ограничительной инфузионно-трансфузионной терапии, существует и настоятельная необходимость целенаправленного фармакологического воздействия на процесс воспаления. По итогам выполненного анализа эффективности существующих подходов с позиций риск/польза и экономических затрат наиболее обоснованным представляется применение ранней нутритивной терапии специализированными энтеральными формулами, обогащенными ω -3-ЖК (ЭПК), ГЛК и антиоксидантами.

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. Deitch EA, Vincent JL, Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. London: WB Saunders, 2002.
3. Руднов ВА. Пути оптимизации диагностики, прогноза и интенсивной терапии сепсиса с органной дисфункцией. Автореф. дис. Екатеринбург, 1995.
4. Багдатов ВЕ, Гологорский ВА, Гельфанд БР. Респираторный дистресс-синдром взрослых. *Вестн. интенсив. тер.* 1996; 4: 9–14.
5. Черешнев ВА, Гусев ЕЮ. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен. *Цитокины и воспаление.* 2002; 1 (2): 17–22.
6. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1999; 279: 226–80.
7. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Critical Care Med* 1996; 24: 163–72.
8. Киров МЮ, Недашковский ЭВ, Кассиль ВЛ, Багдатов ВЕ. Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред. БР Гельфанда и ВЛ Кассиль. М.: Литтеппа, 2007.
9. Ware BL, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334–49.
10. Rivers E. Fluid-management strategies in ALI – liberal, conservative or both. *N Engl J Med* 2006; 354: 2598–600.

11. Gerlach H, Gerlach M, Kermer T et al. Ischemia/hypoxia-induced cell damage mediated by induced receptor-ligand interaction of TNF. *Intensive Care Med* 1994; 20 (S1): A243.
12. Wrenger K, Marlon B, Baier J. Differences in arterial and venous TNF activity in vivo upon in vitro stimulation during sepsis. *Intensive Care Med* 1994; 20 (S1): A256.
13. Arya G, Garcia V. effects of in vivo hypoxia/reoxygenation on cytokine elaboration in septic animals. *Intensive Care Med* 1994; 20 (S1): A278.
14. The ARDS Networks. Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volume for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–8.
15. Dellinger RP, Levy MM, Carlet J et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
16. Еременко АА, Измаиленко ОВ, Проценко ДН, Ярошецкий АИ. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред. БР Гельфанда, ВЛ Кассиль. М.: Литтеппа, 2007.
17. Slotman GJ, Burchard KW, D'Arrezo A et al. Ketokonazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgically patients. *J Trauma* 1988; 28: 548–654.
18. The ARDS Networks Authors. Ketokonazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1995–2002.
19. The ARDS Networks Authors. Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 1–6.
20. Staubach KN, Schroder J, Zabel P. Pentoxifylline in severe sepsis: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Crit Care* 1998; 2 (S1): R017.
21. Bone RC, Fischer C, Clemmer T et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1987; 92: 1032–6.
22. Bertrand GR, Luce JL, Sprung CL. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1565–70.
23. Briegel J, Kellermann W, Forst et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Invest* 1994; 72: 782–7.
24. Jurney T, Cockrell J, Lindberg J et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987; 92: 292–5.
25. Span L, Hermus A, Bartelink A et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18: 93–6.
26. Annane D, Dellissant E, Sebille V et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 589–97.
27. McKee J, Finlay W. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983; i: 484.
28. Crousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351–62.
29. Meduri U, Headley A, Golden E et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolved acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1998; 280: 159–65.
30. Annane D, Sebille V, Bellissant E et al. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34: 22–30.
31. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671–84.
32. Meduri U, Golden E, Freire A et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 954–63.
33. Confalonieri M, Urbino R, Potena A et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: preliminary randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242–8.
34. Sprung C, Annane D, Keh D et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111–24.
35. The National Heart, Lung and Blood Institute ARDS clinical trial Network. Efficacy and safety corticosteroids to persistent ARDS. *NEJM* 2006; 354: 1671–84.
36. Suter P. Lung inflammation in ARDS – friend or foe? *N Engl J Med* 2006; 354: 1671–84.

37. Ware LB, Fang X, Matthay MA. Protein C and trombosmodulin in human acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Moll Physiol* 2003; 285: 1514–21.

38. Bernard G, Vincent JL, Laterre PF et al. The recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.

39. Liu K, Levitt J, Zhuo H et al. Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury.

40. Gianotti L, Braga M, Fortis Soldini L et al. A prospective, randomized clinical trial on per-

operative feeding with an arginin, omega-3 fatty acid-, an RNA –enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. *JPEN* 1999; 23: 314–20.

41. Beale RJ, Bryg DJ, Bibari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 2799–805.

42. Enders S, Ghorbani R, Kelley V et al. The effect of dietary supplementation of IL-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cell. *N Engl J Med* 1989; 320: 265–71.

43. Grimbale RF, Howell WM, O'Reilly G et al. The ability fish oil to suppress TNF- α production by peripheral blood mononuclear cell in healthy

men is associated with polymorphisms in genes with influence TNF- α production. *AJCN* 2002; 76: 454–9.

44. Aiko S, Yoshizumi Y, Tsuwano S et al. The effect of immediate enteral feeding with a formula containing high levels of ω -3 fatty acids in patients after surgery for esophageal cancer. *JPEN* 2005; 29: 141–7.

45. Bang HO, Dyerberg J, Hiove N et al. Composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69–73.

Полный список литературы
можно посмотреть на нашем сайте
в Интернете: www.consilium-medicum.com

Динамика тяжести состояния и органных дисфункций у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом, осложненным стресс-язвами с клинически значимым гастроинтестинальным кровотечением

Н.Б.Золотовская¹, И.Н.Лейдерман²

¹МУ ЦГБ, Ноябрьск; ²Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Резюме

В статье представлены результаты проспективного и ретроспективного исследования, включавшего 80 пациентов с острым некротизирующим панкреатитом (ОНП). Средний возраст пациентов составил 44,5±11,1 лет. Их поделили на 2 группы: 1-я – 40 пациентов с клинически значимым желудочно-кишечным кровотечением; 2-я – 40 без этого состояния. На 1, 3, 5, 7 и 10-й день кровотечения оценивали тяжесть состояния с помощью систем классификации болезней APACHE II and SOFA и исследовали органный дисфункцию.

Результаты исследования продемонстрируют более выраженные проявления тяжести недостаточности органа в 1-й группе на всех стадиях исследования.

Полученные результаты показывают возможность динамической оценки баллов по шкалам APACHE II и SOFA предсказывать возникновение геморрагических осложнений некротизирующего панкреатита.

Ключевые слова: острый некротизирующий панкреатит, органный дисфункция, стресс-язвы желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечное кровотечение, клинически значимое кровотечение.

Trends in the severity of the condition and organ dysfunctions in patients with acute necrotizing pancreatitis complicated by stress ulcers with clinically relevant gastrointestinal hemorrhage

N.B.Zolotovskaja¹, I.N.Leiderman²

¹Noyabrsc MO CTH; ²The Ural state medical academy, Ekaterinburg

Summary

The paper presents the results of a prospective and retrospective clinical study of 80 patients with acute necrotizing pancreatitis (ANP). Their mean age was 44,5±11,1 years. The patients were divided into 2 groups: 1) those with clinically important gastrointestinal bleeding (n=40); 2) those without this condition (n=40). The severity of disease was evaluated by APACHE II and SOFA disease classification systems and organ failure was studied on disease days 1, 3, 5, 7, and 10.

The study demonstrates that the manifestations of organ failure severity are more evident in Group 1 at all study stages.

The findings show that dynamic assessment of APACHE II and SOFA scores permits prediction of hemorrhagic complications of necrotizing pancreatitis.

Key words: acute necrotizing pancreatitis, organ failure, stress ulcer of gastrointestinal tract, gastrointestinal bleeding, clinically important gastrointestinal bleeding.

Введение

В связи с тяжестью патологии проблем остро́го деструктивного панкреатита посвящено огромное число публикаций и монографий [1–4], так как постоянно происходит переоценка патогенетических поло-

жений, принципов диагностики и лечения этого заболевания и его осложнений. Острый некротизирующий панкреатит (ОНП) часто приводит к развитию критического состояния, требующего замещения или поддержания функции жизнен-

но важных органов [5], осложняется развитием комплекса патологических синдромов (шок, острый респираторный дистресс-синдром, острая почечная недостаточность, недостаточность функции желудочно-кишечного тракта – ЖКТ и др.).

Органная дисфункция определена в качестве одной из главных детерминант смерти пациентов с тяжелым острым панкреатитом [6–8], госпитальная летальность ассоциирована с дыхательной, сердечно-сосудистой, кишечной дисфункцией [8]. Недостаточность функции ЖКТ при ОНП обусловлена тесными анатомическими и функциональными связями поджелудочной железы с органами брюшной полости [9], встречается при любом варианте течения ОНП, формирует характерный симптомокомплекс, который чаще проявляется динамической кишечной непроходимостью. В последние годы в контексте синдрома кишечной недостаточности также рассматривается синдром острого повреждения желудка [10] и как его проявление – острые эрозии и язвы (ОЭЯ) пищеварительного тракта, являющиеся полиэтиологическими заболеваниями со сложным патогенезом, которые сопровождают течение любого критического состояния [10–12]. Недостаточность функции ЖКТ участвует в развитии осложнений: слизистая оболочка кишечника является барьером, изолирующим патогенные микроорганизмы, находящиеся в его полости, от циркулирующей крови [13], при нарушении целостности защитного барьера бактерии и эндотоксины могут проникать из просвета кишечника в печеночный кровоток, а затем и в общий [14], что в настоящее время признается важной причиной сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности у больных в критическом состоянии [13–16]. Кроме того, кровотечение, развившееся из острых эрозий и язв ЖКТ, еще больше усугубляет панкреатогенный эндотоксикоз и гиповолемию, развивается «синдром взаимного отягощения» [9]. Однако систематизированные данные о частоте выявления и сроках возникновения кровотечений из ОЭЯ при остром деструктивном панкреатите (ОДП), наличии или отсутствии взаимосвязи между тяжестью течения ОДП и частотой выявления кровотечений из ОЭЯ у пациентов с ОДП отсутствуют.

Цель исследования – изучить и сравнить динамику тяжести состояния и органной дисфункции у пациентов с панкреонекрозом, осложненным синдромом острого повреждения желудка с кровотечением и без кровотечения.

Материалы и методы

За период исследования (2004–2008 гг.) в ПИТ ОАР МУ ЦГБ г. Ноябрьска были госпитализированы 154 пациента с ОНП или подозрением на деструкцию. Частота явных или клинически значимых

Распределение пациентов (относительное количество) по времени появления признаков кровотечения.

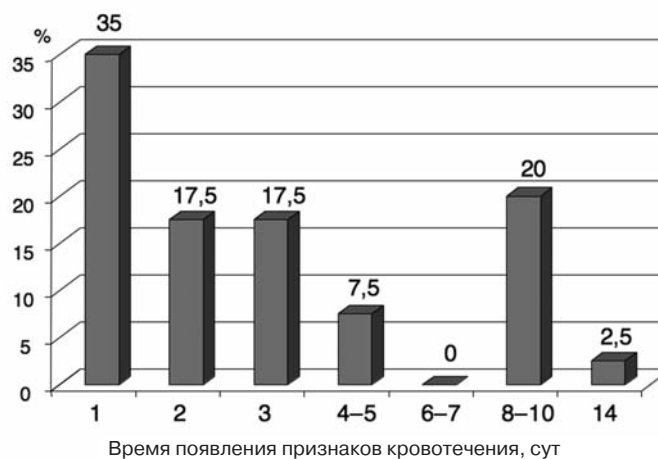


Таблица 1. Демографическая характеристика групп пациентов (М ± s)

Признак	Группа	
	1-я	2-я
Возраст, годы	44,6±12,7	44,4±9,5
Мужской пол	27 (67,5%)	24 (60%)
Женский пол	13 (32,5%)	16 (40%)

кровотечений, подтвержденных при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), среди всех пациентов с ОНП составила 27,9%. Из исследования были исключены 74 пациента: 11 человек – не выполнена ФГДС, 2 – возраст старше 75 лет, 7 – сумма баллов по шкале APACHE II при поступлении более 25 баллов, 3 – декомпенсация печеночно-клеточной недостаточности на фоне сопутствующего цирроза печени, 4 – исключена деструкция железы; 1 – накануне госпитализации постоянно принимал препараты ацетилсалициловой кислоты, 3 – развитие кровотечения при синдроме Меллори–Вейса, 43 человека с поздним обращением. Окончательная выборка состояла из 80 пациентов. На основании появления признаков СОПЖ, осложненного клинически значимым кровотечением, пациенты были разделены на две группы. Первую группу (n=40) составили пациенты без признаков кровотечения, 2-ю (n=40) – с диагностированным кровотечением.

Диагноз панкреонекроза и его осложнения верифицированы по данным клинической, лабораторной и инструментальной диагностики в соответствии с международной классификацией острого панкреатита. Тяжесть состояния оценивали по шкалам APACH II (W.Knaus, 1985), SOFA (J.Vincent, R.Moreno и соавт., 1996).

Органную дисфункцию определяли по критериям A.Baue и соавт. (2000 г.) [18].

Все пациенты получали внутривенно противоязвенные средства: Лосек в дозе 40 мг/сут или фамотидин по 20 мг каждые 12 ч для профилактики ЖКК. При назначении антисекреторных препаратов проводили рандомизацию методом конвертов.

Для статистического анализа данных использовали программу Atte-Stat 9.5.2 (автор И.П.Гайдышев). Параметрические количественные данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (s), непараметрические данные – в виде медианы (Me) и границ межквартильного интервала МКД (границы межквартильного диапазона – 25 и 75 центили). Сравнительный анализ проводился по критерию Уэлча или Манна–Уитни, сравнение качественных признаков – Симонов–Цай, после чего применяли либо критерий χ^2 (по порядковым признакам) или точный критерий Фишера (по качественным признакам).

Результаты и обсуждение

Обследованы 80 пациентов (51 мужчина, 29 женщин; соотношение мужчины/женщины 1,8:1) с острым некротизирующим панкреатитом (возраст 21–74 года, средний возраст 44,5±11,1 года, медиана возраста – 45 лет). Возраст мужчин – от 21 до 66 лет (средний возраст 43,4±10,2 года), возраст женщин – от 27 до 74 лет (средний возраст 46,4±12,5 года). Пик заболеваемости ОНП среди мужчин приходился на возрастной период от 40 до 49 лет (19/51 паци-

Таблица 2. Структура сопутствующей патологии в группах

	Группа			
	1-я		2-я	
	п	%	п	%
Заболевания сердца и сосудов	6	15	11	18,7
Заболевания легких	2	5	4	6,8
Заболевания печени, желчевыводящих путей	3	7,5	5	8,4
Заболевания ЖКТ	8	20	11	18,7
Заболевания почек	1	2,5	0	0
Сахарный диабет	6	15	11	18,7
Алкоголизм	14	35	17	28,7
Всего...	40	100	5	100

Таблица 3. Морфологическая характеристика ОНП

	Группа			
	1-я		2-я	
	п	%	п	%
Острые скопления жидкости	4	10	2	5
Панкреатический некроз	16	40	18	45
Острая ложная киста	4	10	1	2,5
Инфицированный некроз	7	17,5	12	30
Панкреатический абсцесс	9	22,5	7	17,5
Всего...	40	100	40	100

Таблица 4. Местные осложнения при ОНП

Осложнение	Группа			
	1-я		2-я	
	п	%	п	%
Ферментативный перитонит	15	37,5	18	45
Гнойный перитонит	6	15	11	27,5
Функционирующий свищ	3	7,5	3	7,5
Аррозивное кровотечение	2	5	0	0
Всего...	26	65	32	80

Таблица 5. Характеристика оперативных вмешательств

Вмешательство	Группа				
	1-я		2-я		p
	п	%	п	%	
Оперированы	19	47,5	30	75	0,011
Оперированы в 1-е сутки	10	25	20	50	0,038
Лапаротомные вмешательства	14	35	24	60	0,044
Лапароскопические операции	5	12,5	6	15	1
Этапные санации	3	7,5	7	17,5	0,31
Вмешательства на желчевыводящих путях	11	27,5	8	20	0,599

ентов, 37,3%), среди женщин – 40–49 лет (8/29 пациенток, 27,6%) и 50–59 лет (9/29 пациенток, 31%).

Длительность стационарного лечения составила от 11 до 150 дней [средняя длительность – $37,9 \pm 21,7$ (Me=32) дня]; длительность лечения в ПИТ – от 5 до 65 дней [средняя длительность 16 ± 10 (Me=12) дней].

Чаще всего кровотечение возникает в 1, 2 и на 3-и сутки (70% всех случаев кровотечений), а также на 8–10-е сутки (20% всех кровотечений) заболевания ОДП. Причем частота кровотечений в 1-е сутки за-

болевания составляет 35% случаев всех кровотечений (см. рисунок).

Случаи кровотечений, возникших после 14-х суток, не рассматривались, так как подобные наблюдения были единичными.

Между группами пациентов не было статистически значимых отличий по возрасту и полу. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $44,6 \pm 12,7$, во 2-й – $44,4 \pm 9,5$ года. В обеих группах преобладали мужчины (67,5 и 60% соответственно; табл. 1).

Лидирующей хронической патологией в обеих группах являлся ал-

коголизм. В 1-й группе хронический алкоголизм выявлен у 14 (35%) пациентов, во 2-й – у 17 больных (42,5% численности группы). В группе больных с кровотечениями частота выявления сопутствующей патологии была выше, но отдельные заболевания не были статистически значимо ассоциированы с риском развития явных или клинически значимых кровотечений при СОПЖ (табл. 2).

Наиболее частым местным морфологическим проявлением (в соответствии с классификацией Atlanta, 1992 г.) в двух группах являет-

ся панкреатический некроз: 40% – в 1-й и 45% – во 2-й группе. Наиболее частым местным осложнением являлся ферментативный перитонит: 37,5% – в 1-й и 45% – 2-й группе. Не было выявлено статистически значимой разницы между группами в структуре местных проявлений и осложнений панкреонекроза. В группе с кровотечениями чаще развивались местные осложнения, но разницы не была достоверной ($p=0,211$). В структуре местных осложнений также не выявлено статистически достоверных различий. Во 2-й группе чаще выявлялись признаки ПОН, но и данные различия не были статистически значимыми ($p=0,203$; табл. 3, 4).

Хирургические вмешательства (некрсеквестрэктомия в сочетании с «открытым» или «закрытым» методами дренирования брюшной полости, забрюшинного пространства, холецистэктомией, дренированием желчевыводящих путей) выполнялись у 49 (61,25%) пациентов. В группе больных без кровотечений операции, в том числе в 1-е сутки, выполнялись статистически достоверно реже ($p=0,011$). Также в 1-й группе достоверно реже ($p=0,044$) выполнялась лапаротомия (табл. 5).

В обеих группах общее состояние больных оценивалось как тяжелое, Ме значения балльной оценки общего состояния по шкале АРАСНЕ II исходно в 1-й группе составила 12 (МКД 10; 14), во 2-й – 17 (МКД 14; 21).

В 1-й группе значения по шкале АРАСНЕ II были достоверно меньше на всех этапах измерения (табл. 6).

Значения по шкале SOFA в 1-й группе были достоверно меньше, чем во 2-й исходно ($p=0,013$), на 3-и ($p=0,001$) и 5-е сутки ($p=0,011$) (табл. 7).

У всех пациентов выявлена органная дисфункция с поражением от 1 до 6 органов/систем. В 1-й группе вовлеченных систем было досто-

Таблица 6. Оценка тяжести по шкале АРАСНЕ II			
Сутки	Ме (МКД)		p
	1-я группа	2-я группа	
Исходно	12; (10; 14)	17 (14; 21)	<0,001
3-и	8 (6; 15)	15 (13; 17)	0,001
5-е	8 (5; 14)	13 (10; 16)	0,002
7-е	7 (4; 10)	11 (7; 15)	0,010
10-е	5 (3; 11)	8 (4; 16)	0,048

Таблица 7. Оценка тяжести по шкале SOFA			
Сутки	Ме (МКД)		p
	1-я группа	2-я группа	
Исходно	6 (5; 8)	9 (5; 11)	0,013
3-и	5 (3; 8)	9 (4; 10)	0,001
5-е	4 (2; 6)	7 (3; 10)	0,011
7-е	3 (2; 4)	4 (2; 8)	0,057
10-е	2 (1; 4)	3 (1; 6)	0,361

Таблица 8. Оценка количества систем, вовлеченных в структуру ПОН			
Сутки	Ме (МКД)		p
	1-я группа	2-я группа	
Исходно	3 (3; 4)	5 (5; 6)	<0,001
3-и	3 (2; 4)	5 (4; 6)	<0,001
5-е	3 (2; 4)	4 (3; 5)	<0,001
7-е	2 (1; 3)	4 (2; 4)	0,003
10-е	1 (1; 3)	2 (1; 3)	0,041

верно меньше на всех этапах измерения (табл. 8).

В обеих группах отмечалось уменьшение тяжести состояния пациентов к 10-м суткам заболевания, что не противоречит данным литературы о стадийности течения, наличии «светлого» промежутка, длящегося до 10–14-го дня заболевания [1, 4].

В группе больных с кровотечениями достоверно чаще были диагностированы дисфункция дыхательной системы (исходно – $p=0,043$ и на 3-и сутки – $p=0,04$) и коагулопатия (исходно – $p=0,002$ и на 3-и сутки – $p=0,003$); дисфункция сердечно-сосудистой системы (в день поступления – $p<0,001$); дисфункция

ЦНС (на 3-и сутки – $p=0,007$; табл. 9). Полученные нами результаты соотносятся с данными литературы: ОДН, коагулопатия, гипотензия являются факторами риска желудочно-кишечных кровотечений с наиболее высокими отношениями риска [19].

Выводы

Большая часть стресс-индуцированных кровотечений при панкреонекрозе возникает в первые трое суток заболевания.

Исходно и на всех этапах исследования тяжесть общего состояния и органной дисфункции пациентов с панкреонекрозом, осложненным

Таблица 9. Частота возникновения органных дисфункций у пациентов исследуемых групп								
Группа	Сутки	Дисфункция						
		дыхательной системы	сердечно-сосудистой системы	почечная	печеночная	ЦНС	коагуляция	метаболизм
Без кровотечений	1-е	13	8	12	21	6	28	37
	3-и	11	11	8	24	11	22	28
	5-е	17	8	6	14	15	19	13
	7-е	14	5	5	12	13	16	17
	10-е	16	4	5	17	11	11	23
С кровотечениями	1-е	23*	25*	17	19	8	37*	35
	3-и	21*	20	9	23	24*	35*	31
	5-е	21	11	3	22	23	28	19
	7-е	22	9	2	22	11	25	21
	10-е	21	11	4	18	13	13	24

*Достоверные различия между группами ($p<0,05$).

СОПЖ с кровотечением, была выше, чем у больных панкреатитом без стресс-индуцированных кровотечений.

В первые трое суток заболевания у больных с кровотечениями достоверно чаще, чем у пациентов без кровотечений, диагностировались дисфункция дыхательной, сердечно-сосудистой системы, энцефалопатия и коагуляционные нарушения.

Динамическая оценка состояния пациентов по шкалам APACHE II, SOFA, а также выявление дисфункции дыхательной, сердечно-сосудистой системы, энцефалопатии и коагуляционных нарушений играют важную роль в прогнозировании геморрагических осложнений СОПЖ при панкреонекрозе.

Литература

1. Косточенко АЛ, Филин ВЛ. Неотложная панкреатология. СПб.: Деан, 2000.
2. Руднов ВА, Зубарев АС. Интенсивная терапия некротизирующего панкреатита: анализ современного состояния проблемы. Рус. мед. журн. 2005; 13 (26).
3. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В. Острый панкреатит. М.: Медицина, 1983.
4. Яицкий НА, Седов В.М., Сопия Р.А. Острый панкреатит. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
5. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы. АП.Зильбер. Петрозаводск: изд-во ПГУ, 1995.
6. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. *Pancreatitology* 2001; 1: 237–41.
7. Isenmann R, Rau B, Beger HG. *Pancreas* 2001; 22: 274–8.
8. Zhu AJ, Shi JS, Sun XJ. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2570–3.
9. Михайлов А.П., Данилов А.М., Напалков А.Н., Шульгин В.Л. Острые язвы и эрозии пищевода и желудка. Учебное пособие. СПб, 2004; с. 66.
10. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. Методические рекомендации. М., 2004.
11. Gurman G, Samri M, Sarou B et al. The rate of gastrointestinal bleeding in a general ICU population: a retrospective study. *Intensive Care Med* 1990; 16: 44–9.
12. Ritz MA, Fraser R, Tam W, Dent J. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3044–52.
13. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST et al. The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 1988; 104: 917–23.
14. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987; 28: 96–107.
15. Cerra FB. Metabolic manifestations of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5: 119–32.
16. Deitch EA, Wintertrou J, Berg R. The gut is a portal of entry or bacteremia. *Ann Surg* 1987; 205: 681–90.
17. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis. Atlanta, Ga, September 11–13, 1992.
18. Гельфанд Б.Р., Руднов ВА, Проценко Д.Н. и др. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. Инф. в хир. 2004; 2: 2–17.
19. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups. *N Engl J Med* 1994; 330: 377–81.

Диагностика и лечение синдрома внутрибрюшной гипертензии у больных абдоминальным сепсисом

В.Ф.Зубрицкий¹, М.В.Забелин¹, А.Л.Левчук², К.А.Покровский³, А.В.Майоров¹

¹Кафедра хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ;

²Национальный медико-хирургический центр им. Н.Н.Пирогова;

³Городская клиническая больница №67 (главный врач – проф. А.С.Шкода)

Резюме

Представлены результаты измерения и динамики внутрибрюшного давления у 93 больных абдоминальным сепсисом. Установлено, что абдоминальный сепсис в 100% случаев осложняется повышением внутрибрюшного давления и развитием внутрибрюшной гипертензии, синдром внутрибрюшной гипертензии развивается в 48,39% случаев. Выявлена корреляционная зависимость между величиной внутрибрюшного давления и распространенностью воспалительного процесса брюшной полости и забрюшинного пространства ($p < 0,05$), а также между уровнем внутрибрюшного давления и степенью тяжести состояния по шкале APACHE II ($p < 0,05$). При этом длительное сохранение внутрибрюшной гипертензии у больных абдоминальным сепсисом способствует прогрессированию полиорганной недостаточности и требует выполнения лапаротомии, одной из задач которой является снижение внутрибрюшного давления.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, внутрибрюшная гипертензия.

The diagnosis and treatment of intra-abdominal hypertension in patients with abdominal sepsis

V.F.Zubritsky, M.V.Zabelin, A.L.Levchuk, K.A.Pokrovsky, A.V.Maurov

¹Department of Surgery, State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Defense of the Russian Federation; ²N.I. Pirogov National Medical Surgical Center;

³City Clinical Hospital Sixty-Seven (Head Physician is Prof. A.S. Shkoda)

Summary

The results of dynamics as well as measuring of intra-abdominal pressure of 93 patients suffering from abdominal sepsis are presented. It was observed that in 100% of cases abdominal sepsis is complicated by increase of intra-abdominal pressure and developing intra-abdominal hypertension; intra-abdominal hypertension syndrome develops in 48,39% of cases. Correlation dependence between the rate of intra-abdominal pressure and extent of inflammation of abdomen and retroperitoneal space ($p < 0,05$), as well as between the rate of intra-abdominal pressure and severity condition as per APACHE II scale ($p < 0,05$) were observed. At that, long-term hypertension of patients suffering from abdominal sepsis provides for progressive multiple organ failure and requires laparotomy; lowering intra-abdominal pressure is one of the objectives of laparotomy.

Key words: abdominal sepsis, intra-abdominal hypertension.

Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) – одно из проявлений органной дисфункции, обусловленное повышением внутрибрюшного давления (ВБД) [1–5].

Хотя этот синдром описан более 100 лет назад, остается предметом дискуссии точный уровень ВБД, который мог бы трактоваться как ВБГ [1, 5, 6]. К сожалению, контроль ВБД

не вошел в рутинную практику отделений реанимации и интенсивной терапии наряду с мониторингом состояния дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Между

тем известно, что недооценка клинической значимости ВБГ является обстоятельством, увеличивающим количество неблагоприятных исходов у больных в критическом состоянии [3, 5–7].

Цель исследования – изучить влияние ВБГ на течение и исход абдоминального сепсиса.

Материалы и методы

Основу исследования составили клинические материалы обследования и лечения 93 пациентов (56 мужчин, 60,22%; 37 женщин, 39,78%) с абдоминальным сепсисом, находившихся под нашим наблюдением в 2005–2010 гг. Возраст больных варьировал от 18 до 83 лет (средний возраст 45 ± 6 лет). Число больных трудоспособного возраста составило 83,87%. Сопутствующие заболевания имели 49 (52,69%) больных.

В исследование были включены случаи верифицированного во время операции разлитого гнойного перитонита, соответствующие диагностическим критериям сепсиса. Исключались случаи разлитого перитонита, если очаг внутрибрюшной инфекции был ликвидирован в ходе первой операции, и клиническая картина заболевания не соответствовала критериям диагностики сепсиса [8, 9].

Все пациенты подвергались стандартному клинико-лабораторному обследованию, включавшему общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, определение уровня прокальцитонина, С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6). Инструментальное обследование включало выполнение рентгенографии органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковой мониторинг органов живота, ФГДС, компьютерную томографию (КТ) брюшной полости.

Контроль за состоянием показателей центральной и микрогемодинамики осуществляли методом гидродинамической виверометрии крови с использованием программного обеспечения «Знак Стрельца» (НУМ.ехе). Используя этот метод, рассчитывали параметры центральной и микрогемодинамики, описание водных секторов, интегральное заключение о типе развития критического волемического нарушения

больного, а также производили расчет интегрального коэффициента прогнозирования шока (К).

Для объективной оценки прогноза и тяжести состояния больных использовали шкалу APACHE II. Степень органной дисфункции определяли по шкале SOFA.

Пациенты получали сопоставимый объем интенсивной терапии согласно отечественным рекомендациям по диагностике и лечению сепсиса [10].

Всем пациентам измеряли ВБД и абдоминальное перфузионное давление (АПД). ВБД оценивали согласно рекомендациям Всемирного общества по изучению внутрибрюшной гипертензии (WSACS) путем измерения давления в мочевом пузыре с помощью тонометра низких давлений «Тритон-01». При этом ВБД исследовали каждые 8 ч, если оно было ниже 15 мм рт. ст., и каждые 4 ч при ВБД более 15 мм рт. ст. АПД определяли как разницу между средним артериальным (АДср) и ВБД ($АПД = АДср - ВБД$). АДср определяли как сумму одного систолического АД (САД) и двух диастолических АД (ДАД), деленную на три: $[АДср = (ДАД + ДАД + САД)/3]$.

Для оценки степени ВБГ нами использовалась классификация D.Meldrum и соавт. (1997 г.), согласно которой 1-я степень соответствует 10–15 мм рт. ст., 2-я – 15–25 мм рт. ст., 3-я – 25–35 мм рт. ст., IV – более 35 мм рт. ст. [5, 6].

При поступлении у пациентов с абдоминальным сепсисом в 100% случаев отмечалось повышение ВБД. У 41,94% больных была выявлена 3-я степень ВБГ, у 34,4% – 2-я и у 11,83% больных – 1-я степень. Уровень ВБГ 4-й степени зарегистрирован у 11,83% больных. Снижение АПД менее 85 мм рт. ст. отмечено в 84,95% случаев, при этом уровень АПД менее 65 мм рт. ст. отмечен в 44,08% случаев.

Все больные оперированы. В зависимости от тактики завершения операции все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 49 (53,69%) пациентов, у которых лапаротомия закончилась ушиванием раны наглухо с традиционным дренированием, во 2-ю – 44 (47,31%) больных, которым лапаротомия завершалась вре-

менным закрытием брюшной раны или использовали метод лапаростомии.

Сравнительный анализ групп декомпрессивного и традиционного завершения оперативных вмешательств обнаружил их сопоставимость по полу, возрасту и степени тяжести состояния по интегральным шкалам.

Результаты

В результате исследования уровня ВБД у больных абдоминальным сепсисом установлено, что показатель ВБГ достоверно указывает на прогрессирование воспалительно-деструктивного процесса в брюшной полости, увеличивается по мере клинического ухудшения состояния больных, что подтверждалось наличием клинических признаков перитонита, пареза кишки и развившихся гнойно-септических осложнений, а также данными лабораторных тестов оценки тяжести состояния по шкале APACHE II (см. таблицу).

Установлена статистически значимая прямая положительная корреляционная связь между уровнем ВБГ и распространенностью воспалительного процесса брюшной полости и забрюшинного пространства ($p < 0,05$). Увеличение показателей ВБД совпадало с ухудшением тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II и было связано с прогрессированием воспалительного процесса в брюшной полости, забрюшинном пространстве и развитием признаков полиорганной недостаточности.

Во всех исследуемых группах пациентов в послеоперационном периоде нами проведен анализ результатов мониторингирования ВБД и АПД (рис. 1, 2).

В обеих группах сравнения в 1-е сутки после лапаротомии отмечены достоверное снижение ВБД и увеличение АПД, уменьшение легочной гипертензии и диастолической нагрузки, а также увеличение ударного объема сердца и АД.

В первые дни послеоперационного периода у пациентов 1-й группы отмечалась ВБГ 2-й степени с постепенным нарастанием уровня ВБД к 4–5-м суткам ($27,1 \pm 4,5$ мм рт. ст.), что

Зависимость между уровнем ВБД и тяжестью состояния пациентов с абдоминальным сепсисом в предоперационном периоде (n=93)

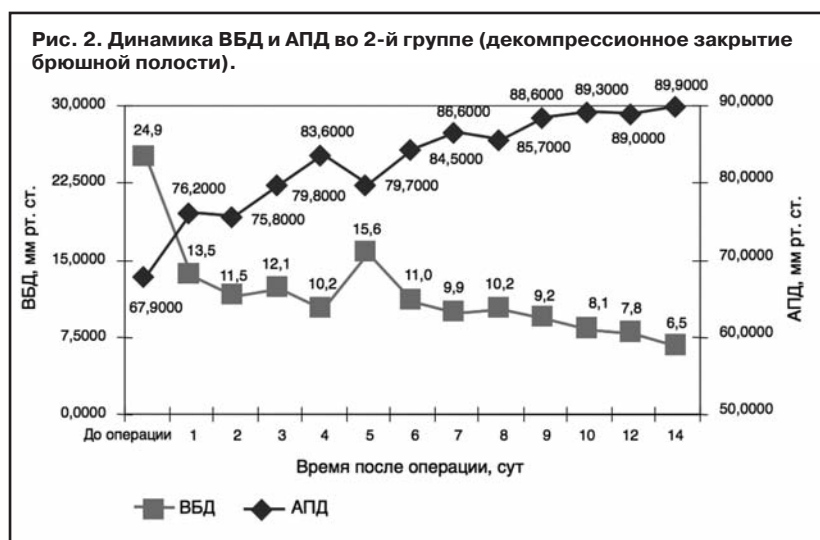
Градация сепсиса	Количество больных		ВБД, мм рт. ст.	APACHE II, баллы	Уровень лейкоцитов, $10^9/л$	ЛИИ, усл. ед.	ИЛ-6, пкг/мл
	абс.	%					
Сепсис (2 признака)	31	33,33	$12 \pm 0,4$	$12 \pm 2,3$	$12,5 \pm 2,4$	$3,4 \pm 1,2$	$10 \pm 1,1$
Сепсис (3 признака)	37	39,78	$21 \pm 1,8^*$	$16 \pm 1,7^*$	$14,9 \pm 1,4^*$	$6,3 \pm 1,4^*$	$25 \pm 1,3^*$
Тяжелый сепсис	16	17,2	$26 \pm 1,2^*$	$19 \pm 1,4^*$	$16,7 \pm 1,8^*$	$8,6 \pm 1,2^*$	$95 \pm 5,6^*$
Септический шок	9	9,68	$30 \pm 2,5^*$	$24 \pm 1,2^*$	$20,1 \pm 0,8^*$	$10,6 \pm 0,8^*$	$145 \pm 8,2^*$

*Достоверность различий ($p < 0,05$).

Рис. 1. Динамика ВБД и АД в 1-й группе больных.



Рис. 2. Динамика ВБД и АД во 2-й группе (декомпрессионное закрытие брюшной полости).



соответствовало ВБГ 3-й степени. При этом уровень АД оставался низким, достигая минимальных значений ($60,3 \pm 9,1$ мм рт. ст.) на 5-е сутки. Увеличение уровня ВБД характеризовалось клиническим ухудшением состояния больных и прогрессированием воспалительного процесса в брюшной полости. В 61,22% случаев это привело к развитию синдрома ВБГ, проявлявшегося полиорганной недостаточностью. На этом фоне отмечены достоверное падение АД и ударного объема сердца, увеличение легочной гипертензии и диастолической перегрузки, а также выраженное расширение периферических сосудов. У 38,76% больных была выполнена декомпрессионная релапаротомия с оставлением лапаростомы.

В дальнейшем на фоне проводимого лечения к 12–14-м суткам отмечались постепенный регресс ВБГ и улучшение показателей АД, центральной динамики и микрогемодинамики.

В группе декомпрессионного завершения операции в 1-е сутки отмечалось статистически достовер-

ное снижение ВБД до $13,5 \pm 6,1$ мм рт. ст. по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$). Наблюдалось увеличение АД до $76,2 \pm 8,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что характеризует восстановление микроциркуляции внутри живота у пациентов этой группы.

Увеличение ВБД во 2-й группе на 5-е сутки до $15,6 \pm 1,5$ мм рт. ст. было связано с окончательным закрытием лапаротомной раны. В дальнейшем послеоперационном периоде отмечены постепенное снижение уровня ВБД и улучшение показателей АД. К 10–12-м суткам после операции показатели ВБД и АД находились в пределах нормы, что клинически сопровождалось регрессом воспалительного процесса в брюшной полости, восстановлением перистальтики кишечника, улучшением параметров микрогемодинамики и центральной динамики.

Анализ взаимосвязи уровня ВБД и развития осложнений показал, что регистрация ВБГ 1–2-й степени в 34,88% случаев сопровождалась развитием дыхательной недостаточности, в 25,58% – сердечно-со-

судистой недостаточностью и в 23,26% – прогрессированием пареза кишечника.

При ВБГ 3-й степени в 64,1% случаев отмечалось развитие дыхательной недостаточности, в 43,18% – сердечно-сосудистая недостаточность, в 38,46% – острая почечная недостаточность, у 20,51% больных развивался геморрагический синдром, а в 51,28% случаев – признаки перитонита и прогрессирование пареза кишечника.

У больных с 4-й степенью ВБГ в 100% случаев осложнялась дыхательной недостаточностью, в 90,9% была отмечена сердечно-сосудистая недостаточность, в 45,45% – острая почечная недостаточность, в 36,36% случаев – энцефалопатия, у 27,27% больных отмечался геморрагический синдром с развитием тромбоэмболии легочных артерий в 18,18% случаев. В 63,63% случаев верифицированы разные гнойно-септические осложнения.

Общая летальность у больных с абдоминальным сепсисом составила 58,06%. В 1-й группе умерли 34 (66,39%) больных, во 2-й – 20 (45,45%). Таким образом, стойкое повышенное ВБД явилось неблагоприятным прогностическим признаком абдоминального сепсиса. При этом синдром ВБГ, характеризовавшийся стойким повышением ВБД и наличием признаков полиорганной недостаточности, развился у 45 (48,39%) пациентов с абдоминальным сепсисом и сопровождался в 84,44% случаев летальностью.

Выводы

Установлено, что абдоминальный сепсис в 100% случаев осложняется повышением ВБД и развитием ВБГ, синдром ВБГ развивается в 45,16% случаев.

Выявлена корреляционная зависимость между величиной ВБД и распространенностью воспалительного процесса брюшной полости и забрюшинного пространства ($p < 0,05$), а также между уровнем ВБД и степенью тяжести состояния по шкале APACHE II ($p < 0,05$). При этом длительное сохранение ВБГ у больных абдоминальным сепсисом способствует прогрессированию полиорганной недостаточности и требует выполнения лапаротомии, одной из задач которой является снижение ВБД.

Для своевременного прогнозирования развития синдрома ВБГ у больных абдоминальным сепсисом целесообразно измерение уровня ВБД и его мониторинг в динамике. Профилактика ВБГ заключается в сохранении лапаростомы после первой операции или ис-

пользовании разных вариантов временного закрытия лапаротомной раны.

Литература

1. Тельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Ярошецкий А.И. Синдром интраабдоминальной гипертензии. *Cons. Med.* 2005; 7 (1): 12–9.
2. Савельев С.А., Шестопалов С.С., Михайлова С.А. Динамика измерения внутрибрюшного давления у больных после операции на органах брюшной полости. *Пермск. мед. журн.* 2005; 22 (3): 89–93.
3. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Francoise R. The abdominal compartment syndrome. *Surge Clin North Amer* 1996; 76: 833–42.
4. Cheatham ML Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *New Horizons: Ski and Pi Act Acute Med* 1999; 7: 96–115.
5. Ivatury Rao R, Malbrain MLNG, Sugrae M. Abdominal compartment syndrome. *Landes Bioscience* 2006.
6. Malbrain MLNG. Abdominal pressure in the critically ill. *Curr. Opin. Crit Care* 2000; 6: 17–29.
7. Савельев В.С., Филимонов М.И., Ерюхин И.А. и др. Хирургическое лечение перитонита. *Инф. в хир.* 2007; 5 (2): 7–10.
8. 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.
9. Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP. Evolution of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101: 1652–62.
10. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. М., 2004.

Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных с сепсисом после операций на сердце и сосудах

М.Г.Плющ, Н.Н.Самсонова, М.В.Абрамян, З.В.Попок, Е.И.Назарова, О.С.Ступченко, М.Б.Ярустовский

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва

Резюме

Эндотоксин играет одну из ключевых ролей в патогенезе септического процесса. В последние годы при оценке концентрации эндотоксина стал использоваться анализ активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay – EAA), основанный на применении хемилюминесцентного метода. Цель исследования – оценить прогностическую значимость данных EAA и эффективность комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после кардиохирургических операций.

Материалы и методы. Обследованы 35 пациентов с инфекционно-септическими осложнениями после операций на сердце и сосудах. В комплекс интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений 21 больному были включены методики ЛПС-сорбции (по две процедуры). Динамику активности эндотоксина в крови проводили до начала, через 24 ч после 1-й процедуры и 24 ч после 2-й процедуры. Исследование активности эндотоксина EAA (Spectral Diagnostics Inc, Canada) проводили методом хемолюминесцентной люминесценции.

Результаты. Низкий уровень активности эндотоксина (по EAA-тесту) 0,31 (0,28–0,33) имели 8,6% пациентов (1-я группа); 28,5% (2-я группа) – умеренный 0,52 (0,45–0,59); у 62,9% больных (3-я группа) – высокий 0,79 (0,69–0,85). Уровень по EAA-тесту снижался на 18% после включения в комплекс интенсивной терапии пациентов ЛПС-адсорбции. Двухдневная выживаемость пациентов с низкой активностью эндотоксина составила 100%, среди пациентов 2-й и 3-й групп после проведения ЛПС-сорбции выживаемость составляла 80 и 27,3% соответственно.

Заключение. В работе показано высокое диагностическое и прогностическое значение современной тест-системы для определения активности эндотоксина (EAA), позволяющей на ранних сроках определить показания к проведению этиопатогенетической интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после кардиохирургических вмешательств и способствующей оценке ее эффективности.

Ключевые слова: анализ активности эндотоксина, ЛПС-сорбция, эффективность лечения.

Prognostic value of the indicator of endotoxin activity in patients with sepsis after operations on the heart and vessels

M.G.Plyushch, N.N.Samsonova, M.V.Abramyan, Z.V.Popok, E.I.Nazarova, O.S.Stupchenko, M.B.Yarustovsky

A.N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Summary

Endotoxin plays a key role in the pathogenesis of the septic process. Endotoxin activity assay (EAA) based on a chemiluminescence method has recently come into use to estimate the concentration of endotoxin.

Objective: to estimate the prognostic value of EAA data and to evaluate the efficiency of combination intensive therapy for sepsis in patients after cardiac surgery.

Subjects and methods. Thirty-five patients with infectious and septic complications due to operations on the heart and vessels were examined. In 21 patients, intensive therapy for the complications comprised LPS sorption procedures (two sessions for each patient). Changes in blood endotoxin activity were assayed before and 24 hours after session 1 and 24 hours after session 2. EAA (Spectral Diagnostics Inc, Canada) was carried out by chemiluminescence.

Results. EAA showed that endotoxin activity was low [0,31 (range 0,28–0,33)] in 8,6% in Group 1, moderate [0,52 (range 0,45–0,59)] in 28,5% in Group 2, and high [0,79 (range 0,69–0,85)] in 62,9% in Group 3. Its activity was decreased by 18% after incorporation of LPS sorption into combination intensive therapy. Twenty-eight-day survival was 100% in Group 1; after LPS sorption, it was 80 and 27,3% in Groups 2 and 3, respectively.

Conclusion. The study has demonstrated the high diagnostic and prognostic value of the current test system in determining the activity of endotoxin (EAA) that can early define indications for etiopathogenic intensive therapy for infectious and septic complications after cardiovascular interventions and contribute to the evaluation of its efficiency.

Key words: endotoxin activity assay, LPS sorption, efficiency of treatment.

Сепсис на протяжении многих лет остается сложной медицинской проблемой и является причиной высокой летальности, несмотря на достижения в разработке методов диагностики и совершенствование форм лечения [1, 2, 9, 12, 30]. По данным J.Hurley, более 50% септических состояний вызвано грамотрицательными бактериальными инфекциями, причем летальность этих больных в 2 раза выше, чем при грамположительных, в силу значительно более патогенного влияния эндотоксина на организм больного [14, 15].

Роль эндотоксина в патогенезе сепсиса общеизвестна [2, 13]. Вступая во взаимодействие с LPS-связывающим белком клеток, он активизирует выброс цитокинов и других биологически активных веществ. Это запускает каскад реакций системного воспалительного ответа, приводит к нарушению проницаемости мембран с развитием синдрома полиорганной недостаточности и нередко смерти пациента. Безусловно, в этой связи клиницистам требуется точная лабораторная диагностика для своевременного начала патогенетически обоснованной терапии.

Впервые эндотоксин был описан в конце XIX в. R.Pfeiffer и E.Centanni, которые отметили, что после гибели холерного вириона его токсическая субстанция вызывает реакцию, подобную живому микроорганизму. Этот «внутренний» токсин был назван «эндотоксином», который является постоянным структурным компонентом клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов, и высвобождение его происходит при разрушении клеточной оболочки микробной клетки. По структуре это липополисахарид, состоящий из длинной цепи жирной кислоты (липид А), соединенной с сахарной цепью, которая одинакова у всех грамотрицательных бактерий. К серповидной сахарной цепи прикреплена переменная углеводная цепочка (О-антиген). О-антиген уникален для каждой бактерии и определяет ее серотип [4].

Методы количественного определения уровней эндотоксина в плазме больных сепсисом известны более 40 лет [4, 11] и основаны на применении LAL-теста (*Limulus Amebocyte Lysate*). Идея использования LAL-теста принадлежит F.Bang [7], который в 1956 г. отметил, что грамотрицательная инфекция у крабов-меченосцев рода *Limulus polyphemus* приводит к внутрисосудистой коагуляции. В основе LAL-теста лежит реакция взаимодействия эндотоксина и лизата амёбо-

цитов крови краба рода *Limulus*. В ходе реакции эндотоксин вызывает помутнение лизата и образование геля. Концентрация эндотоксина измеряется в единицах эндотоксина на 1 мл (едЭ/мл). Контролем качества реакции является эндотоксин из *E. coli* штамма 055:B5.

Существуют несколько модификаций LAL-теста: качественный гел-тест, количественный гел-тест, кинетический турбидиметрический тест, кинетический хромогенный тест.

Основным предназначением LAL-теста является определение количества эндотоксинов в инъекционных препаратах для человека и животных, которое также применяется для валидации растворов и сырья, используемых в производстве фармакологических препаратов.

В плазме или цельной крови эндотоксин связывается со многими плазменными белками, что требует специальной пробоподготовки при выполнении теста, а также оказывает влияние на результаты анализа. Именно поэтому исследователями был продолжен поиск новых методов более быстрой и точной диагностики эндотоксемии [27–29].

В последние годы при оценке концентрации эндотоксина стал использоваться анализ активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay – ЕАА) [16–18, 22–27], предложенный компанией «Spectral Diagnostics Inc.» (Канада).

В экспериментальных исследованиях выявлено, что повышение уровня активности эндотоксина *in vitro* соответствует увеличению концентрации LPS в крови. Так, при значении ЕАА до 0,39 концентрация эндотоксина достаточно низкая и составляет около 100 пг/мл, а при увеличении ЕАА до 1,0 концентрация эндотоксина увеличивается до 8000 пг/мл [22].

Определение ЕАА способствует раннему выявлению пациентов с высоким риском развития тяжелого сепсиса и септического шока грамотрицательной этиологии, а также дает возможность оценить эффективность проводимой интенсивной терапии. Уровень эндотоксина менее 0,4 представляет низкий риск развития тяжелого сепсиса и чаще всего исключает наличие грамотрицательной инфекции. ЕАА в пределах 0,4–0,59 является средним и определяет повышенный риск развития тяжелого сепсиса. Уровень ЕАА, соответствующий 0,6 и более, является высоким и указывает на высокий риск развития тяжелого сепсиса и септического шока. Эти данные отражаются и в оценке тяжести состоя-

ния пациентов, основанной на интегральной шкале АРАСНЕ II. По данным исследования J.Marshall и соавт. [22], низкий уровень эндотоксина соответствовал летальности 11% и 13,3 балла по шкале АРАСНЕ II, тогда как при среднем и высоком ЕАА летальность составляла уже 13 и 17% соответственно и тяжесть состояния по АРАСНЕ II – 15,3 и 17,6 балла. Проведенное в 2007–2008 гг. D.Klein и соавт. проспективное исследование среди 53 пациентов с септическим шоком выявило летальность 16% при значении ЕАА менее 0,4 и 34% в интервале 0,4–0,59, тогда как при уровне активности эндотоксина более 0,6 летальность увеличивалась до 50% и более [17, 18].

В настоящее время в клинической практике принято комплексное лечение сепсиса, включающее гемодинамическую и респираторную поддержку, гормональную и иммунотропную терапию, профилактику тромбоэмболий, защиту желудочно-кишечного тракта, нутритивную поддержку, детоксикационную терапию, одной из форм которой является экстракорпоральная гемокоррекция, основанная на применении селективных сорбентов [3, 5, 6, 8, 19, 20, 30–33].

Лабораторные показатели эндотоксемии совместно с клинической картиной и данными других исследований используют в качестве критериев оценки тяжести сепсиса, прогноза заболевания и эффективности лечения. В настоящее время мало исследований, позволяющих оценить прогностическую значимость ЕАА-теста.

Целью исследования явилась оценка прогностической значимости показателя активности эндотоксина (ЕАА) и эффективности проведения комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового проспективного исследования нами были обследованы 35 пациентов с инфекционно-септическими осложнениями после операций на сердце и сосудах. Средний возраст обследуемых больных составил 54,4 (43,7–68,9) года.

Среди обследуемых 29 пациентов были оперированы по поводу клапанной патологии сердца, причем 11 из них осуществлена сочетанная операция по реваскуляризации миокарда; троим больным выполнены операции по изолированной коррекции коронарной патологии; двое больных оперированы по по-

воду гипертрофической кардиомиопатии с устранением обструкции выводного отдела левого желудочка и одному пациенту с дилатационной кардиомиопатией осуществлена ортотопическая трансплантация сердца.

У всех пациентов в послеоперационном периоде наблюдались инфекционно-септические осложнения с наличием синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности (недостаточности двух и более органов), положительными результатами бактериологических исследований, повышенным уровнем прокальцитонина (более 2 нг/мл), что указывает на избыточную микробную нагрузку. Ранний послеоперационный период у всех больных осложнился развитием синдрома низкого сердечного выброса (фракция выброса левого желудочка 15–28%), что требовало кардиотонической поддержки двумя или более симпатомиметическими препаратами, в ряде случаев применялась внутриаортальная баллонная контрапульсация. Наличие дыхательной недостаточности с ухудшением газового состава крови требовало проведения пролонгированной вентиляции легких.

Из всех пациентов 21 больному (13 мужчин, 8 женщин), средний возраст которого составил 55 (53,0–61,0) лет, в комплекс интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений были включены методики LPS-сорбции (по 2 процедуры). Пяти пациентам проводилась гемоперфузия с использованием Altec-LPS-adsorber (ALTECO Med. AB, Lund, Швеция), а 16 больным применялась сорбционная колонка Toraymuhin – PMX-F (Toray, Япония). Оба картриджа являются селективными в отношении сорбции эндотоксинов грамотрицательных бактерий: Altec-LPS-adsorber иммобилизован специальным пептидом HAE27, а Toraymuhin – PMX-F – полимиксином В, способными связывать и адсорбировать эндотоксин. Влияние процедур селективной сорбции на динамику активности эндотоксина в крови проводили до начала, через 24 ч после 1-й процедуры и через 24 ч после 2-й процедуры.

Все пациенты были старше 18 лет с диагностированным тяжелым сепсисом (SIRS + очаг инфекции + недостаточность двух и более органов), обусловленным грамотрицательной инфекцией. На момент включения в исследование у 100% пациентов уровень активности эндотоксина составлял 0,6 и более. Титр по LAL-тесту 0,72 МЕ/мл и более, а показатель прокальцитонина

превышал 2 нг/мл. В день начала процедуры антибактериальную терапию изменили, согласно микробиологическому статусу пациента.

Ряд больных не был включен в исследование из-за наличия несанированного очага хирургической инфекции или активно продолжающегося кровотечения. Кроме того, из исследования были исключены больные с терминальной сердечной недостаточностью (сердечный индекс менее 2,0 л/мин/м² и среднее артериальное давление менее 65 мм рт. ст.; при условии зависимости от высоких доз катехоламинов: адреналин более 0,2 мкг/кг/мин, норадреналин более 0,2 мкг/кг/мин, дофамин более 15 мкг/кг/мин, добутамин более 15 мкг/кг/мин), а также с тяжестью состояния по шкале APACHE II > 32 баллов.

Методика

В настоящем исследовании применяли методику оценки уровня эндотоксина в плазме крови при помощи диагностических наборов, выпускаемых компанией «Cambrex» (Biowhittaker, США): AL-тест, гел-тромб-тест. Гел-тромб-тест – оригинальный полуколичественный метод LAL-теста, не требующий применения специального оборудования. Лиофилизированный LAL-реактив растворяют в LAL-воде, а затем добавляют его в пробирки с серийным разведением исследуемого образца (например, в плазму крови, мочу). Далее пробирки помещают на водяную баню и инкубируют 60 мин при 37°C. Положительной считается реакция, при которой плотный гель на дне пробирки не разрушается при ее переворачивании на 180°, это означает, что концентрация эндотоксина в пробе больше или равна чувствительности LAL-реактива. Отрицательной реакцией теста считается отсутствие плотного геля или его разрушение при переворачивании, это означает, что концентрация эндотоксина в данной пробе немного или значительно ниже чувствительности LAL-реактива.

Исследование активности эндотоксина EAA («Spectral Diagnostix Inc.», Канада) проводилось методом хемилюминальной люминесценции, принцип которого заключается в том, что присутствующий в крови эндотоксин распознается и связывается антиэндотоксиновыми антителами (IgM), после чего доставляется к нейтрофилам через комплементные рецепторы. В присутствии зимозана нейтрофилы подвергаются респираторному взрыву, который сопровождается излучением света. Количество ис-

пускаемого света, определяемого на хемилюминометре пропорционально количеству эндотоксина. Чувствительность данного теста при диагностике грамотрицательной инфекции составляет 85,3%, чувствительность – 44,0%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6,0. Для описания и анализа данных применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, минимального и максимального значения.

Результаты

На основании лабораторной оценки эндотоксиновой нагрузки нами были определены группы исследования. Для оценки уровня эндотоксемии и в дальнейшем эффективности проводимого лечения лабораторный мониторинг включал специальные тесты: определение концентрации (LAL-тест) и активности эндотоксина EAA. В 1-ю группу вошли пациенты (8,6%), у которых EAA был низкий – 0,31 (0,28–0,33), во 2-ю группу были включены больные (28,5%) с умеренным уровнем – 0,52 (0,45–0,59), 3-ю группу составили пациенты (62,9%) с высоким показателем активности эндотоксина – 0,79 (0,69–0,85). Средние значения LAL-теста в 1-й и 2-й группах находились в пределах нормальных границ: соответственно 0,24 (0,18–0,36) едЭ/мл – в 1-й и 0,72 (0,36–0,72) едЭ/мл – во 2-й. В 3-й группе отмечались высокие концентрации эндотоксина – 0,72 (0,72–1,44) едЭ/мл (рис. 1).

В исследовании мы придерживались следующих лабораторных критериев включения в комплексную терапию инфекционно-септических осложнений сорбционных методов: уровень EAA более 0,6 и значения LAL-теста более 0,72 едЭ/мл (22, 32).

В ходе проведенного исследования у пациентов 1-й группы, несмотря на наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-септического процесса, были выявлены низкие уровни эндотоксиновой нагрузки в крови: EAA 0,31 (0,28–0,33) и значение LAL-теста – 0,24 (0,18–0,36) едЭ/мл. В связи с этим им проводилась стандартная консервативная терапия согласно рекомендациям кампании «Переживем сепсис» [10]. Половина пациентов 2-й группы (n=5), у которых активность эндотоксина составляла в среднем 0,45 (0,43–0,47) и значение LAL-теста 0,36 (0,36–0,36) едЭ/мл, также находились на стандартной консервативной терапии

Рис. 1. Мониторинг концентрации эндотоксина у кардиохирургических больных с инфекционно-септическими осложнениями.

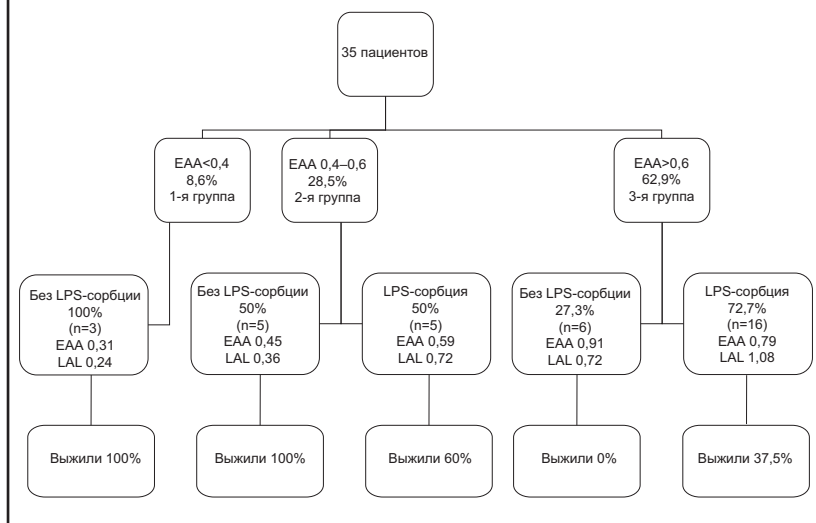
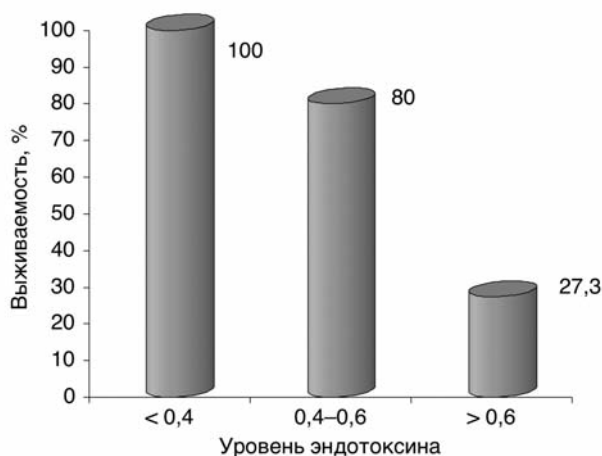


Рис. 2. Зависимость между уровнем EAA и 28-дневной выживаемостью пациентов.



Изменение концентрации эндотоксина у больных после проведения LPS-сорбции (n=21)

Показатель	До проведения LPS-сорбции	После проведения LPS-сорбции
EAA	0,72 (0,61–0,84)	0,59 (0,45–0,72)
LAL-тест, едЭ/мл	0,72 (0,72–1,44)	0,72 (0,36–1,44)

без экстракорпорального лечения.

При лечении других 5 пациентов 2-й группы использовали методы селективной LPS-сорбции, показаниями к которым являлись клиническое состояние больного и высокие уровни EAA – в среднем 0,59 (0,54–0,59) и LAL-теста 0,72 (0,72–1,08) едЭ/мл.

Среди пациентов 3-й группы селективная LPS-сорбция была включена в интенсивную терапию у 16 (72,7%) пациентов. Уровень EAA у этих больных составлял 0,79 (0,69–0,85), значение LAL-теста также было высоким – 1,08 (0,72–2,88) едЭ/мл.

Оценка степени тяжести пациентов из 2-й и 3-й групп, которым проводились процедуры селективной сорбции, по интегральной

шкале APACHE II соответствовала 27 (22,5–33) баллам, а степень органной недостаточности, связанной с сепсисом, по шкале SOFA – 14 (10–15) баллам.

Оставшимся 6 пациентам 3-й группы, несмотря на высокие значения показателей EAA и концентрации эндотоксина по LAL-тесту: 0,91 (0,63–1,07) и 0,72 (0,72–1,44) едЭ/мл соответственно, сорбционные процедуры не проводились из-за тяжести клинического состояния. Тяжесть клинического состояния (APACHE II более 30 баллов) оценивалась как терминальная (сердечный индекс менее 2,0 л/мин/м² и среднее артериальное давление менее 65 мм рт. ст. при условии зависимости от высоких

доз катехоламинов: адреналин более 0,2 мкг/кг/мин, норадреналин более 0,2 мкг/кг/мин, дофамин более 15 мкг/кг/мин, добутамин более 15 мкг/кг/мин), и эта когорта пациентов подходила под критерии исключения для подключения экстракорпорального лечения.

В итоге процедура LPS-сорбции не выполнялась 14 больным (7 мужчинам, 7 женщинам), средний возраст которых составил 53,3 (49,9–57,1) года. Среди них были пациенты, у которых уровень эндотоксина был менее 0,5 (n=8), а также больные с высоким уровнем эндотоксина, но находившиеся в терминальном состоянии.

Лабораторная оценка эндотоксической нагрузки позволяла нам определить показания для экстракорпоральной терапии, в частности LPS-сорбции.

В процессе проведения комплексной интенсивной терапии, включающей применение селективных сорбентов, отмечалось достоверное снижение активности и концентрации эндотоксина ($p < 0,05$) после двух сеансов селективной гемоперфузии: до проведения процедуры LPS-сорбции уровень EAA составлял 0,72 (0,61–0,84), через 24 ч после 1-й процедуры – 0,61 (0,46–0,91), через 24 ч после 2-й процедуры – 0,59 (0,45–0,72). Аналогичная динамика сопровождалась изменением показателя LAL-теста – 1,08 (0,72–2,88) едЭ/мл до начала сорбционной терапии и 0,72 (0,36–1,44) едЭ/мл после ее окончания; см. таблицу.

После завершения гемосорбции (после двух процедур) концентрация эндотоксина в крови пациентов была на 18% меньше, чем до начала LPS-сорбции. С положительной динамикой этого показателя коррелировало улучшение клинического состояния и других лабораторных параметров (снижение уровня прокальцитонина и количества лейкоцитов).

Все пациенты в группе с низкой активностью эндотоксина в крови (1-я группа) и пациенты 2-й группы со средним уровнем концентрации эндотоксина в крови 0,45 (0,43–0,47) были переведены из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в профильные отделения, и 28-дневная выживаемость у них составила 100%.

У больных 2-й группы с уровнем активности эндотоксина 0,59 (0,54–0,59), которым была проведена сорбционная терапия, летальность в ОРИТ составила 60%. Общая 28-дневная госпитальная выживаемость во 2-й группе соответствовала 80%.

У 16 пациентов 3-й группы, несмотря на применение в комплексе

лечения LPS-сорбции, отмечена высокая летальность в ОРИТ и показатель 28-дневной выживаемости составил 27,3% (рис. 2).

У остальных пациентов 3-й группы с септическими осложнениями, находившихся в отделении интенсивной терапии в терминальном состоянии, наблюдались высокие значения ЕАА 0,91 (0,63–1,07) и летальность в ОРИТ составила 100%.

Обсуждение

При диагностике и лечении инфекционно-септических осложнений в широком спектре лабораторно-диагностических анализов все большее внимание уделяется точной и своевременной оценке уровня эндотоксемии. На протяжении многих лет определение содержания бактериальных эндотоксинов проводилось на основании данных LAL-теста [21]. В настоящее время канадской компанией «Spectral Diagnostics» создана новая иммунодиагностическая система для хемилюминесцентного определения уровня активности эндотоксина (ЕАА), позволяющая быстро и объективно оценить изменения концентрации эндотоксина в крови пациента.

Разработанные для теста ЕАА интерпретации результатов указывают, что уровень активности эндотоксина, достигающий 0,6 и более, является значимым и свидетельствует о риске развития тяжелого сепсиса и септического шока. Полученные нами данные позволяют предположить, что уровень активности эндотоксина более 0,5 при наличии других клинических признаков инфекционного процесса является достоверным критерием в диагностике септических состояний и предрасполагает к более раннему введению в комплекс лечения больных селективной LPS-сорбции как метода, позволяющего воздействовать на этиологические механизмы развития и прогрессирования сепсиса.

Своевременное применение селективной гемоперфузии позволяет улучшить результаты комплексной интенсивной терапии сепсиса и полиорганной недостаточности. В процессе проведения селективной LPS-сорбции наблюдалась положительная динамика уровня ЕАА и LAL-теста, что, вероятно, обусловлено эффективным удалением эндотоксина из крови пациентов с инфекционно-септическими осложнениями в послеоперационном периоде. Аналогичные результаты достоверного снижения уровня ЕАА (с 0,69 до 0,43) после двух процедур селективной LPS-сорбции отмечены и в других исследованиях [24]. Снижение уровня активности эндо-

токсина на 33–80% также продемонстрировано в последнем Европейском многоцентровом исследовании EUPHAS. Одновременное снижение уровня прокальцитонина и количества лейкоцитов у наших пациентов, на наш взгляд, связано с эффективной элиминацией эндотоксина как основного этиологического фактора прогрессирования грамтрицательного инфекционного процесса.

J.Marshall и соавт. (2004 г.) при оценке прогностической значимости ЕАА показали, что летальность пациентов при уровнях эндотоксина менее 0,4 в отделении интенсивной терапии составляла 10%, а госпитальная летальность – 14%; при среднем уровне ЕАА 0,4–0,6 летальность в ОРИТ и госпитальная летальность составили 12 и 29% соответственно, а при высоких значениях ЕАА (более 0,6) показатели летальности в ОРИТ и госпитальной летальности соответствовали 155 и 30%. В исследовании D.Klein и соавт. (2009 г.) представлена зависимость летальности больных с инфекционно-септическими осложнениями от уровня активности эндотоксина: при низкой активности эндотоксина (менее 0,4) ее значение составило 16%, при активности эндотоксина 0,4–0,6 – 34%, при высоком уровне ЕАА (более 0,6) – 50%.

Снижение показателя выживаемости во 2-й и 3-й группах после перевода пациентов из ОРИТ в основном было связано с развитием осложнений неинфекционного генеза (нарушением ритма, кровотечением, прогрессированием сердечной недостаточности).

В результате исследования показано, что пациенты с инфекционно-септическими осложнениями после кардиохирургических вмешательств и низким уровнем эндотоксина в крови (до 0,5) имеют благоприятный прогноз. Больным, уровень активности эндотоксина в крови которых составляет 0,5 и более, необходима более ранняя целенаправленная интенсивная терапия с применением методов экстракорпоральной гемокоррекции, что положительно коррелирует с клиническим улучшением состояния и 28-дневной выживаемостью пациентов.

В работе показано высокое диагностическое и прогностическое значение современной тест-системы для определения активности эндотоксина (ЕАА), позволяющей на ранних сроках определить показания к проведению этиопатогенетической интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после кардиохирургических вмешательств и способствующей

оценке ее эффективности. Появление быстрого (30 мин) информативного экспресс-теста в комплексе лабораторной диагностики уровня эндотоксемии является значимым для диагностики и оценки результатов лечения.

Кроме того, применение ЕАА-теста позволяет объективно оценивать эффективность комплексной интенсивной терапии больных с тяжелым сепсисом после кардиохирургических операций.

Литература

1. Бокерия Л.А., Белобородова Н.В. Инфекция в кардиохирургии. М., 2007.
2. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. М.: Медицина, 2002.
3. Потцов В.Н., Сускова В.С., Воронина И.В. и др. Результаты применения липополисахаридной адсорбции в кардиохирургии с пролонгированным искусственным кровообращением. Бюл. НЦССХ им. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Прил. 2009; 10 (3): 125.
4. Ситников А.Г., Травина Л.А., Багирова В.Л. ЛАТ-тест. Современные подходы к определению тирогенности. М., 1997.
5. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В. и др. Первый опыт применения селективных сорбентов в комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций. Анестезиол. и реаниматол. 2008; 6: 49–55.
6. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В. и др. Эффективность применения селективной гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В при комплексном лечении инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных. Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2009; 6: 27–34.
7. Bang FB. A bacterial disease of *Limulus polyphemus*. Bull. John Hopkins Hosp 1956; 98 (5): 325–37.
8. Blomquist S, Gustafsson V, Manopolos T, Pierre L. Clinical experience with lipopolysaccharide adsorber in cardiac surgery. Critical Care 2007; 11 (Suppl. 4): P43.
9. Brun-Buisson C, Mesbaka P, Pinton P et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Int Care Med 2004; 30 (4): 580–8.
10. Dellinger P, Levy M, Carlet J et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008; 34: 17–60.
11. Douglas GW, Seller FK, Debrovner CH. The demonstration of endotoxin in the circulating blood of patients with septic abortion. Am J Obstet Gynecol 1963; 87: 780.
12. Engel Chr, Brunkhorst F, Bone H-G. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 2007; 33: 606–18.
13. Guadagni G, Cruz D, Shoji H, Ronco C. Toraymyxin and other endotoxin adsorption systems. Critical Care Neph 2009; 284: 1557–60.
14. Hurley J. Endotoxemia: Methods of Detection and Clinical Correlates. Clin Microbiol Rev 1995; 8 (2): 268–92.
15. Hurley J. Endotoxemia and gram-negative bacteremia as predictors of outcome in sepsis: CALL for DATA. J Endotoxin Res 2001; 7: 467.
16. Kjelgaard-Hansen M, Wijnberg B, Aalbek B et al. Endotoxin activity in whole blood measured by neutrophil chemiluminescence is applicable to canine whole blood. Com-

- parat Immunol Microbiol Infect Dis 2008; 31 (6): 477–85.
17. Klein D, Derzko A, Foster D et al. Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients. *Shock* 2007; 28: 524–9.
18. Klein D, Monti G, Bottiroli S et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock. *Crit Care Med* Dec 2009; Suppl. 37 (12): 462.
19. Kulabukhov V. The use of an endotoxin adsorption in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52 (7): 1024–5.
20. Kulabukhov V. Use of novel technique for adsorption of lipopolysaccharide in the combined treatment of patients with severe organ negative sepsis. *An International sepsis symposium, Paris, 2008; Abstr 78.*
21. Levin J, Bang FB. Clottable protein in *Limulus*: its localization and kinetics of coagulation by endotoxin. *Thromb Diath Haemorrh* 1968; 19: 186–97.
22. Marshall J, Foster D, Vincent J et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004; 190: 527–34.
23. Marshall J, Walker P, Foster D et al. Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence. *Critical Care* 2002; 6 (4): 342–8.
24. Monti G. PMX use for endotoxemic critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl. 2): 134.
25. Nadbary Z, Takats A, Offenmuller K, Bertok L. Plasma endotoxin level of healthy donors. *Acta Microbiol Immunol Hungarica* 2002; 49 (1): 151–7.
26. Romaschin A, Foster D, Walker P, Marshall J. Let the cells speak: neutrophils as biologic markers of the inflammatory response. *Sepsis* 1998; 2: 119–25.
27. Romaschin A, Harris D, Ribeiro M et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods* 1998; 212: 169–85.
28. Roth RI, Levin FC, Levin J. Optimization of detection of bacterial endotoxin in plasma with the *Limulus* test. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 153–61.
29. Tamura H, Tanaka S, Obayashi T et al. A new sensitive method for determining endotoxin in whole blood. *Clin Chim Acta* 1991; 200: 35–42.
30. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–53.
31. Yakovleva I, Gelfand B, Yaroustovsky M et al. The first experience of use of lipopolysaccharide adsorption in patients with severe sepsis. *Sepsis* 2007; Programme and Abstract Book: 64.
32. Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z et al. Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay. *Blood Purif* 2009; 14: 28 (3): 227–33.
33. Yaroustovsky MB, Gelfand B, Popok Z et al. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl. 2): 178.

Прогностическое значение критериев синдрома интраабдоминальной гипертензии в экстренной абдоминальной хирургии

Ш.В.Тимербулатов, В.М.Тимербулатов, Р.Б.Сагитов, Р.Н.Гареев, А.У.Султанбаев
Кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИПО
(зав. – чл.-кор. РАМН, проф. В.М.Тимербулатов) Башкирского государственного
медицинского университета Минздрава России, Уфа

Prognostic value of criteria for intra-abdominal hypertension at emergency abdominal surgery

Sh.V.Timerbulatov, V.M.Timerbulatov, R.B.Sagitov, R.N.Gareyev, A.U.Sultanbayev
Department of Surgery with Course of Endoscopy, Institute of Postgraduate Education (Head is Correspondent Member of the Russian Medical Academy Prof. V.M. Timerbulatov), Bashkir State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia, Ufa

В последние годы патологические состояния, обусловленные избыточным давлением в полостях, органах человека, интенсивно изучаются учеными разных специальностей, в особенности специалистами-реаниматологами, нейрохирургами, травматологами, абдоминальными хирургами.

В абдоминальной хирургии для больных в критическом состоянии, обусловленном воспалительными, опухолевыми заболеваниями, кишечной непроходимостью, травмами органов брюшной полости, разрабатываются методы диагностики, контроля внутрибрюшной гипертензии (ВБГ), мониторингирования внутрибрюшного давления (ВБД) и

лечебной тактики [1–7]. В настоящее время используются разные термины для определения патологических состояний, обусловленных избыточным ВБД, – «синдром интраабдоминальной гипертензии» (СИАГ), «абдоминальный компартмент-синдром» (АКС) [3–6]. Чаще всего под АКС понимают состояние, при котором на фоне ВБГ у больного констатируют полиорганную недостаточность [4, 7, 8]. Актуальность проблемы СИАГ и АКС обусловлена еще и тем, что летальность при этих патологических синдромах достигает 42–68%, а при АКС без проведения соответствующего лечения приближается к 100% [3, 5, 9].

Материалы и методы

В клинике хирургии с курсом эндоскопии ИПО БГМУ на базе трех реанимационных и двух хирургических отделений больницы скорой медицинской помощи г. Уфы обследованы 296 больных с тяжелой острой абдоминальной патологией с СИАГ и АКС. Причинами развития указанных патологических синдромов были острая обтурационная кишечная непроходимость (25%), осложнения гастродуоденальных язв (15,6%), травмы органов брюшной полости (13,2%), острые нарушения мезентериального кровообращения (12%), острая спаечная тонкокишечная

Таблица 1. Показатели кислотно-щелочного состояния венозной крови у больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью

заболевания	Параметры кислотно-щелочного состояния					
	pH	PaCO ₂	PaO ₂	HCO ₃	BE	O ₂ sat
Норма	7,33–7,43	46,0–58,0	37–42	24–28	-2,3±2,3	70–75
Компенсация	7,38±0,02	39,5±1,8	36,7±1,8	24,1±1,3	-1,2±1,0	69,2±1,0
Субкомпенсация	7,34±0,02; p ₁ >0,05	40,0±1,4; p ₁ >0,05	35,1±2,1; p ₁ >0,05	20,4±1,0; p ₁ <0,05	-5,9±0,9; p ₁ <0,01	70,1±1,3; p ₁ >0,05
Декомпенсация	7,32±0,02; p ₂ >0,05	37,8±2,2; p ₂ >0,05	35,2±1,6; p ₂ >0,05	20,5±0,7; p ₂ <0,05	-5,3±1,1; p ₂ <0,05	69,4±1,1; p ₂ >0,05

Таблица 2. Показатели летальности, ВБД и АПД у больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью

Стадия кишечной непроходимости	ВБД, мм рт. ст.	АПД, мм рт. ст.	Послеоперационная летальность	
Компенсация (n=43)	<10 (n=15)	90,1±2,3	–	1 (2,3%)
	11,5±0,37 (n=28)	81,6±2,4	1 (3,6%)	
Субкомпенсация (n=26)	20,9±0,43 (n=26)	60,5±1,7	4 (15,4%)	4 (15,4%); p ₁ <0,05
Декомпенсация (n=16)	31,8±0,88 (n=13)	46,2±2,1	4 (30,8%)	7 (43,8%); p ₂ <0,01
	>35 (n=3)	40,8±1,3	3 (100%)	

Примечание. n – число больных. p₁ и p₂ – по сравнению со стадией компенсации.

непроходимость (12,1%), перитонит (11,8%), другие заболевания (9,7%). В соответствии с классификацией М.Маллбрин, послеоперационные причины (кровотечения, ушивание послеоперационной раны с натяжением, перитонит, динамическая кишечная непроходимость, пневмоперитонеум при длительных лапароскопических операциях) имели место в 17,3% случаев, посттравматические (внутрибрюшные кровотечения и забрюшинные гематомы, отек внутренних органов вследствие закрытой травмы живота, пневмоперитонеум при разрыве полого органа, перелом костей таза) – в 13,2%, осложнения основных заболеваний (сепсис, перитонит, кишечная непроходимость, опухоли, забрюшинные флегмоны) – в 64,6%, предрасполагающие факторы (синдром системной воспалительной реакции, ацидоз, коагулопатии, гипотермия, массивные гемотрансфузии) – в 4,9% случаев.

За норму принимали значение ВБД ≤10 мм рт. ст., к СИАГ относили состояния с показателями ВБД >10 мм рт. ст. и ≤25 мм рт. ст., АКС – >26 мм рт. ст. Чаще всего ВБД измеряли в мочевом пузыре, при невозможности или при противопоказаниях (отсутствие заболевания, травмы мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, переломы костей таза) исследования проводили в желудке, а также при катетеризации бедренной вены в этом же сосуде. Наиболее простой и доступный метод исследования ВБД – его оценка по уровню давления в мочевом пузыре, метод для рутинных исследований, не требующий специальной, дорогостоящей аппаратуры, позволяющий осуществлять мониторинг ВБД в течение продолжительного времени. В простейшем его варианте требуются катетер Фолея, тройник,

прозрачная трубка и гидроманометр (по типу манометра Вальдмана). В нашей клинике используют манометр низких давлений «Тритон 2000», систему измерения внутрижелудочного давления фирмы «Spiegelberg» (Германия) и манометр для измерения внутриполостного давления собственной конструкции (патент РФ 81629).

Для изучения достоверности соответствия манометрии мочевого пузыря, желудка и ВБД нами у 36 больных во время лапароскопических операций (холецистэктомия – 12, ампутация и экстирпация матки – 5, цистэктомия – 12, грыжесечение по поводу паховых грыж – 7) проведено измерение давления в мочевом пузыре и желудке. Полученные показатели сравнивали с ВБД, создаваемым с помощью пневмоперитонеума. Давление при наложении пневмоперитонеума достоверно определяется до 1 мм рт. ст. инсуфлятором лапароскопиче-

ской стойки. При сравнении показателей ВБД, давления в мочевом пузыре и желудке, при рабочем режиме давления пневмоперитонеума на протяжении всего оперативного вмешательства (12–15 мм рт. ст.) и при кратковременных (чаще вынужденных) повышениях ВБД (до 20–25 мм рт. ст.) оказалось, что ВБД, возникающее в результате пневмоперитонеума, коррелирует с показателями давления как в мочевом пузыре, так и в желудке.

Результаты и обсуждение

Из 85 больных, поступивших в клинику с симптомами острой кишечной непроходимости, у 70 (82,3%) ВБД превышало 10 мм рт. ст., у 28 (32,9%) находилось на уровне 10–15 мм рт. ст. (1-я степень СИАГ), у 26 (30,6%) – 16–25 мм рт. ст. (2-я степень СИАГ). У 13 (15,3%) больных ВБД составляло 26–35 мм рт. ст. (3-я степень СИАГ) и у 3 (3,5%) – более 35 мм рт. ст. (4-я сте-

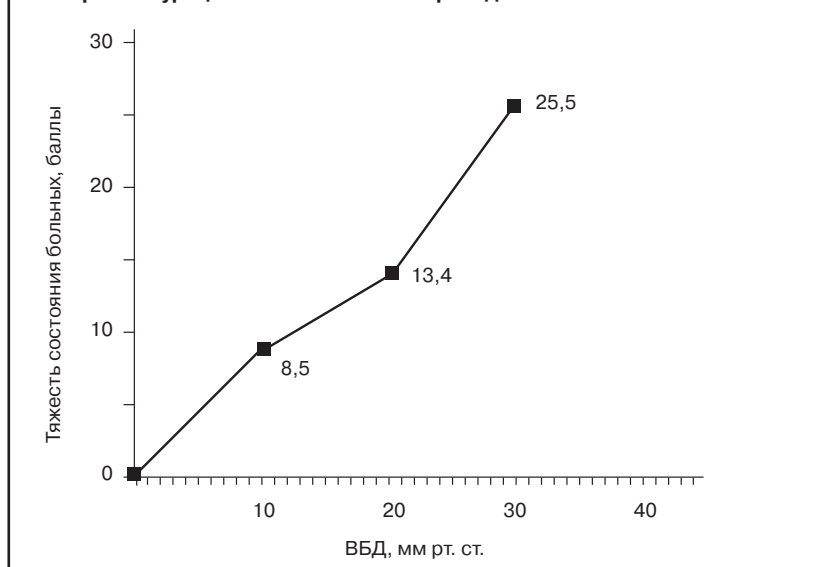
Рис. 1. Соотношение ВБД и тяжести состояния больных (шкала АРАСНЕ II) с острой обтурационной кишечной непроходимостью.

Рис. 2. Показатели ВБД и перфузионного давления при острой абдоминальной патологии (темная линия – больные с тяжелыми системными гемодинамическими нарушениями).

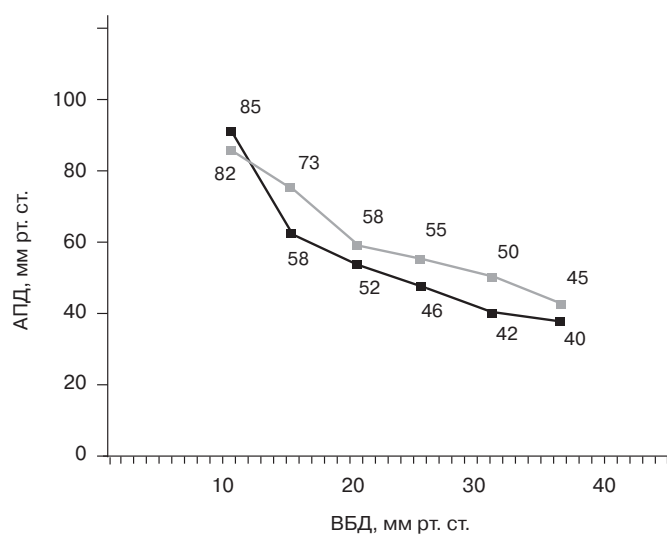
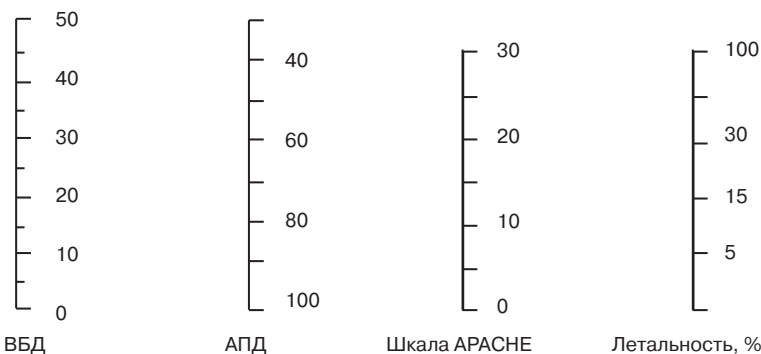


Рис. 3. Номограмма оценки тяжести СИАГ и прогнозирования его исхода.



пень). Следовательно, у 18,8% больных в момент поступления в клинику уровень ВБД соответствовал АКС. У 15 больных с клинической картиной острой кишечной непроходимости признаков СИАГ не выявлено, средний уровень ВБД у них составил $8,5 \pm 0,19$ мм рт. ст. Средние показатели ВБД 1-й степени СИАГ составили $13 \pm 0,26$ мм рт. ст., 2-й степени – $20,9 \pm 0,43$ мм рт. ст., 3-й степени – $30,6 \pm 0,74$ мм рт. ст. и 4-й степени – $37 \pm 0,58$ мм рт. ст.

В соответствии с тяжестью клинической картины и состояния больных при компенсированной стадии острой обтурационной кишечной непроходимости (43 человека, 50,6%) средний уровень ВБД при поступлении в клинику составил $11,5 \pm 0,37$ мм рт. ст., при субкомпенсированной стадии (26 человек,

30,6%) – $20,9 \pm 0,43$ мм рт. ст., при декомпенсированной стадии (16 человек, 18,8%) – $31,8 \pm 0,88$ мм рт. ст. У больных на стадиях суб- и декомпенсации выявлены признаки гемоконцентрации, лейкоцитоз, повышение уровня аминотрансфераз, изменение электролитного состава крови, повышение активности лактатдегидрогеназы, ацидоз в венозной крови (табл. 1).

Выявленные показатели pH крови оказались недостоверными критериями выраженности синдрома интраабдоминальной гипертензии ($p > 0,05$).

Оценка тяжести состояния больных проведена по шкале APACHE II. Их соотношение с показателями уровня ВБД представлено на рис. 1, где выделены 3 уровня значений шкалы тяжести, соответствующие

компенсированной, суб- и декомпенсированной стадиям заболевания.

Одновременно определяли показатели абдоминального перфузионного давления (разницу между средним артериальным давлением и ВБД; рис. 2). При декомпенсированной стадии заболевания у больных с гиповолемией стабильные показатели ВБД не всегда соответствовали оцениваемой степени тяжести состояния больных, поэтому более достоверными являются данные абдоминального перфузионного давления (АПФ).

При анализе летальности больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью также установлена ее достоверная зависимость от уровня ВБД и АПД (табл. 2).

Полученные данные могут быть представлены в виде следующей номограммы (рис. 3).

Таким образом, у больных с СИАГ показатели ВБД и АПД являются прогностическими критериями, что необходимо учитывать при определении объемов и вариантов интенсивной терапии, сроков выполнения оперативных вмешательств, направленных прежде всего на декомпрессию кишечника и брюшной полости.

Литература

1. Гаин Ю.М., Алексеев С.А., Богдан В.Г. Синдром абдоминальной компрессии в хирургии. Белорус. мед. журн. 2004; 3: 34–8.
2. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Ярошецкий А.И. Синдром интраабдоминальной гипертензии. Хирургия. 2005; 1: 20–5.
3. Роуцян Г.Г., Мищенко Д.Л., Шлапак И.П., Пагава А.З. Синдром абдоминальной компрессии: клинико-диагностические аспекты. Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О.Можжева. 2002; 3 (2): 67–73.
4. Malbrain MLNG. Abdominal pressure in the critically ill. Curr Opin Crit Care 2000; 6: 17–29.
5. Schein M. Schein's common sense emergency abdominal surgery, a small book for residents, thinking surgeons and even students. Berlin–Heidelberg–New-York, 2000.
6. Sugrue M, Hilman KM. Intra-abdominal hypertension and intensive care. In Yearbook of intensive care and emergency medicine. Ed. J.L.Vincent. Berlin: Springer-Verlag. 1998; p. 667–76.
7. Cheatbam ML. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. New Horiz 1999; 7: 96–115.
8. Sugrue M. Intra-abdominal pressure. Clin Int Care 1995; 6: 76–9.
9. Kirkpatrick AW, Brenneman FD, McLean RF et al. Is clinical examination an accurate indicator of raised, intra-abdominal pressure in critically injured patients? Can J Surg 2000; 43: 207–11.
10. Sugerman HJ, Bloomfield GL, Saggi BW. Multisystem organ failure secondary to increased intraabdominal pressure. Infection 1999; 27: 61–6.

Влияние интраабдоминальной гипертензии на выбор хирургической тактики при распространенном перитоните

Е.А.Багдасарова¹, В.В.Багдасаров¹, А.И.Чернооков¹, О.Г.Плутин³, О.В.Игнатенко²,
А.В.Тавадов³, Л.А.Гузоева¹

¹Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, ²Российский государственный медицинский университет, ³городская клиническая больница №7, Москва

Impact of intra-abdominal hypertension on the choice of surgical policy for generalized peritonitis

Е.А.Bagdasarova¹, V.V.Bagdasarov¹, A.I.Chernookov¹, O.G.Plugin³, O.V.Ignatenko²,
A.V.Tavadov³, L.A.Guzoyeva¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Russian State Medical University;
³City Clinical Hospital Seven, Moscow

Введение

В настоящее время тактика программированных релапаротомий или лапаростомии в лечении распространенного перитонита, особенно осложненного перитонеальным сепсисом, не вызывает сомнений среди большинства хирургов.

Эта уже осознанная многими клиницистами мысль заключается в том, что однократное хирургическое вмешательство, направленное на ликвидацию источника распространенного перитонита, – мероприятие необходимое, но недостаточное, так как деструктивный процесс распространяется на всю брюшину. Очевидно, что неоднократные отмывания брюшной полости при разлитом гнойном перитоните являются не только возможным и желательным, но и единственно необходимым действием [7].

При разлитом гнойном перитоните после устранения причины перитонита источником инфекции являются паретичный кишечник, инфицированная париетальная и висцеральная брюшина, ликвидировать которую при однократной санации и традиционном лечении не представляется возможным. Неэффективность однократной интраоперационной санации брюшной полости может быть обусловлена и неадекватностью устранения интестинального источника эндотоксикоза [1–2, 8, 23–25].

Опасность развития септического шока, персистирования или рецидива инфекции вынуждает нередко ограничивать радикальность первичной операции, применяя кон-

цепцию тактики «Damage control» – контроль повреждений и тактики «Source control» – контроль источника инфекции [4].

Этапное лечение разлитого перитонита – это дополнительная, далеко не безразличная травматизация продолжающегося воспаления брюшины, которая должна применяться в строгом соответствии данных объективной оценки тяжести состояния с прогнозом исхода [5, 6, 14, 15, 21].

Открытое ведение (лапаротомия), кроме контроля, обеспечивает декомпрессию брюшной полости при перитоните, вызванную отеком тканей вследствие воспаления брюшины, паралитической кишечной непроходимостью, инфузионной терапией, тем самым ликвидирует последствия интраабдоминальной гипертензии [4, 9, 10].

Лапаростомия с этапными санациями при правильном понимании преимуществ и недостатков в настоящее время стала едва ли не методом выбора при лечении тяжелых форм гнойного перитонита [4].

Одним из показаний к выбору программных реопераций является уровень внутрибрюшного давления (ВБД).

По данным D.Wittmann и соавт. [23], причиной перфораций тонкой кишки и развития тонкокишечных свищей при лапаростомии является отсутствие внешнего сопротивления внутрикишечному давлению. Авторы считают, что по этой причине лапаростомия значительно утратила свою значимость, а более популярным стала программированная релапаротомия.

Анализ научной литературы свидетельствует о незаслуженной недооценке фактора интраабдоминальной гипертензии при использовании различных технических решений временного закрытия лапаротомной раны при перитоните для выполнения программированных релапаротомий.

Распространенный гнойный перитонит практически всегда сопровождается повышением ВБД за счет динамической кишечной непроходимости, отека брюшины и органов, рефлекторного напряжения мышц брюшной стенки. Следовательно, различные технические решения и конструкции методов временного закрытия лапаротомной раны должны способствовать увеличению объема брюшной полости [10].

Авторы впервые установили, что развитие экспериментального перитонита сопровождается достоверным повышением ВБД.

За последние годы интерес к ВБД у тяжелых больных неуклонно растет. Уже доказано, что прогрессирование интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) значительно увеличивает летальность среди больных, находящихся в критическом состоянии [2, 3, 17, 18].

Цель исследования – коррекция интраабдоминальной гипертензии, основанная на декомпрессии брюшной полости.

Материалы и методы

Материалом настоящей работы являются результаты хирургического лечения 112 больных с перито-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование по оценке ВБД в зависимости от тактики хирургического лечения

Показатель	Ушивание лапаротомной раны (только кожи)	Ушивание лапаротомной раны по D.Wittmann	Лапаростома на спицах	Ушивание лапаротомной раны через все слои
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	традиционное лечение
Число больных	29	17	46	20
APACHE II, баллы	13,4±6,2	13,6±6,8	14±4,4	14,2±6,2

нитом, оперированных на кафедре госпитальной хирургии №2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова в период 2005–2009 гг. Возраст обследованных больных колебался от 18 до 81 года (31,5±15,2 года), при этом большую часть пациентов (n=91) составляли лица трудоспособного возраста (до 50 лет), преимущественно мужчины (n=72).

Всех больных разделили на 2 группы в зависимости от распространенности перитонита: местный – 26 (23,2%) и распространенный – 86 (76,8%).

Учитывая необходимость в наших наблюдениях использования при распространенном перитоните программированных saniрующих реопераций, мы применили различные варианты декомпрессии (табл. 1).

Первый вариант – ушивание лапаротомной раны только кожными швами – 29 (26,0%) больных. Второй вариант – ушивание лапаротомной раны по методу D.Wittmann – 17 (15,2%) больных (постепенное сближение краев лапаростомы, прикрытой с помощью синтетической проницаемой заплаты). Третий вариант – лапаростома на спицах Кишнера или на спицах от аппарата Илизарова – 46 (41,0%) больных. Контрольная группа – ушивание лапаротомной раны наглухо – 20 (17,9%) больных.

В соответствии с целью работы программа исследований включала определение следующих параметров:

- клинико-лабораторные показатели, необходимые для интегральной оценки по шкале APACHE II при поступлении в стационар, такие как возраст, наличие хронических заболеваний, уровень сознания, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений, температура тела, темп мочеотделения, кислотно-основное состояние и газы артериальной крови (PaO_2 , PaCO_2), электролиты в плазме крови, креатинин в плазме крови, общий билирубин, уровень гемоглобина и лейкоциты в крови, прокальцитонин;
- клинико-лабораторные показатели, необходимые для ежедневной оценки тяжести состояния по шкале органной дисфункции SOFA (уровень сознания), соотно-

шение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, АД, ЧСС, центральное венозное давление, потребность в вазопрессорах, билирубин, креатинин, тромбоциты;

- интраабдоминальное давление в послеоперационном периоде;
- связь между уровнем интраабдоминальной гипертензии и распространенностью воспалительного процесса брюшной полости;
- эффективность лаважа кишечника при динамической кишечной непроходимости; на операции устанавливали назоинтестинально в начальный отдел тощей кишки двухпросветный неприсасывающийся желудочно-кишечный зонд (двухпросветная неприсасывающаяся трубка ТММК) с отверстиями в дистальном отделе зонда; через внутренний канал, который не имеет боковых отверстий, вначале осуществляли аспирацию; после опорожнения тонкой кишки аспирацию отключали и начинали через тот же внутренний канал отмывание кишечника охлажденным физиологическим раствором (14–16°C) со скоростью 60 мл/мин в объеме до 1200 мл; при отсутствии эффекта отмывание повторяли до появления стула (2–3 раза). В соответствии с целью работы проведен следующий статистический анализ:

- сравнительный анализ динамики ВБД и тактики завершения операции;
- корреляционный анализ ВБД и тяжести состояния, оцененной по шкале SOFA;
- корреляционный анализ ВБД и летального исхода у больных с перитонитом.

Анализ прогностической значимости ВБД в динамике определяли при помощи линейной регрессии и корреляционного анализа с применением коэффициента Пирсона.

Достоверность различий исследуемых переменных между группами определяли с использованием дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрических величин – при помощи критерия χ^2 (для таблиц 2×2 – в точном решении Фишера).

Достоверность различий частот определялась при помощи критерия χ^2 (для таблиц 2×2 – в точном решении Фишера).

Анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS 16.0 и

программы Numbers '09 на персональном компьютере Apple MacBook.

В первые сутки от момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) фиксировали наихудшие показатели для комплексной оценки по шкалам Глазго, APACHE II и SOFA. Ежедневно проводили оценку тяжести состояния по шкалам APACHE II, Глазго, мангеймскому индексу перитонита (МИП) и SOFA.

Всем пациентам выполняли измерение ВБД до и после операции, а также ежедневно до 7-х суток после хирургического лечения.

Одновременно у больных определяли показатели абдоминального перфузионного давления (АПД), которое равняется разнице между средним АД (АДср.) и ВБД. При декомпенсированной стадии заболевания у больных с гиповолемией стабильные показатели ВБД не всегда соответствовали оцениваемой степени тяжести состояния больных, поэтому более достоверными являются данные АПД.

ВБД мониторировали каждые 3–6 ч непрямым методом через уретральный катетер мочевого пузыря по M.Cheatham и соавт. (1998 г.) путем измерения давления в мочевом пузыре с использованием закрытой системы фирмы «Unomedical» в купе с мочеприемником UnoMeter™ 500 FF фирмы «Unomedical» [12, 13].

В опорожненный мочевой пузырь вводили 25 мл теплого стерильного изотонического раствора хлорида натрия с помощью шприца без иглы. Затем устанавливали ноль на уровне лонного сочленения и по градуированной шкале на самой системе проводили измерение ВБД. На все исследование затрачивалось не более 3 мин.

По данным проведенных клинических исследований, индекс АПД является наиболее точным предиктором висцеральной перфузии и служит одним из параметров прекращения массивной инфузионной терапии у тяжелых больных [22–25]. АПД в норме составляет более 60 мм рт. ст. Доказано, что уровень АПД < 60 мм рт. ст. напрямую коррелирует с выживаемостью пациентов с ИАГ и синдромом интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) [11].

Таблица 2. ВБД у больных при поступлении в ОРИТ

ВБД, мм рт. ст.	Ушивание лапаротомной раны (только кожи)	Ушивание лапаротомной раны по D.Wittmann	Ушивание лапаротомной раны на спицах	Ушивание лапаротомной раны через все слои (традиционное лечение)
	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=17)	3-я группа (n=46)	4-я группа (n=20)
>12	25 (86,2%)	14 (82,4%)	44 (95,6%)	–
12–15	2 (6,9%)	3 (17,6%)	2 (4,3%)	7 (35%)
>15	2 (6,9%)	–	–	7 (35%)
>20	–	–	–	6 (30%)

Таблица 3. Характеристика взаимосвязи величины ИАГ, органной дисфункции и тяжести физического состояния у больных 1-й группы (n=26) перед первой операцией

ВБД, мм рт. ст.	Интегральные шкалы		
	APACHE II	SOFA	МИП
<12 (1-я степень ИАГ)	15 (57,6%) 8,8±1,8	1,8±0,6	12,2±4
>12 (2-я степень ИАГ)	9 (34,6%) 10,8±2,2	2,4±1,4	14,4±2
>20 (3-я степень ИАГ)	2 (7,7%) 19,2±2,1	3,8±2,2	20,2±2
>35 (4-я степень ИАГ)	–	–	–

Методика назоинтестинального лаважа при динамической кишечной непроходимости у больных с распространенным перитонитом

Основную группу составили 32 (37,2%) больных с распространенным перитонитом, которым на операции или в раннем послеоперационном периоде выполняли лаваж кишечника с помощью назоэнтерального двухпросветного зонда для разрешения динамической кишечной непроходимости (ДКН) и проведения ранней энтеральной нутритивной поддержки.

Контрольную группу составили 54 (62,8%) больных с распространенным перитонитом, которым ДКН в раннем послеоперационном периоде лечили традиционными способами.

В послеоперационном периоде кишечник становится основным источником перитонеального сепсиса, и мы применили назоинтестинальное отмывание при ДКН с целью декомпрессии и стимуляции кишечника.

В целях ликвидации ДКН и стимуляции кишечника при разлитом перитоните мы использовали модифицированную методику назоинтестинального лаважа при остром билиарном панкреатите (авт. свидетельство №20728733 от 10 февраля 1997 г.; А.В.Пугаев, В.Багдасаров).

Оценку эффективности отмывания кишечника изучали по клиническим данным (наличие или отсутствие вздутия живота, аускультация кишечника шумов, объем или отсутствие гастростаза, наличие жидкого стула, степень дилатации стенки кишки) и результатам неинвазивных инструментальных методов исследования УЗИ брюшной полости – наличие или отсутствие дилатации и пневматизации кишечника, определение моторики

кишечника и толщины стенки кишки, измерение ВБД в динамике.

Назоинтестинальный зонд у больных основной группы удерживали в кишке в среднем около 72–96 ч, а в контрольной группе – 6 сут. При отсутствии первоначального эффекта лаваж повторяли в том же объеме в течение 2–3 сут.

Результаты и обсуждение

Согласно протоколу исследования ВБД измеряли при поступлении в ОРИТ из операционной, а далее каждые 3–6 ч в течение 7 сут. Данные представлены в табл. 2.

Частота развития ИАГ в 1-й и 4-й группах при поступлении в ОРИТ составила 27,5 и 100% соответственно ($p=0,008$, различия достоверны). Также в 4-й группе больных было достоверно больше наблюдений с ВБД от 12 до 15 мм рт. ст. по сравнению с 1-й группой ($p>0,05$, различия достоверны). Во 2-й и 3-й группах больных ИАГ выявлено не было.

В 4-й группе больных ВБД было достоверно выше по сравнению с 1, 2 и 3-й группами. Достоверные различия были выявлены в 1, 2 и 4-е сутки наблюдения ($p=0,0391$; 0,0478 и 0,0497 соответственно). У больных 2, 3 и 4-й групп достоверных различий этого показателя не выявили.

Увеличение ВБД во 2 и 3-й группах больных на 4–5-е сутки было связано со вторым этапом оперативного лечения и окончательным закрытием раны.

При изучении взаимосвязи величины ИАГ, распространенности перитонита и тяжести физического состояния были получены следующие показатели (табл. 3).

При поступлении почти у всех больных (102 человека, 91%) отмечено повышение ВБД.

Результаты исследования больных с ИАГ показали, что уровень ВБД зависит от выраженности клиниче-

ской картины, распространенности перитонита и степени ДКН.

ИАГ 1-й степени не связана с развитием гнойно-воспалительных осложнений, а была обусловлена выраженностью локальных признаков перитонита и степенью разреза желудочно-кишечного тракта.

ИАГ 2-й степени достоверно демонстрировала нарастание степени эндотоксикоза, ДКН и прогрессирование перитонита.

Мониторинг и анализ данных ВБД у больных перитонитом свидетельствует, что ИАГ 3-й и 4-й степени достоверно развивается на фоне прогрессирующего послеоперационного перитонита и перитонеального сепсиса.

В результате исследования величины ВБД у больных с распространенным перитонитом, осложненным перитонеальным сепсисом, было установлено, что уровень ИАГ достоверно указывает на прогрессирование перитонита, увеличивается по мере клинического ухудшения состояния больных, что подтверждалось наличием клинических признаков перитонита, паралитической кишечной непроходимости и развившихся гнойно-септических осложнений, а также данными лабораторных тестов оценки тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA (табл. 4, см. рисунок).

Установлена статистически значимая достоверная корреляционная связь между ИАГ и распространенностью перитонита ($p<0,05$). Рост величины ВБД коррелировал с ухудшением тяжести состояния по интегральным шкалам тяжести состояния APACHE II, органной дисфункции SOFA и МИП. Это было обусловлено прогрессированием перитонита, развитием перитонеального сепсиса и признаков полиорганной недостаточности.

Таблица 4. Характеристика взаимосвязи величины ИАГ, органной дисфункции и тяжести физического состояния у больных 2-й группы (n=86) перед первой операцией

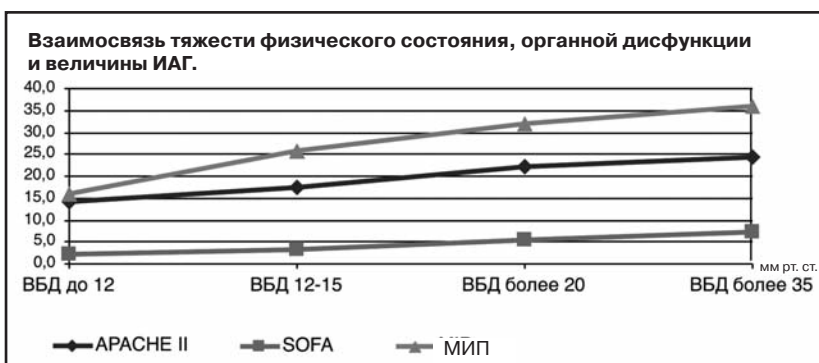
ВБД, мм рт. ст.	Интегральные шкалы		
	APACHE II	SOFA	МИП
<12 (1-я степень ИАГ)	14,2±2,0* 3 (3,5%)	2,2±0,2*	16±2
>12 мм (2-я степень ИАГ)	17,4±1,8* 3 (3,5%)	3,2±0,6*	26±2*
>20 мм (3-я степень ИАГ)	22,2±2,4* 39 (45,3%)	5,4±1,8*	32±4*
>35 (4-я степень ИАГ)	24,2±1,6 17 (19,8%)	7,2±0,8	36±4

*Достоверность различий между 1-й и 2-й группами (p<0,05).

Таблица 5. Зависимость между уровнем ВБД и тяжестью состояния больных распространенным перитонитом (n=86)

Клинический синдром	Число больных, n (%)		ВБД, мм рт. ст.	APACHE II, баллы	SOFA	Прокальцитонин, нг/мл
	абс.	%				
SIRS II	29	33,7	15±0,6	17,4±2,0	5,2±1,8	2
SIRS III	37	43,0	22±3,0*	19,4±1,7*	6,4±1,8	4,0
SIRS IV	12	14,0	26±2,0*	20,2±2,4*	6,4±2,2	>8
Септический шок	8	9,3	30±2,6*	24,2±1,6*	7,4±1,6	>10

*Достоверность различий (p<0,05).



В группе с местным перитонитом (1-я группа) ВБД составило 15,5±3,1 мм рт. ст. а в группе больных с распространенным перитонитом (2-я группа) – 20,8±6,4 мм рт. ст. После операции отмечено снижение величины ВБД на 4,8±2,4 мм рт.ст. в 1-й и на 7,4±1,6 мм рт. ст. во в 2-й группе.

В 1-й группе при поступлении ИАГ 1-й степени выявлена у 15 (57,6%) больных (12,8±2,1 мм рт. ст.); 2-й степени – у 9 (16,8±2,2 мм рт. ст.). Тяжесть физического состояния по шкале APACHE II при ИАГ 1-й степени составила 10,8±2,8 балла, при ИАГ 2-й степени – 12,8±4,2 балла. Тяжесть перитонита по МИП при ИАГ 1-й степени составила 12,2±4 балла, 2-й степени – 16,4±2 балла.

Во 2-й группе 2-я степень ИАГ установлена у 27 больных и составила 19,8±1,8 мм рт. ст., 3-я степень – у 39 пациентов – 28,2±2,4 мм рт. ст., 4-я степень – у 17 больных – 32,2±2,4 мм рт. ст. Тяжесть состояния перитонита по МИП при ИАГ 2-й степени составила 26±2 балла, 3-й степени – 32±4 балла, 4-й степени – более 36 баллов. Тяжесть физического состояния по шкале APACHE II при ИАГ 2-й степени составила 18,8±1,8 балла, 3-й степени –

20,2±2,4 мм рт. ст., 4-й степени – 24,2±1,2 мм рт. ст.

По нашим данным, из 86 больных с распространенным перитонитом (токсическая и декомпенсированная фаза – перитонеальный сепсис) ИАГ развилась у 74,1%.

При гладком течении послеоперационного периода в обеих группах отмечено снижение величины ВБД, что коррелировало с клиническими и лабораторными показателями, данными интегральных шкал APACHE II, SOFA и МИП.

У больных 1-й группы ВБД приходило к нормальным показателям на 3–4-е сутки, а во 2-й группе ИАГ сохранялась до 7–8 сут.

В 17 (19,8%) наблюдениях отмечено прогрессирование перитонита.

Причинами послеоперационного перитонита были: продолжающийся (персистирующий) перитонит у 9 больных, внутрибрюшные абсцессы – у 12, несостоятельность швов – у 8, эвентрация у 8 больных. Интраабдоминальные осложнения сопровождалось повышением уровня ВБД начиная с 3-х суток, достигая 30,4±1,2 мм рт. ст.

Быстрое нарастание уровня ВБД с признаками почечной, дыхательной и сердечно-сосудистой недо-

статочности у 17 больных привело к развитию СИАГ. Из них 12 (70,5%) больных умерли.

В результате исследования величины ВБД у больных с распространенным перитонитом, осложненным перитонеальным сепсисом было установлено, что уровень ИАГ достоверно указывает на прогрессирование перитонита, увеличивается по мере клинического ухудшения состояния больных, что подтверждалось наличием клинических признаков перитонита, ДКН и развившихся гнойно-септических осложнений, признаками системной воспалительной реакции, а также данными лабораторных тестов оценки тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA (табл. 5).

Увеличение показателей ВБД совпадало с ухудшением тяжести состояния пациентов по шкалам APACHE II, SOFA, что было связано с прогрессированием воспалительного процесса в брюшной полости и развитием признаков полиорганной недостаточности (см. табл. 5).

Прокальцитонин обладает широким концентрационным диапазоном (от <0,5 до <500 нг/мл). Это свойство обуславливает возможность увеличения концентрации прокальцитонина по мере прогрессирования инфекции и полиорганной недостаточности, что подтверждается корреляцией оценки тяжести состояния и выраженности полиорганной дисфункции, определенными с помощью интегральных систем-шкал APACHE II и SOFA, и концентрации прокальцитонина. Концентрации прокальцитонина, превышающие 10 нг/мл, наблюдали у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Таблица 6. Показатели ВБД и АПД у больных с распространенным перитонитом и ДКН

Стадия ДКН	ВБД, мм рт. ст.	АПД, мм рт. ст.	Послеоперационная летальность	
Компенсированная (n=23)	>10 (n=10)	92,2±2,2	–	–
	12,5±0,6 (n=13)	84,6±2,0	2 (7,7%)	
Субкомпенсированная (n=46)	20,9±0,43 (n=46)	60,2±1,4	14 (32,6%)	$p_1 < 0,05$
Декомпенсированная (n=17)	31,8±0,88 (n=10)	44,2±2,6	5 (50,0%)	10 (58,8%) $p_2 < 0,01$
	>35 (n=7)	40,2±1,8	5 (71,4 %)	

Примечание. p_1 и p_2 – по сравнению с компенсированной стадией.

Анализ источников литературы и результаты собственных наблюдений позволяют считать уровень прокальцитонина в плазме крови объективным маркером сепсиса, с помощью которого возможна дифференциальная диагностика системной воспалительной реакции, оценка тяжести состояния больного и мониторинг эффективности лечения.

Необходимо отметить, что тяжесть состояния больных варьировала в широких пределах и не всегда зависела от степени интраабдоминальной компрессии. Так, у 12 (14%) больных с ВБД 7 мм рт. ст. АРАСНЕ II составляло более 20 баллов, а АПД – менее 60 мм рт. ст. В основном такое соотношение имело место у больных старше 60 лет с тяжелой сопутствующей терапевтической патологией.

Наш опыт использования назоинтестинального лаважа в целях ликвидации ДКН при панкреонекрозе мы использовали при разлитом перитоните, осложненном ДКН.

Эффективность кишечного лаважа оценивали по количеству отделяемого по назоинтестинальному зонду и появлению стула.

У 32 (37,2%) больных с декомпрессией брюшной полости явления ДКН удалось разрешить через 96 ч. Объем потерь за этот интервал в среднем был 600 мл/сут. У 54 (62,8%) больных с глухим швом лапаротомной раны клинические признаки ДКН уменьшались через 120 ч и объем потерь по назоинтестинальному зонду за этот период времени в среднем достигал 1400 мл.

Методика использования назоинтестинального лаважа при параллельной назоинтестинальной декомпрессии с помощью двухпросветного неприсасывающегося зонда позволяет значительно быстрее устранить декомпенсированную ДКН.

Необходимо отметить, что раннее отмывание химуса позволяет не только восстановить в короткие сроки перистальтику кишечника, но и ликвидировать интестинальную интоксикацию и волевические нарушения, вызванные паралитической кишечной непроходимостью, предупредить бактериальную транслокацию, понизить риск

инфекционных осложнений и развития полиорганной недостаточности.

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

При анализе у больных с ДКН также установлена ее достоверная зависимость от уровня ВБД и АПД (табл. 6).

Таким образом, у больных с СИАГ показатели ВБД и АПД являются прогностическими критериями, что необходимо учитывать при определении объемов и вариантов интенсивной терапии, сроков выполнения оперативных вмешательств, направленных на декомпрессию кишечника и брюшной полости. Установлено, что повышение ВБД до 15 мм рт. ст. и выше является показанием к декомпрессии брюшной полости.

По имеющимся данным [10], декомпрессия тонкой кишки интестинальным зондом не оказывает на ВБД достаточного влияния и не предотвращает его повышения до критического уровня. Авторы считают, что для более эффективной коррекции ВБД целесообразно применять методы декомпрессивного закрытия брюшной полости.

В целях коррекции ИАГ при перитоните в послеоперационном периоде мы использовали 3 варианта декомпрессии брюшной полости.

Первый вариант – 29 (33,7%) больных (Н.Н.Каншин, 1999) – ушивание лапаротомной раны только кожными швами.

Этот вариант показан при субкомпенсированной ДКН (диаметр тонкой кишки до 5 см), тяжесть состояния по АРАСНЕ II 16–20 баллов и степень органной дисфункции по SOFA 4–5 баллов у больных с ИАГ 2–3-й степени.

Второй вариант – декомпрессивное закрытие лапаротомной раны по D.Wittmann – применен у 17 (19,8%) больных. Эта методика предусматривает постепенное сближение краев лапаротомной раны при лапаростомии с помощью проленовой сетки. Показаниями к этому ва-

рианту декомпрессии брюшной полости являются: планируемые этапные санации, ИАГ 3–4-й степени, АПД 60 мм рт. ст. и ниже, декомпенсированная степень ДКН (паралитической) – гастростаз 800,0–1200 мл, диаметр тонкой кишки 5 см и более, тяжесть состояния по АРАСНЕ II >20 баллов, 5–6 баллов по SOFA, 32 балла и более МИП.

Третий вариант – лапаростомия на спичах Кишнера или от аппарата Илизарова – мы применили у 46 (53,5%) больных. Показания к декомпрессии брюшной полости были такие же, как при втором варианте, а также присутствие анаэробной неклостридиальной инфекции.

Все три варианта значительно увеличивают объем брюшной полости и предотвращают повышение ВБД.

Использование декомпрессии брюшной полости в тактике этапных реопераций при распространенном перитоните обеспечивает значительное увеличение объема брюшной полости и снижение ВБД. Декомпрессия брюшной полости при программных санациях (реоперациях) была выполнена у 86 (76,8%) больных с ИАГ 2–4-й степени.

У 62 (67,4%) из них необходимость реопераций была обусловлена невозможностью полного устранения источника перитонита в ходе первичной операции. Еще у 20 больных эта необходимость была связана с картиной неклостридиального анаэробного перитонита.

Уровень ВБД после использования методики D.Wittmann и лапаростомии на спичах свидетельствовал о более выраженном эффекте декомпрессии брюшной полости по сравнению с больными, которым выполняли декомпрессию ушиванием лапаротомной раны только кожи.

Из 86 больных с распространенным перитонитом умерли 26 (30,2%).

Послеоперационный период выживших больных протекал быстрыми темпами разрешения ДКН и устойчивым снижением ВБД.

С целью профилактики развития СИАГ в стандарты исследования и лечения необходимо включать измерение ВБД.

Литература

1. Гельфанд БР. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на не стареющую проблему. Вестн. интенс. тер. 1997; 1: 73–9.
2. Гельфанд БР, Проценко ДН, Игнатенко ОВ, Ярошецкий АИ. Синдром интра-абдоминальной гипертензии (обзор литературы). Cons. Med. 2005; 7 (1).
3. Губайдуллин РР. Нарушения в системе транспорта кислорода и пути их коррекции у больных с внутрибрюшной гипертензией в периоперационном периоде. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.
4. Моше Шайн. Здравый смысл в неотложной абдоминальной хирургии. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР, 2003.
5. Савельев ВС, Гельфанд БР, Филимонов МИ и др. Хирургическое лечение перитонита В кн: Перитонит. М.: Литтерра, 2006.
6. Савельев ВС, Филимонов МИ, Подачин ПВ. Ошибки выбора тактики хирургического лечения распространенного перитонита. Ан. хир. 2008; 1.
7. Симонян КС. Перитонит. М., 1971.
8. Филимонов МИ. Состояние барьерной функции брюшины и желудочно-кишечного тракта при распространенном перитоните. Ан. хир. 1997; 5: 29–32.
9. Хрипун АИ. Профилактика и лечение паралитического илеуса в условиях распространенного перитонита (клинико-экспериментальное исследование). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
10. Чадаев АП, Хрипун АИ. Перитонит и внутрибрюшное давление. М., 2003; с. 147.
11. Deeren D, Dits H, Malbrain MLNG. Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in nontraumatic brain injury. Intensive Care Med 2005; 31: 1577–81.
12. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. J Trauma 1998; 49: 621–6.
13. Cheatham ML, Ivatury RR, Albrin ML, Sugrue M. Options and challenges for the future. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds) Abdominal Compartment Syndrome. Landes Bioscience, Georgetown, 2006; p. 295–300.
14. Koperna T, Schulz F. Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems. Arch Surg 1996; 131 (2): 180–6.
15. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. World J Surg 2000; 24 (1): 32–7.
16. Malbrain ML. Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. In: Vincent JL, (eds) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag, Heidelberg, 2002; p. 792–814.
17. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. Crit Care Med 2005; 33: 315–22.
18. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. Intensive Care Med 2004; 30: 822–9.
19. Ravishanker N, Hunter J. Measurement of intra-abdominal pressure in intensive care units in the United Kingdom: a national postal questionnaire study. Br J Anaesth 2005; 94: 763–6.
20. Schein M, Schein M. Schein's common sense emergency abdominal surgery: a small book for residents, thinking surgeons and even students. Berlin – Heidelberg – New York, 2000.
21. Schein M. Surgical management of intra-abdominal infections: in there any evidence? Langenbeck's Arch M Surg 2002; 387: 1–7.
22. Thivari A, Myint F, Hamilton G. Recognition and management of abdominal compartment syndrome in the United Kingdom. Intensive Care Med 2006; 32: 906–9.
23. Wittmann DH, Aprabamian C, Bergstein JM. Etappenlavage infections-introduction. World J Surg 1990; 14 (2): 1193–9.
24. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis [Review]. An Surg 1996; 224: 10–8.
25. Wittmann DH. Intraabdominal infections. Pathophysiology and treatment. 1991; p. 84.

Профилактика инфекционных осложнений огнестрельных переломов длинных костей

С.Н.Переходов, Л.К.Брижань, Д.В.Давыдов, А.А.Керимов, М.Г.Марченко
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ; Центр травматологии и ортопедии ФГУ Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко;
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Резюме

В клиничко-экспериментальном исследовании изучены способы коррекции местного кровотока в зоне огнестрельного перелома длинных костей конечности. Улучшение микроциркуляции в околораневой зоне способствует профилактике инфекционных осложнений огнестрельных переломов длинных костей.

Ключевые слова: огнестрельный перелом, микроциркуляция, инфекционные осложнения.

Prevention of infectious complications of gunshot long bone fractures

S.N.Perekhodov, L.K.Brizhan, D.V.Davydov, A.A.Kerimov, M.G.Marchenko
The medical management of the Defense Ministry; Chief Military Clinical Hospital
N.N.Burdenko; State Institute of Postgraduate Medical Defense Ministry, Moscow

Summary

The clinic-experimental research is about improvement of correction of microcirculation from gunshot fracture by long bone. This range limits is prevent of infections complications from gunshot fracture by long bone.

Key words: gunshot fracture, microcirculation, infections complications.

Предупреждение инфекционных осложнений огнестрельных переломов длинных костей остается крайне актуальной проблемой хирургии, травматологии и ортопедии [1–3]. Было проведено клиничко-экспериментальное исследование, в котором

изучали способы коррекции местного кровотока в зоне огнестрельного перелома длинных костей.

Экспериментальная часть работы выполнена на 224 кроликах породы Шиншилла, которым из пистолета Марголина произвели огнестрельный перелом бедренной ко-

сти вне зоны прохождения сосудисто-нервного пучка. С помощью точных количественных методик исследовали нарушения местного кровотока в паравульнарной области и способы его коррекции.

На первом этапе экспериментов были изучены нормальные показа-

тели местного кровотока в мышечной ткани тазовых конечностей, а также изменения кровотока в тканях вокруг огнестрельного перелома и характер отделяемого из раны через 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 и 120 ч после ранения.

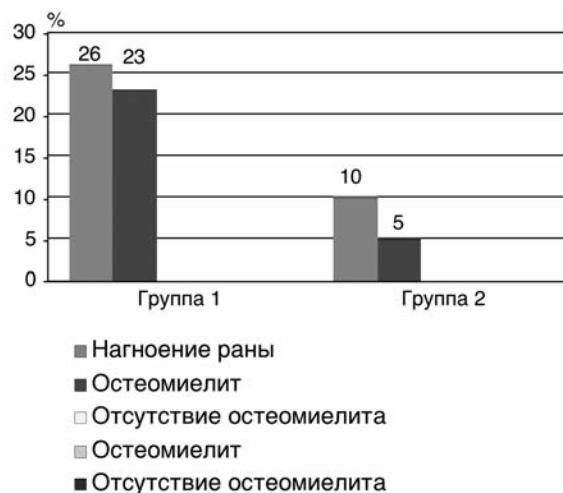
Второй этап состоял из серии исследований, направленных на изучение эффективности различных способов системной и регионарной коррекции местного кровотока в окружающих огнестрельный перелом тканях. Применяли иммобилизацию интрамедуллярно введенной спицей Киршнера, фасциотомию, введение папаверина и инфузионную терапию.

В результате выявлено, что в паравульнарных тканях при огнестрельном переломе кости тазовой конечности экспериментального животного в срок до 12 ч после ранения сохраняются зоны полного отсутствия кровотока (3–5 мм от раневого канала). Степень нарушения кровотока в тканях зависела от времени, прошедшего после ранения, и расстояния до раневого канала. Значимое разграничение тканей по уровню кровотока проявлялось только через 12 ч после ранения. Указанные методы коррекции кровотока в поврежденном сегменте в первые 12 ч после ранения приводили к повышению кровотока на $79 \pm 2,51\%$, тогда как после 12 ч – лишь на $12 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Комплексное использование методов коррекции кровотока позволило на $49 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$) снизить количество инфекционных осложнений в ранах в сроке до 5 сут.

Клинической частью исследования явилось изучение влияния способов коррекции местных постогнестрельных циркуляторных и неврологических расстройств на частоту и структуру инфекционных осложнений у 94 раненых с огнестрельными переломами длинных костей.

Группа 1 включала 41 раненого, которому основные мероприятия первой врачебной и квалифицированной хирургической помощи на этапах эвакуации оказаны в недостаточном объеме или с опозданием. Раненым группы 2 в первые 12 ч

Частота нагноений огнестрельной раны и остеомиелита длинных костей в группах.



после ранения проводили полноценную системную и регионарную коррекцию кровотока в поврежденном сегменте (фасциотомия, иммобилизация, проведение инфузионной и сосудорасширяющей терапии). Указанные мероприятия приводили к увеличению на $62 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$) показателей кровенаполнения магистральных сосудов конечности и скорости движения крови в них по сравнению с 1-й группой раненых. Комплексное использование применяемых методов коррекции кровотока позволило увеличить полученные результаты до $87 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$).

Ранняя (до 12 ч) комплексная системная и регионарная коррекция кровотока позволила в $78,4 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$) избежать критического его снижения и тем самым уменьшить образование вторичного некроза. В этом случае частота развития гнойных осложнений в области раны снизилась на $15,9 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$), а частота постогнестрельного остеомиелита длинных костей у раненых с сочетанными и множественными повреждениями – на $17,2 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$; см. рисунок).

Закономерно, что количество различных осложнений, возникающих в ходе лечения огнестрельных переломов длинных костей, объективно зависит от степени тяжести боевой травмы конечности, ви-

да ранящего снаряда, а также от объема, сроков, содержания и тактики хирургического лечения [1, 4, 5]. Раннее (до 12 ч) восстановление микроциркуляторных и иннервационных расстройств в сочетании с исчерпывающим первично-реконструктивным восстановительным хирургическим лечением позволяет на $38,2 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$) уменьшить количество инфекционных осложнений огнестрельных переломов длинных костей.

Литература

1. Иванов ПА. Оптимизация ортопедо-травматологической помощи раненым с огнестрельными переломами длинных трубчатых костей конечностей на этапах медицинской эвакуации в вооруженном конфликте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2002.
2. Шаповалов ВМ, Ерохов АН. Современные взгляды на специфику этапного лечения раненых в конечности. Материалы Всеармейской научной конференции «Актуальные вопросы военной травматологии и ортопедии», посвященной 105-летию кафедры и клиники военной травматологии и ортопедии. СПб, 2005; с. 20–2.
3. Morris T, Roller J. From the front lines: mobile healthcare cases study. XXXVI World Congress on Military Medicine (Scientific abstracts). Russia, St. Petersburg, 2005; p. 25.
4. Белевитин АБ. Проведение инфузионной терапии на этапе доврачебной медицинской помощи. Огнестрельная рана и раневая инфекция. Тез. докл. Л.: ВМедА, 1991; с. 26–7.
5. Шаповалов ВМ, Овденко АГ. Огнестрельный остеомиелит. СПб: МОПСР, 2000.

Эндовидеохирургическое лечение флегмон и абсцессов мягких тканей ягодичной области

А.В.Сажин¹, В.А.Юрищев², П.А.Попов¹

¹ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва

²МУЗ Новомосковская городская клиническая больница

Video-assisted endoscopic surgery for phlegmons and abscesses of gluteal soft tissues

A.V.Sazhin¹, V.A.Yurishchev², P.A.Popov¹

¹Russian State Medical University, Moscow;

²Novomoskovsk Town Clinical Hospital

Несмотря на значительные успехи современной медицины в XX в. и эффективную борьбу с возбудителями инфекций, лечение гнойных ран остается актуальной проблемой.

В начале 1970-х годов был предложен метод «бестампонового закрытого лечения нагноительных процессов с принудительной эвакуацией экссудата» [1, 2]. Принцип основан на выполнении небольшого разреза для первичной санации и постановке дренажей для последующего программного промывания полости, при котором происходит самостоятельный лизис и удаление некрозов из гнойной полости. Для более эффективной некрэктомии дополнительно к данному методу стали применять кюретаж гнойного очага [2]. Однако данные методы не нашли широкого распространения из-за возможного развития кровотечения и невозможности оценки качества выполняемой некрэктомии [3, 4].

В настоящее время эндовидеохирургия развивается бурными темпами, что позволяет расширить показания к применению ее в смежных областях, в том числе и в хирургии мягких тканей, – путем создания искусственной полости [5]. В гнойной же хирургии использование данной техники носит эпизодический характер и в основном применяется при абсцессах и флегмонах в забрюшинной клетчатке и брюшной полости [6–8]. В 2005 г. впервые опубликованы наблюдения 12 пациентов с постинъекционными абсцессами и флегмонами, которым выполнили эндовидеохирургическую санацию гнойного очага и некрэктомию с использованием эндохирургического и артроскопического оборудования [9].

В настоящей работе представлены результаты лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ягодичной области. Исследование выполнено в клинике общей хирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ МЗ РФ на базе городской клинической больницы №4 (Москва) и городской клинической больницы (Новомосковск) за период с 2004 г. по 2010 г.

Для исследования отобраны 145 больных. Критерием отбора являлось наличие у пациента гнойно-воспалительного заболевания (абсцесс, флегмона), располагающегося в мягких тканях (подкожная жировая клетчатка, мышцы, межмышечные пространства) ягодичной области без тенденции к обширному гнойному распространению с переходом на другие анатомические области. Из клинической работы были исключены пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации и с заболеваниями, удлиняющими течение раневого процесса.

Общее число больных составило 145, из них 59 (40,69%) мужчин, 86 (59,31%) женщин. Возраст больных колебался от 17 до 67 лет (средний возраст $36,42 \pm 14,23$ года). Пациентов старческого и пожилого возраста было 20 (7,25%) человек.

Все больные с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей ягодичной области были разделены на 3 группы в зависимости от метода хирургического лечения. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, заболеванию, тяжести состояния.

Основную группу (1-ю) составили 42 (28,96%) пациента, которым выполнили эндовидеохирургическую санацию гнойного очага. Остальные две группы были контрольными

ми с «традиционными» оперативными пособиями.

«Традиционное» оперативное пособие было следующее. По центру инфильтрата выполняли линейный разрез, некрэктомию. В зависимости от состояния окружающих тканей дифференцированно подходили к дальнейшему ведению больных. При минимальных или отсутствии воспалительных явлений в окружающих тканях выполняли ушивание раны на перфорированном дренаже – 2-я контрольная группа: 59 (40,69%) больных. Группу 3 составили пациенты с умеренным и выраженным воспалительным процессом в окружающих тканях, при этом послеоперационную рану вели открыто с последующим наложением первично-отсроченных швов после стихания воспалительных явлений, что в среднем происходило на $4,54 \pm 2,1$ дня после первой операции – 49 (28,96%) пациентов.

При выполнении эндовидеохирургических операций использовали стандартное эндовидеохирургическое оборудование, в 15 (10,34%) случаях для некрэктомии в основной группе применили артроскопический ротационный шейвер SHA-150 (Eleps) с набором 10 мм фрез.

Эндовидеохирургическая операция заключалась в следующем. В предоперационном периоде выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) с целью уточнения расположения гнойного очага и его топографо-анатомического расположения, выполняли маркировку гнойного очага на коже. При оперативном пособии больной располагался на операционном столе на животе или боку. По границе гнойной полости, помеченной на коже, выполняли небольшие надрезы в

Таблица 1. Сравнение групп больных по интраоперационным данным

Группа	Время выполнения оперативного пособия, мин	Объем гнойной полости, мл	Количество некрозов, г
Основная (группа 1)	47,58 (±20,32)	79,80 мл (±38,72)	21,19 (±10,87)
Контрольная (группа 2)	32,23* (±13,16)	58,50 (±35,32)	15,09* (±7,41)
Контрольная (группа 3)	58,14* (±19,38)	83,45* (±30,28)	25,78* (±12,14)

*Сравнение основной с контрольной группой при $p < 0,05$.

Таблица 2. Распределение интраоперационного времени по этапам оперативного пособия в группах

Группа	Доступ, разрез	Некрэктомия, санация полости	Закрытие раны, наложение швов на рану	Всего
1-я	3,33±1,42 мин (7%)	36,16±15,45 мин (76%)	8,09±3,45 мин (17%)	47,58±20,32 мин (100%)
2-я	4,51±1,82 мин (14%)	11,28±5,01 мин (35%)	16,44±6,71 мин (51%)	32,23±13,16 мин (100%)
3-я	12,79±4,26 мин (22%)	16,86±5,62 мин (29%)	28,49±10,07 мин (49%)	58,14±19,38 мин (100%)

верхнем и нижнем полюсе длиной 5 мм и устанавливали два троакара. Правильность установки первого троакара подтверждало обильное поступление гноя, который учитывали количественно. Налаживали промывную систему с установкой притока в верхней точке абсцесса, а в нижней точке осуществляли аспирацию. Гнойную полость активно промывали раствором антисептика до чистых вод, что приводило к отмыванию ее от детрита и свободных некрозов. За счет постоянного нагнетания раствора антисептика создавалась рабочая полость, в которую вводили эндовидеоскопическую камеру и выполняли осмотр, при этом отмечали наличие некрозов, секвестров, сгустков фибрина. Важно подчеркнуть, что визуальный контроль при некрэктомии является необходимым условием для эффективной и полной санации гнойной полости. Данное условие достигалось с помощью проточной системы и превышением притока над оттоком жидкости. После тщательной визуализации выбирали место на коже для постановки инструмента для некрэктомии, через отдельный разрез вводили рабочий инструмент и выполняли экономную некрэктомию. Рабочий инструмент, как правило, располагался под углом 60–90° к основной оси камеры для оптимального обзора. При выполнении некрэктомии старались не повреждать грануляционный слой, так как он являлся естественным барьером к распространению инфекции. В зависимости от полученной эндовидеоскопической картины применяли различные виды инструментов. При незначительном количестве некрозов в 11 (26,19%) случаях применяли только эндоножницы и гасперы. У 16 (38,10%) пациентов при визуализации множественных некрозов, при которых удаление их эндоножницами и гасперами представляло определенную сложность и длительность, полость обрабатывали

артроскопической или гинекологической кюреткой. В последующем, при совершенствовании технологии и наличии множественных некрозов в полости, стали применять атроскопический шейвер, позволяющий эффективно удалять нежизнеспособные ткани, что выполнено в 15 (35,71%) случаях.

Анализ результатов обработки гнойной полости шейвером или кюретками при множественных некрозах выявил, что использование шейвера позволило сократить время обработки полости в 1,3 раза. Так, среднее время, требующееся для обработки гнойной полости при применении кюреток, составило 17,56±8,7 мин, а при использовании шейвера – 13,34±5,1 мин ($p < 0,05$).

При выполнении некрэктомии гнойной полости есть возможность повреждения грануляционного слоя с развитием кровотечения, что было отмечено интраоперационно в основной группе в 6 (14,28%) случаях. Для его остановки в 4 (9,52%) случаях использовали электрокоагуляцию, и в 2 (4,76%) случаях гемостаз был достигнут с применением аппарата радиочастотной абляции «Serfas Energy Stryker Endoscopy». Интраоперационный гемостаз после коагуляции был полный и не требовал дополнительной медикаментозной коррекции, причем именно эндоскопический контроль позволил четко определить кровоточащий сосуд и выполнить ее коагуляцию.

После некрэктомии выполняли заключительный осмотр остаточной полости и осуществляли дренирование, при этом установку дренажей осуществляли через троакарные разрезы. Целью дренирования являлось обеспечение адекватного оттока отделяемого с помощью активной аспирации, промывание же полости способствовало очищению от оставшихся в небольшом количестве некротизированных тканей и детрита.

Для оценки интраоперационных данных фиксировали время, затраченное на оперативное пособие, объем выделившегося гноя и наличие некрозов. Так, объем выделившегося гноя при постановке троакаров в основной группе напрямую зависел от объема самой полости, поэтому при выполнении оперативного пособия всегда учитывали количество выделившегося гноя и затраченное время на операцию. В основной группе объем гнойного содержимого из полости в среднем составлял 79,80±38,72 мл, при этом время, затраченное на операцию, колебалось от 15 до 130 мин, в среднем 47,58±20,32 мин. В контрольных группах время, необходимое для выполнения операции, составило во 2-й группе 32,23±13,16 мин ($p < 0,05$), в 3-й – 58,14±19,38 мин ($p < 0,05$). Объем гнойной полости при этом во 2-й группе был 58,50±35,32 мл ($p < 0,05$), в 3-й – 83,45±30,28 мл ($p < 0,05$). Полученные при некрэктомии некротические ткани измеряли количественно. Так, в основной группе масса детрита составляла 21,19±10,87 г, во 2-й группе – 15,09±7,41 г ($p < 0,05$), а в 3-й – 25,78±12,14 г ($p < 0,05$). Обобщенные данные приведены в табл. 1.

Проведен анализ затраченного времени на разные этапы операции. Выявлено, что наибольшее количество времени при эндовидеохирургической операции тратилось на чередование некрэктомии с отмыванием остаточной полости от детрита (36,16±15,45 мин), во 2-й группе – для некрэктомии и наложения швов на рану (11,28±5,01 и 16,44±6,71 мин соответственно), а в 3-й – на ушивание раны (28,49±10,07 мин). Наглядно распределение интраоперационного времени по этапам оперативного пособия представлено в табл. 2.

За время наработки эндовидеохирургических операций выявлено, что наиболее оптимальным объемом является остаточная полость

объемом от 40 до 250 мл. При объеме полости меньше 40 мл создавались технические трудности для расположения эндоскопических инструментов и их взаимодействия. Технически сложно выполнить эффективную некрэктомию было в случаях с объемом гнойной полости более 250 мл, что давало удлинение времени оперативного пособия до 1,5 ч и более. Хотя выполнение данных пособий было возможно, что и подтверждалось наличием у 7 (16,67%) больных гнойной полости объемом более 200 мл.

У 4 (2,75%) больных возникли определенные технические отступления от разработанной эндовидеохирургической методики. В 2 (1,38%) случаях у больных отмечено наличие некроза кожи округлой формы размерами 6×6 см и 5×4 см, при этом площадь гнойного очага превышала размер некроза в несколько раз, что не позволило бы выполнить «традиционное» хирургическое пособие без широкого рассечения неизмененных тканей. Эндовидеохирургическое пособие в этом случае выполняли в обычном режиме с последующим экономным иссечением некроза кожи и наложением первичного шва на 4-е сутки после первой операции. В других 2 (1,38%) случаях интраоперационно были выявлены небольшие межмышечные затеки, недиагностированные при УЗИ, которые потребовали дополнительной санации и дренирования.

В 3 (7,14%) случаях потребовались этапные эндовидеохирургические санации гнойной полости. Показанием к данной манипуляции послужило сохранение гнойно-воспалительного процесса в остаточной полости в течение 2–3 дней в виде умеренной болезненности, гиперемии в послеоперационной зоне, прогрессирования общесистемных синдромов. При УЗИ была выявлена взвесь и неоднородное содержимое в остаточной полости. Данные пособия выполняли, как и при первичных операциях, под общей или проводниковой анестезией. Троакары в данных случаях устанавливали через послеоперационные раны. После тщательного осмотра полости выполняли отмывание, повторную санацию, эндовидеохирургическую некрэктомию и дренирование. В последующем проводили стандартное фракционное промывание полости растворами антисептика. Послеоперационный период протекал гладко, дополнительных оперативных пособий не потребовалось.

Оценку и сравнение групп пациентов в послеоперационном перио-

де осуществляли по клиническим, инструментальным и лабораторным данным. При сравнении групп выявлено, что наиболее быстро уменьшалась гипертермия и лейкоцитоз в основной и 3-й группе, во 2-й группе отмечено незначительное замедление нормализации показателей на протяжении 1–2 дней. Местные проявления заболевания начинали купироваться с первых суток послеоперационного периода, при этом отмечено уменьшение болезненности и локальной гиперемии, уменьшение и размягчение инфильтрата в послеоперационной зоне и последующее его полное рассасывание. При сравнении групп выявлено, что в 1-й группе инфильтрат разрешался более быстро, в среднем на $7,34 \pm 2,34$ дня, во 2-й группе – на протяжении $9,41 \pm 2,01$ дня ($p < 0,05$), в 3-й – инфильтрат купировался на $4,02 \pm 1,13$ сутки ($p < 0,05$) после первой операции (открытое ведение раны).

При наличии дренажно-промывной системы в течение первых 2 дней при промывании остаточной полости отмечено мутное отделяемое с примесью детрита, что требовало большего количества антисептика. Со 2 по 4 день отмечено постепенное осветление промывных вод и уменьшение количества отделяемого детрита. При сравнении групп выявлено, что наиболее быстрое и эффективное уменьшение количества некрозов происходило в 1-й группе ($7,76 \pm 1,04$ дня) по сравнению со 2-й группой ($10,23 \pm 1,67$ дня); $p < 0,05$. После уменьшения серозного отделяемого и полного отсутствия детрита в промывных водах выполняли удаление дренажа, что в 1-й группе было выполнено на $10,43 \pm 2,34$, а во 2-й – на $12,26 \pm 2,87$ дня ($p < 0,05$). На следующие сутки после удаления дренажа снимали швы с послеоперационной раны и пациента выписывали на дальнейшее амбулаторное долечивание. Важно подчеркнуть, что в 1-й группе швы были только для фиксации дренажей, поэтому удалялись вместе с дренажно-промывной системой. Длительность стационарного лечения составляла в 1-й группе $11,49 \pm 2,68$ дня, во 2-й группе – $14,72 \pm 4,06$ дня ($p < 0,05$), в 3-й – $16,51 \pm 4,34$ дня ($p < 0,05$). При выписке из стационара у 39 (92,85%) пациентов 1-й группы не требовалось дальнейшего амбулаторного долечивания, в контрольных группах – у 18 (33,33%) и 12 (24,49%) пациентов соответственно. Реабилитационный период в амбулаторных условиях основной группы составил $4,3 \pm 3,01$ сут, в контрольных – $7,87 \pm 3,54$ ($p < 0,05$) и $8,6 \pm 4,46$ сут

($p < 0,05$) соответственно. Таким образом, срок стационарного лечения в основной группе был минимален, и в большинстве случаев пациенты после выписки из стационара не нуждались в дальнейшем лечении.

Из 42 больных, оперированных с применением эндовидеохирургической техники, у 3 (7,14%) пациентов выполнено повторное эндовидеохирургическое оперативное пособие.

В 1 из 3 случаев при эндовидеохирургической визуализации выявлено присутствие в полости множества свободной взвеси, которая содержала детрит и некротические массы, что, по-видимому, было обусловлено недостаточной санацией полости в послеоперационном периоде. Выполнено отмывание, поверхностная некрэктомия и повторное эффективное дренирование. В другом случае был диагностирован несанированный гнойный затек, который потребовал проведение некрэктомии и санации (отнесен к осложнениям). Еще в 1 случае изначально при наличии множественных обширных некрозов планировали этапную некрэктомию, выполненную через сутки после первой операции. Таким образом, в 1 (2,38%) случае из 3 выполнена только санация полости, в 2 (4,76%) других потребовалась дополнительная эндовидеохирургическая некрэктомия.

У 22 (15,20%) пациентов из 145 оперированных больных выявлены различные осложнения в послеоперационном периоде. В раннем послеоперационном периоде у 2 (3,70%) пациентов 2-й группы и у 1 (2,04%) пациента 3-й группы было выявлено кровотечение. Данные осложнения были связаны с повреждением грануляционного слоя при иссечении некрозов с развитием активного кровотечения в раннем послеоперационном периоде. У 10 (6,90%) больных отмечено повторное постепенное прогрессирование гнойно-воспалительного процесса. При анализе осложнений выявлено, что наибольшее их количество отмечено во 2-й группе пациентов – 6 (11,11%), в 2 (4,76%) случаях – в основной группе и в 3 (6,12%) случаях – у пациентов 3-й группы. В основной группе прогрессирование гнойного процесса выявлено у 1 больного, страдающего наркоманией, при этом подтверждена специфичность гнойных процессов у данной категории больных в связи с формированием отсроченных некрозов за счет некротического воздействия ряда препаратов на синтез наркотических веществ. В другом случае отмечена недостаточно адекватная

Таблица 3. Распределение осложнений в раннем послеоперационном периоде в группах

Группа	Нагноение послеоперационной раны		Кровотечение из послеоперационной раны		Расхождение швов		Некроз краев раны		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (42 больных)	2	4,76	0	0	0	0	0	0	2	4,76
2-я (59 больных)	6	11,11	2	3,70	3	2,07	2	3,70	13	24,07
3-я (49 больных)	3	6,12	1	2,04	1	2,04	2	4,08	7	14,29
Итого...	10	6,90	3	2,07	4	2,76	4	2,76	22	15,17

Таблица 4. Отдаленные результаты контрольного наблюдения в группах

Группа	Клинические симптомы осложнений	2 мес	6 мес
1-я (32/25)*	Дискомфорт	2 (6,25%)	1 (4%)
	Болезненность	0	0
	Лигатурный свищ	0	0
	Гипертрофические рубцы	н/о	0
2-я (21/11)*	Дискомфорт	4 (26,67%)	2 (18,18%)
	Болезненность	2 (13,33%)	1 (9,09%)
	Лигатурный свищ	2 (3,08%)	1 (2,04%)
	Гипертрофические рубцы	н/о	3 (27,27%)
3-я (19/13)*	Дискомфорт	3 (16,67%)	3 (23,08%)
	Болезненность	1 (1,76%)	0 (0%)
	Лигатурный свищ	0	0
	Гипертрофические рубцы	н/о	2 (15,38%)
Итого...	Дискомфорт	9 (13,85%)	6 (12,24%)
	Болезненность	3 (4,62%)	1 (2,04%)
	Лигатурный свищ	2 (3,08%)	1 (2,04%)
	Гипертрофические рубцы	н/о	5 (10,20%)

Примечание. н/о – результат не оценивался, (/)* – число прослеженных пациентов через 2 мес/число прослеженных пациентов через 6 мес.

санация гнойной полости при первой операции, что потребовало повторную эндовидеохирургическую операцию.

У 2 (3,70%) пациентов 2-й группы и 2 (4,08%) 3-й группы выявлен некроз краев ушитой раны, что потребовало в 2 случаях повторной операции – иссечение некроза и открытое ведение раны с последующим наложением вторичных швов на 11-е и 8-е сутки послеоперационного периода. В других 2 случаях некроз был удален и раны повторно ушиты, при этом время стационарного лечения удлинилось до 15 дней.

В 4 (2,76%) случаях отмечено частичное прорезывание швов и расхождение краев раны – в 3-й и 2-й группах. В основной группе кровотечений, гнойных осложнений или краевых некрозов не выявлено ни в одном случае. Более наглядна структура ранних послеоперационных осложнений представлена в табл. 3.

В отдаленном периоде прослежены результаты лечения у 65 (31,72%) пациентов в течение 2 мес и 26 (17,93%) пациентов через 6 мес после операции.

При контрольном обследовании через 2 мес после операции у 9

(13,85%) пациентов отметили субъективный дискомфорт в области послеоперационного рубца, при этом данные жалобы не были значительными и не требовали медикаментозного лечения. Дискомфорт в области послеоперационной раны в виде жжения или зуда больные отмечали, как правило, при небольшой травматизации или после потертости послеоперационного рубца, поэтому чем более длинным был рубец, тем вероятность возникновения жалоб была больше. При анализе данных выявлено, что наименьшее количество жалоб было у больных, оперированных с применением эндовидеохирургической техники, что было выявлено в 2 (6,25%) случаях, во 2-й группе – в 4 (26,67%), в 3-й группе – в 3 (16,67%) случаях. При осмотре пациентов через 6 мес в основной группе только 1 (4,0%) пациент предъявлял жалобы на болезненность в области послеоперационного рубца, в контрольных – в 2 (18,18%) и 3 (23,08%) случаях соответственно.

Болезненность в области рубца выявлена в контрольных группах у 3 (4,62%) пациентов. Болезненность доставляла пациенту определенные неудобства, что влияло на качество

жизни и требовало эпизодического применения, которая. В 1 (9,09%) случае болезненность рубца сохранялась в течение более 6 мес, в 1 (1,54%) случае была связана с наличием свища в области операции (2-я группа).

В течение первых 2 мес в контрольных группах в 2 (3,08%) и 1 (2,04%) случаях через 4 мес после операции в отсроченном периоде выявлены лигатурные свищи в области послеоперационной раны, в основной группе данной патологии не выявлено.

В отдаленном послеоперационном периоде также оценивали эстетичность выполненной операции. Пренебрежение при выполнении разреза к направлению мышечных линий на коже приводит к образованию гипертрофических и уродующих рубцов. При этом чем длиннее разрез, тем большая вероятность образования патологического рубца. Состояние рубца оценивали после его полного формирования и реорганизации, т.е. на 5–6-м месяце после операции. У всех больных основной группы ни в одном случае не отмечено формирование патологических рубцов, они были минимальных размеров и

абсолютно незаметны, что нельзя сказать о послеоперационных рубцах в контрольных группах. У больных, оперированных по «традиционной» методике, в 5 (10,20%) случаях отмечено наличие патологических рубцов в ягодичной области, причем в 3 (6,12%) случаях потребовались повторные операции. Более наглядно отдаленные результаты представлены в табл. 4.

Выводы

Эндовидеохирургическое оперативное пособие при гнойно-воспалительных заболеваниях ягодичной области является вариантом выбора операции, при этом применение данной техники позволяет снизить количество осложнений в раннем послеоперационном периоде с 19,42 до 4,76% ($p < 0,05$), в более позднем периоде – с 33,3 до 6,28% ($p < 0,05$). С точки зрения косметического эффекта и качества жизни пациента в отдаленном периоде данное лечение является наиболее оптимальным.

Уникальностью эндовидеохирургического метода лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей является то, что выполнена не только санация гнойника, но и необходимая для гнойников некрэктомия. При этом важно отметить, что зрительный контроль позволяет выявить размеры гнойной полости, затеки, выполнить адекватную санацию, эффективно установить дренажи. Учитывая специфичность данного вида оперативного пособия, можно говорить о термине «эндовидеохирургическая некрэктомия абсцесса» [10], что является следующим шагом в развитии малоинвазивной гнойной хирургии мягких тканей.

Литература

1. Канишин Н.Н. Закрытое лечение нагноительных процессов методом активного промывного дренирования. *Хирургия*. 1980; 11: 18–22.
2. Канишин Н.Н. Принципы закрытого аспирационно-промывного лечения загрязненных и нагноившихся ран. *Хирургия*. 1989; 6: 112–5.

3. Курбангалеев С.М. Гнойная инфекция в хирургии. М.: Медицина, 1985.
4. Раны и раневая инфекция. Под ред. М.И.Кузина и Б.М.Косточенко. М.: Медицина, 1990.
5. Хирургия малых пространств. Под ред. В.Н.Егужева. М.: Медпрактика, 2002.
6. Castillo O, Vitagliano G, DTaz M et al. Lumbaroscopic drainage of retroperitoneal abscess. Case report. *Actas Urol Esp* 2006; 30 (7): 711–3.
7. Gaur DD, Gopichand M, Dubey M, Jhunjhunwala V. Mini-access for retroperitoneal laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002; 12 (5): 313–5.
8. Katara AN, Shab RS, Bhandarkar DS, Unadkat RJ. Retroperitoneoscopic drainage of a psoas abscess. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (9): 4–5.
9. Сажин В.П., Юрищев В.А., Авдоденко А.А., Сажин А.В. Видеохирургическое лечение постинфекционных абсцессов и флегмон. *Хирургия*. 2005; 2: 9–11.
10. Сажин В.П., Юрищев В.А., Авдоденко А.А. Современные технологии в лечении больных с хирургической инфекцией. В сб: Раны и раневая инфекция. Материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием «Инфекция в хирургии» (Ярославль, 14–15 мая 2007 г.). 2007; с. 147.

Выбор адекватной стартовой антибактериальной терапии у больных с вторичным перитонитом

Н.Н.Хачатрян, Б.Г.Муслимов, М.О.Чупалов, Т.А.Фесенко, А.А.Юанов, Р.Р.Нухов, Ю.И.Рамазанова

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

Choice of adequate initial antibiotic therapy for patients with secondary peritonitis

N.N.Khachatryan, B.G.Muslimov, M.O.Chupalov, T.A.Fesenko, A.A.Yuanov, R.R.Nukhov, Yu.I.Ramazanova

Department of Surgical Diseases and Clinical Angiology (Head is Prof. M.D.Dibirov), Moscow State University of Medicine and Dentistry

Введение

Лечение больных с перитонитом остается одной из актуальных проблем современной хирургии в связи с высоким уровнем летальности (14–42%) и большим количеством послеоперационных осложнений [1, 2, 4, 14]. Кроме того, затраты на лечение больного с интраабдоминальной инфекцией в развитых странах Европы составляют до 15 548 евро, в США – 7678–15 253 дол. на одного больного.

Вторичный перитонит представляет собой наиболее часто встречающуюся этиологическую катего-

рию, объединяющую все формы воспаления брюшины: вследствие перфорации и деструкции органов брюшной полости, послеоперационный и посттравматический перитонит.

Выделение двух основных форм вторичного перитонита – местного (отграниченного) и распространенного – имело, безусловно, важное значение для унификации клинической классификации перитонита и определения хирургической тактики [2, 4]. Однако для выбора режима антибактериальной терапии

в раннем послеоперационном периоде существенное значение имеет выделение негоспитальной и нозокомиальной форм инфекции.

Успех лечения больных с перитонитом обеспечивается комплексом мероприятий, среди которых первостепенное значение имеет своевременное оперативное вмешательство с адекватной санацией очага инфекции в брюшной полости. Но в значительной степени результаты лечения больного зависят также от адекватной антибактериальной терапии.

Микробный спектр при интраабдоминальной инфекции

Стартовая антибактериальная терапия у больных с распространенным перитонитом носит эмпирический характер с учетом предполагаемого возбудителя и факторов риска неблагоприятного течения послеоперационного периода.

Чаще всего в посевах из брюшной полости выделяется смешанная флора с преобладанием грамотрицательных бактерий и анаэробов.

По нашим данным, в посевах из брюшной полости преобладает *E. coli* – до 32% (рис. 1).

По данным мониторинга антимикробной резистентности, проведенного в 23 странах (SMART), по анализу грамотрицательной флоры, идентифицированной при абдоминальной инфекции, энтеробактерии выделены в 84% от общего числа всех изолятов с преобладанием *E. coli* (46%), *Klebsiella spp.* (17%) и *Enterobacter spp.* (8%) (рис. 2) [5, 18].

По данным наблюдательного исследования ЕВПА, как при негоспитальной, так и при нозокомиальной интраабдоминальной инфекции (15) в перитонеальном экссудате преобладают грамотрицательные бактерии, однако имеются существенные различия в структуре этой флоры (табл. 1).

При нозокомиальной инфекции статистически достоверно уменьшается число штаммов *E. coli* (с 72 до 52%) и достоверно увеличивается процентное соотношение *Pseudomonas aeruginosa* (с 5 до 13%) и *Enterococcus faecalis* (с 19 до 33%).

Антибиотикорезистентность – одна из причин неадекватности стартовой антибактериальной терапии

Рациональная антибиотикотерапия в современных условиях чрезвычайно сложна в связи с нарастающей антибиотикорезистентностью.

Имеются многочисленные исследования, результаты которых свидетельствуют о необходимости адекватной стартовой антибактериальной терапии.

При адекватной стартовой терапии интраабдоминальной инфекции летальность составляет 5,4%, тогда как при неадекватной терапии повышается до 13,5%, а при изменении неадекватного режима на адекватный – 7,3% [16]. По данным W.Sendl и соавт., представленным на ECCMID в Милане (2002 г.), результаты лечения больных с интраабдоминальной инфекцией в значительной степени зависят от адекватности начального курса антибактериальной терапии [22]. При

Рис. 1. Микробный спектр при интраабдоминальной инфекции.

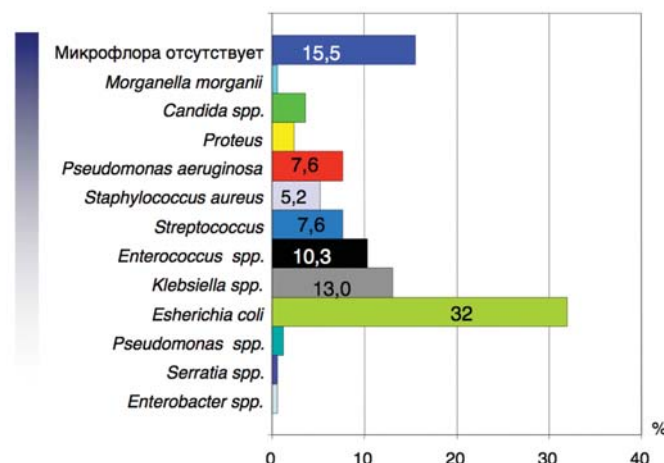
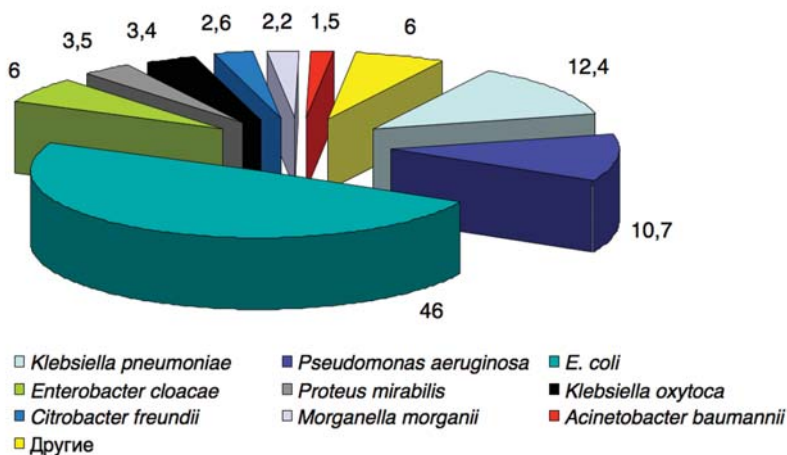


Рис. 2. Грамотрицательные микроорганизмы, выделенные при интраабдоминальной инфекции (SMART, 2005 г.).



неадекватной стартовой терапии количество выздоровевших больных снижалось с 81 до 57%, выздоровевших после коррекции антибактериальной терапии увеличивалось с 12 до 27%, летальность возросла с 4 до 5%, выздоровевших после релапаротомии – с 3 до 11% [22].

Чаще всего неадекватность антибактериальной терапии связана с использованием антибактериальных препаратов, к которым выделенный впоследствии микроорганизм был нечувствителен [12].

Проблемы резистентности у больных с интраабдоминальной инфекцией связаны прежде всего с грамотрицательными бактериями, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС, ESBL) и хромосомные лактамазы AmpC b, а также с неферментирующими бактериями – *Pseudomonas* *Acinetobacter spp.* [5, 21, 23, 24]. По данным MYSTIC, например, частота продукции БЛРС госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* наибольшая в России и достигает 58% [25].

По данным SMART, среди энтеробактерий, изолированных при интраабдоминальной инфекции, большую часть составляют штаммы, не продуцирующие БЛРС, однако также имеется существенное количество штаммов, продуцирующих БЛРС (рис. 3) [18].

Хотя удельный вес БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий не очень высок, выделение этих штаммов обуславливает неадекватность проводимой стартовой антибактериальной терапии в связи с их полирезистентностью к основным классам антибактериальных препаратов (рис. 4, 5).

У БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* и *Klebsiella spp.* высокая чувствительность сохраняется только к карбапенемам, резко снижается чувствительность к цефалоспорином III поколения и ципрофлоксацину.

Особую проблему представляют штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительность к которым на протяжении последних десятилетий неуклонно снижается во всем мире, особенно к цефалоспорином III поколения.

Рис. 3. Количество изолятов ESBL-продуцирующих и ESBL не продуцирующих штаммов *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* у больных с интраабдоминальной инфекцией.

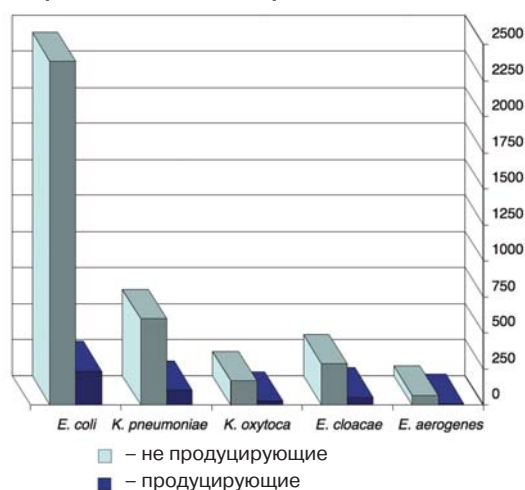
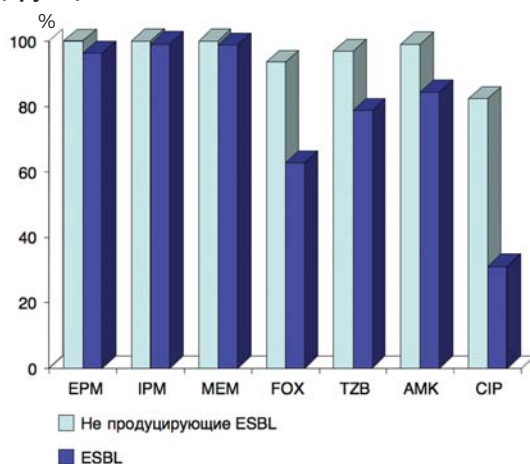


Рис. 4. Чувствительность штаммов *E. coli*, не продуцирующих и продуцирующих ESBL.



При давности заболевания более 48 ч чувствительность штаммов *Pseudomonas aeruginosa* существенно снижается даже к карбапенемам (рис. 6).

Широкое и бесконтрольное использование антибиотиков привело к значительному росту резистентных к β -лактамам антибиотикам штаммов, в частности к цефалоспорином III поколения. Кроме того, широкое использование фторхинолонов II поколения привело к увеличению резистентности к ним всех грамотрицательных бактерий (рис. 7) [17].

Эффективность фторхинолонов IV поколения (моксифлоксацина) при лечении больных с интраабдоминальной инфекцией

В настоящее время доказана эффективность фторхинолонов IV поколения в режиме монотерапии для лечения больных с интраабдоминальной инфекцией в связи с широким антимикробным спектром препарата, охватывающим грамотрицательные бактерии и анаэробы [3, 11, 13, 26].

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, не снижают антибактериальную активность моксифлоксацина.

Проведены сравнительные экспериментальные исследования по оценке активности моксифлоксацина при интраабдоминальной инфекции [7, 8]. Например, проведено сравнение моксифлоксацина и комбинации клиндамицин + гента-

Таблица 1. Микроорганизмы, изолированные из перитонеального экссудата при негоспитальной и нозокомиальной интраабдоминальной инфекции (P.Montravers и соавт., 2009)

Микроорганизм	Негоспитальная инфекция (n=540)		Нозокомиальная инфекция (n=289)		p
	абс.	%	абс.	%	
Аэробы	370	69	219	76	<0,05
Грамотрицательные бактерии	222	41	124	43	NS
<i>Escherichia coli</i>	159	72	65	52	<0,001
<i>Klebsiella spp.</i>	15	7	13	10	NS
<i>Enterobacter spp.</i>	28	13	23	19	NS
<i>Proteus mirabilis</i>	9	4	7	6	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	5	16	13	<0,01
Грамположительные кокки	148	27	95	33	NS
<i>Enterococcus faecalis</i>	28	19	31	33	<0,05
<i>Enterococcus faecium</i>	16	11	8	8	NS
<i>Enterococcus</i> (другие)	13	9	13	14	NS
<i>Streptococcus spp.</i>	74	50	29	31	<0,01
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	7	6	6	NS
Коагулазонегативный <i>Staphylococcus</i>	6	4	8	8	NS
Miscellaneous	37	7	13	4	NS
Анаэробы	133	25	57	20	NS
Грибы	19	3	13	4	NS

Примечание. NS – не определено.

мицин при экспериментальном абдоминальном сепсисе у крыс. Летальность составила 5% среди животных, получавших моксифлоксацин, и 57,9% – в группе животных, получавших комбинацию клиндамицин + гентамицин [8]. При сравнении частоты формирования абсцессов выявлено преимущество моксифлоксацина перед левофлоксацином – 21,1 и 55% соответственно [8].

В настоящее время имеются результаты доказательных и клинических исследований эффективности моксифлоксацина при лечении больных с интраабдоминальной инфекцией (табл. 2) [11, 13, 20, 25, 26].

Выбор режима стартовой антибактериальной терапии при перитоните

Выбор режима антибактериальной терапии зависит от многих факторов, связанных с предполагаемым возбудителем, фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами антибактериальных препаратов, характеристиками больного, распространенностью гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости, выраженностью синдрома воспалительной реакции и др.

Для ориентировочной оценки риска мультирезистентной флоры предложена стратификация риска в зависимости от контактов с медицинскими учреждениями, предшествующей антибактериальной терапии и характеристик больного (табл. 3) [6].

Стратификация риска по Carmelli

А. Контакты с медицинскими учреждениями:

- отсутствие контактов;
- контакты с медицинскими учреждениями (недавняя госпитализация, уход на дому, диализ) без проведения инвазивных процедур;
- длительная госпитализация и/или проведение инвазивных процедур.

Б. Терапия антибиотиками:

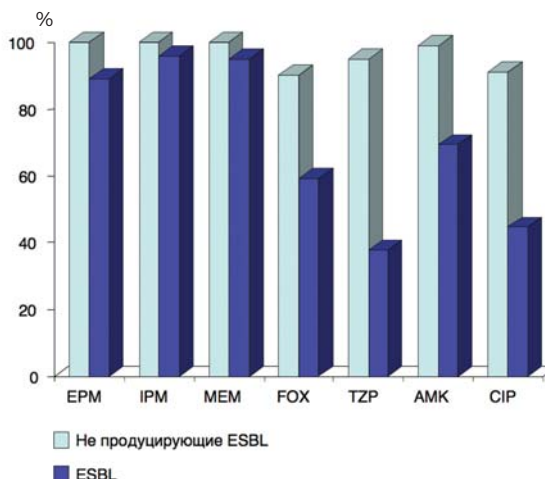
- отсутствие терапии;
- недавно проводимая терапия.

В. Характеристики больного:

- молодой возраст;
- пожилой возраст;
- заболевания, сопровождающиеся иммунодепрессией.

Поскольку лекарственная устойчивость продолжает увеличиваться во всем мире и наблюдается как в больничной, так и во внебольничной среде, крайне важно использовать в качестве стартовой терапии препараты с достаточно широким спектром активности, но в то же

Рис. 5. Чувствительность штаммов *Klebsiella spp.*, не продуцирующих и продуцирующих ESBL.





Авелокс®

Мощный импульс к выздоровлению!

АВЕЛОКС® – антибактериальный препарат последнего поколения фторхинолонового ряда

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность

Регистрационный номер: П N012034/01 от 24.06.2005. **Торговое название:** АВЕЛОКС®. **Международное непатентованное название:** моксифлоксацин. **Состав:** каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон. **Показания к применению:** для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в том числе сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину и любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период лактации. **Побочные эффекты:** тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, преходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. **Применение с осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т.ч. заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной активности; удлинении интервала QT, гипокалиемии, брадикардии, острой ишемии миокарда, при одновременном приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT, и противоритмическими средствами Ia и III классов; тяжелой печеночной недостаточности. **Способ применения и дозы:** возможна ступенчатая терапия – на начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокса® для инфузий, затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
www.bayerscheringpharma.ru

09.08.0575-РЧ

Реклама

Препарат, которому доверяет весь мир!



Таблица 2. Клинические исследования по эффективности моксифлоксацина при лечении интраабдоминальной инфекции				
Автор, исследование	Длительность терапии, дни	Группы	Клинический успех, %	Бактериологический успех, %
M.Malangoni и соавт., 2006 г. [13]	5–14	Моксифлоксацин 400 мг в/в + внутрь	79,8 (146/183)	78 (117/170)
		Пиперацillin/тазобактам в/в + амоксициллин/клавуланат внутрь	78,2 (153/196)	77,3 (126/163)
Weiss и соавт., 2009 г. AIDA [26]	7–14	Моксифлоксацин 400 мг в/в + внутрь	81 (199/246)	79 (131/166)
		Цефтриаксон в/в + метронидазол в/в + амоксициллин/клавуланат внутрь	82 (218/265)	81 (144/177)
DRAGON, 2009 г.	5–14	Моксифлоксацин 400 мг в/в + внутрь	91,4 (.../289)	
		Цефтриаксон в/в + метронидазол в/в + амоксициллин/клавуланат внутрь	96,5 (.../295)	
PROMISE, 2010 г.	5–14	Моксифлоксацин 400 мг в/в + внутрь	89,5 (.../410)	86,5(.../297)
		Эртапенем 1 г в/в	93,4 (.../394)	90,2 (.../276)

Примечание. В/в – внутривенно.

Рис. 6. Количество чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (%) в зависимости от сроков поступления в стационар у больных с интраабдоминальной инфекцией [18].

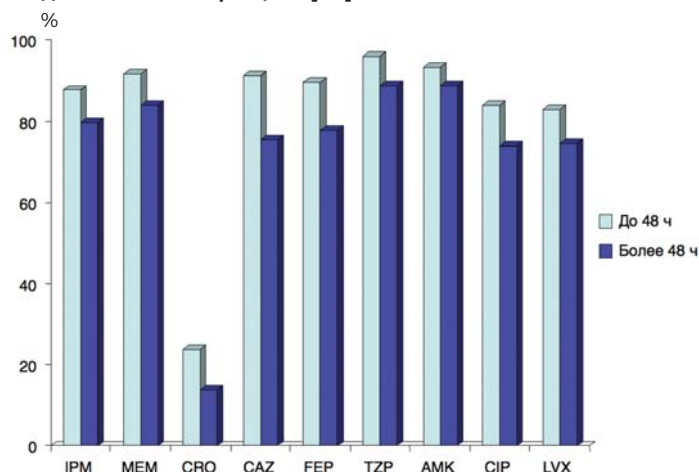
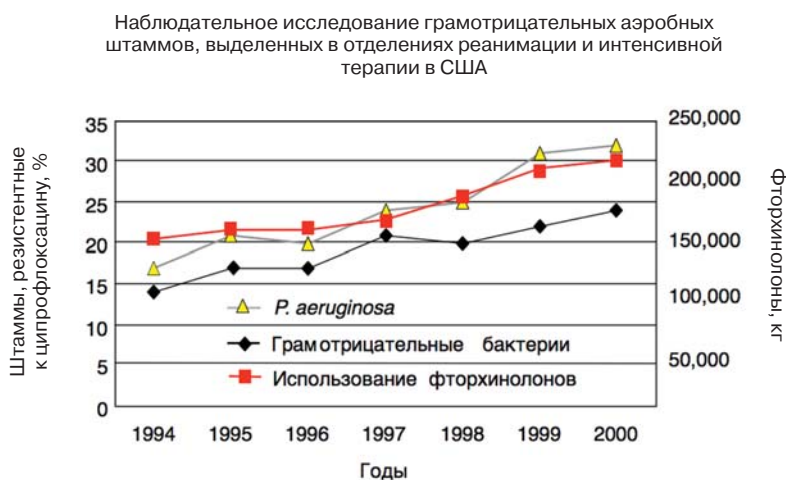


Рис. 7. Увеличение резистентности к грамотрицательным бактериям по мере роста потребления цiproфлоксацина (адаптировано по [17]).



время не способствующие селекционному давлению. Цефалоспорины III поколения и фторхинолоны II являются наиболее уязвимыми классами: четко прослеживается связь между применением этих

препаратов и развитием устойчивости [5, 9, 19]. БЛРС-продуцирующие штаммы *E. coli* все чаще идентифицируются как возбудители нозокомиальной инфекции, особенно у пожилых больных, ранее прини-

мавших антибактериальные препараты [9, 21]. В связи с этим возникла концепция использования препаратов без антисинегной активности в качестве препаратов стартовой эмпирической терапии в тех случаях, когда *Pseudomonas aeruginosa* не является потенциальным возбудителем инфекции.

Эта тактика позволяет сохранить активность препаратов с антисинегной активностью для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций. Кроме того, она позволяет улучшить экологию в стационаре.

Так, после добавления эртапенема – карбапенема без антисинегной активности в больничную формуляр повысилась чувствительность *P. aeruginosa* к имипенему, цефепиму и левофлоксацину (рис. 9) [10]. Отмечены также изменения чувствительности *P. aeruginosa* к пиперацillinу/тазобактаму (с 88 до 96%) и тобрамицину (с 88 до 91%).

Выбор режима стартовой эмпирической терапии при интраабдоминальной инфекции зависит от того, предполагаем ли мы наличие БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и/или неферментирующих бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

При отсутствии факторов риска резистентной флоры можно назначать комбинации антибактериальных препаратов широкого спектра действия, охватывающие грамотрицательные и грамположительные бактерии и анаэробы (цефалоспорины III поколения + метронидазол, фторхинолоны II поколения + метронидазол и др.).

При высоком риске БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора эмпирической терапии являются лекарственные средства с активностью против БЛРС-продуцирующих бактерий, но не ак-

Таблица 3. Стратификация риска мультирезистентной флоры (Carmelli, 2006 г.)

Нет факторов риска резистентной флоры	Факторы риска БЛРС-устойчивых энтеробактерий	Факторы риска неферментирующих бактерий
Не было контакта с медицинскими учреждениями	Предшествующая госпитализация более 72 ч без инвазивных процедур	Госпитализация более 72 ч и/или инвазивные процедуры
Не было предшествующей антибактериальной терапии	Недавняя антибактериальная терапия	Недавняя и длительная антибактериальная терапия
Больной молодого возраста без соматических заболеваний	Пожилой больной с множеством сопутствующих заболеваний	Больной с выраженным иммунодефицитом (онкология, нейтропения, СПИД и др.)

тивные в отношении *P. aeruginosa* – ингибиторозащищенные пенициллины, фторхинолоны с антианаэробной активностью (Моксифлоксацин) и карбапенемы I поколения без антисинегнойной активности (Эртапенем) в режиме монотерапии.

При наличии факторов риска неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии являются карбапенемы II поколения (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем), защищенные β-лактамы (цефоперазон/сульбактам и др.).

Выводы

Успех лечения больных с вторичным перитонитом в значительной степени зависит от адекватности эмпирической стартовой терапии.

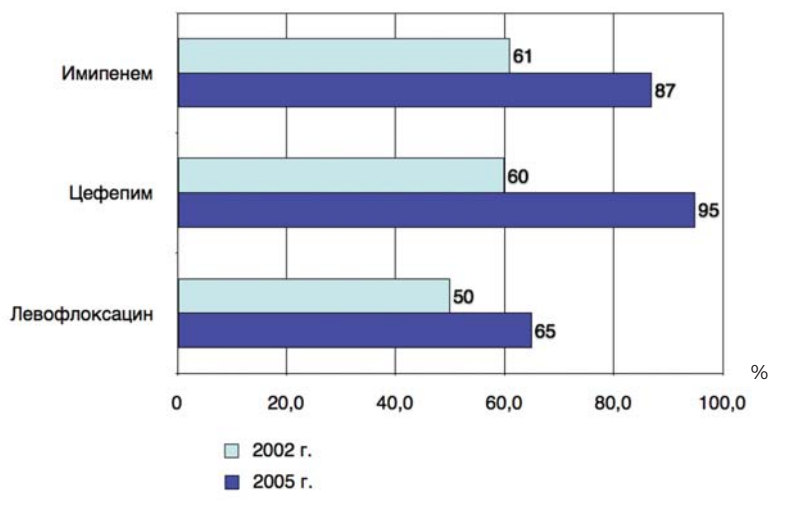
Выбор антибактериальных препаратов для эмпирической терапии зависит от наличия факторов риска мультирезистентной флоры – БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и неферментирующих бактерий.

При высоком риске БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора эмпирической терапии являются ингибиторозащищенные пенициллины, фторхинолоны с антианаэробной активностью (Моксифлоксацин) и карбапенемы I поколения без антисинегнойной активности (Эртапенем) в режиме монотерапии.

Важным аспектом антибактериальной политики в стационаре является концепция использования препаратов без антисинегнойной активности для снижения селекционного давления на *Pseudomonas aeruginosa*. Это позволит сохранить активность препаратов с антисинегнойной активностью для лечения тяжелых форм нозокомиальной инфекции.

Литература

1. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдоденко А.Л. Перитонит. М., 2002.
2. Ерюхин И.А., Багненко С.Ф., Григорьев Е.Г. и др. Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы. Инф. в хир. 2007; 1: 6–11.
3. Козлов Р., Козлов С., Голуб А. Фторхинолоны с антианаэробной активностью при полимикробных инфекциях. Врач. 2009; с. 25–8.
4. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.Н. Перитонит. Практическое руководство. М., 2006.

Рис. 8. Чувствительность к *Pseudomonas aeruginosa* после добавления Эртапенема в больничный формуляр.

5. Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL et al. In vitro susceptibility of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intraabdominal infections worldwide: the 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Surg Infect (Larchmit), 2008.
6. Carmelli Y. The role of carbapenems. The predictive factors for multi-drug resistant gram-negatives. 2006
7. Cisneros RL, Onderdonk AB. Antimicrobial Efficacy Testing of Moxifloxacin During the Peritonitis and abscess formation Stages of Intra-abdominal Sepsis: A controlled trial in the rat model. Cur Ther Res 2002; 63 (12): 821–7.
8. Cisneros RL, Onderdonk AB. Efficacy of Moxifloxacin monotherapy versus Gatifloxacin monotherapy, Piperacillin-Tazobactam combination therapy and Clindamycin plus Gentamicin combination therapy: An Experimental study in a rat model of Intra-abdominal Sepsis induced by Fluoroquinolone-Resistant Bacteroides fragilis. Cur Therapeut Res 2005; 66 (3): 222–9.
9. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 349–83.
10. Goldstein EJ, Citron DM, Peraino V. Effect on antimicrobial usage and the in vitro susceptibility on aerobic gram-negative rods after the introduction of ertapenem onto a hospital formulary. Abstracts of the Forty-fourth Infections Disease Society of America Toronto, Canada. Abstract 280, 2006; 98.
11. Hermesen ED, Hovde LB, Sprandel KA et al. Levofloxacin plus metronidazole administered once daily versus Moxifloxacin Monotherapy against mixed infection of Escherichia coli and Bacteroides fragilis in an In Vitro Pharmacodynamic Model. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (2): 685–9.
12. Krobot K, Yin D, Zhang Q et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 682–7.
13. Malangoni MA, Song J, Herrington J et al. Randomized controlled trials of moxifloxacin compared with piperazillin/tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intraabdominal infections. Ann Surg 2006; 244 (2): 204–11.

14. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R et al. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. Ann Surg 2004; 239: 409–16.
15. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIA study. J Antimicrob Chemother 2009; 63: 785–94.
16. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. Ann Surg 1991; 214: 543–9.
17. Neubauser MM, Weinstein RA, Rydman R et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: Implications for fluoroquinolones. JAMA 2003; 289: 885–8.
18. Paterson D, Rossi F, Baquero F et al. In vitro susceptibility of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intraabdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). J Antimicrob Chemother 2005; 55: 965–72.
19. Paterson DL. «Collateral Damage» from Cephalosporins or Quinolone Antibiotic Therapy. Clin Infect Dis 2004; 38 (Suppl. 4): 341–5.
20. Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. Intens Care Med 2010; 36: 979–83.
21. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM et al. Community infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli. Arch Intern Med 2008; 168: 1897–902.
22. Sendi W et al. Presented at 12th ECCMID, Milan, Italy, 2002.
23. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2003; 37: 997–1005.
24. Tellado JM, Sen SS, Caloto MT et al. Scan J Infect Dis 2007; 39: 947–55.
25. Turner PJ. Presented at the 13th ECCMID, Clin Microb Inf 2003; 9 (6).
26. Weiss G, Rimmnitz P, Hampel B et al. The AIDA Study Group. Moxifloxacin for the treatment of patients with complicated intraabdominal infections. J Chemother 2009; 21 (2): 170–80.

Хирургическая тактика у больных с послеоперационным распространенным перитонитом, связанным с перфорацией тонкой кишки

В.Г.Лубянский, А.Н.Жариков
Кафедра госпитальной хирургии
ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет,
ГУЗ краевая клиническая больница, Барнаул

Surgical policy in patients with postoperative generalized peritonitis associated with small bowel perforation

V.G.Lubyansky, A.N.Zharikov
Department of Hospital Surgery; Altai State Medical University, Russian Agency for Health;
Territorial Clinical Hospital, Barnaul

Введение

Несмотря на все достижения современной хирургии, возникновение острой перфорации тонкой кишки или несостоятельность межкишечного анастомоза на фоне послеоперационного распространенного перитонита нередко фатально заканчиваются для больного. Летальность достигает 50–90% [1–4]. Резекция тонкой кишки вместе с несостоятельным энтероэнтероанастомозом в условиях инфицированной брюшной полости может осложняться новой несостоятельностью вновь наложенного соустья [5–7]. В этой ситуации были предложены различные варианты хирургического лечения: наложение межкишечного анастомоза с оставлением разгрузочной концевой энтеростомы по Майдлю [4], разъединение (или резекция) анастомоза с выведением концов киш-

ки на переднюю брюшную стенку [8], отключением зоны анастомоза путем выведения концевой (или петлевой) илеостомы [9], экстраперитонизация межкишечного соустья [1]. Вопрос о показаниях и противопоказаниях к таким операциям нельзя считать окончательно решенным. Совершенно очевидно, что только зашивание дефектов кишки в области соустья на фоне послеоперационного перитонита без резецирующих операций является бесперспективным. Выведение же кишки на переднюю брюшную стенку приводит к возникновению высокого кишечного свища с водно-электролитными потерями, ферментативному ожогу передней брюшной стенки [4, 8, 9]. Нередко на формирование нового соустья в условиях перитонита приходится идти вынужденно. Какой же вариант восстановления непрерывно-

сти тонкой кишки избрать и в какие сроки? Нам представляется актуальным использование у больных с послеоперационным распространенным перитонитом отсроченного анастомозирования на фоне программированных санаций брюшной полости [3, 6]. Преимуществом метода является снижение риска несостоятельности межкишечного анастомоза вследствие формирования его в условиях купирующегося воспаления в кишечной стенке и брюшной полости.

Материалы и методы

В клинике концентрируются больные из городов и районов края с послеоперационным распространенным перитонитом. Нами обследованы и оперированы 58 больных. Причиной послеоперационного перитонита явилось нарушение целостности стенки тонкой кишки (острая перфорация, очаговый некроз или несостоятельность межкишечного анастомоза). Мужчин было 37 (63,8%), женщин 21 (36,3%). Возраст варьировал от 20 до 76 лет и в среднем составил 47 лет.

Наиболее частыми заболеваниями, приведшими к развитию перитонита (табл. 1), были острая спаечная кишечная непроходимость (48,3%), травмы органов брюшной полости (24,1%). Непосредственной причиной развития перитонита у 18 (31%) больных была несостоятельность швов после зашивания острых перфораций тонкой кишки или повторные перфорации, а у 24 (41,4%) больных несостоятельность межкишечных энтероэнтероанастомозов.

Таблица 1. Причины послеоперационного перитонита

Причина	абс.	%
Острая спаечная кишечная непроходимость	28	48,3
Травмы и ранения стенки тонкой кишки	14	24,1
Мезентериальный тромбоз	8	13,8
Ущемленная грыжа	5	8,6
Панкреонекроз	3	5,2
Всего...	58	100

Таблица 2. Непосредственные причины послеоперационного перитонита

Непосредственные причины	абс.	%
Несостоятельность швов тонкой кишки после зашивания острой перфорации	18	31
Несостоятельность межкишечного анастомоза (тонкая кишка)	24	41,4
Перфорация тонкой кишки в брюшную полость	16	27,6
Всего...	58	100

Установлено, что при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости соотношение числа больных с несостоятельностью швов энтероэнтероанастомоза наложенного «бок в бок» и «конец в конец» было одинаковым (табл. 2).

В зависимости от метода хирургического лечения все больные с послеоперационным перитонитом были разделены на 2 группы.

Группу 1 составили 24 пациента с несостоятельностью межкишечного энтероэнтероанастомоза. Им были выполнены «обструктивные» резекции тонкой кишки с последующим отсроченным межкишечным анастомозированием. В группу 2 вошли 34 больных с острыми перфорациями тонкой кишки различного генеза. У этих пациентов во время санаций брюшной полости производили зашивание перфораций тонкой кишки, а также применяли обструктивные резекции в случаях сегментарного мезентерильного тромбоза (рис. 1).

Большинство (79,3%) больных поступили в стадии абдоминального сепсиса и энтеральной недостаточности (В.С.Савельев, 2004). Сроки от начала заболевания у поступивших в клинику пациентов составляли от 3 до 7 сут. При морфологическом исследовании обращало на себя внимание наличие «разновозрастных» фибринозных наложений на серозной оболочке кишки (рис. 2), что характерно для послеоперационного перитонита.

Со стороны слизистой оболочки кишки имело место разрушение апикального слоя эпителия, эрозирование и лейкоцитарная инфильтрация кишечных ворсин (рис. 3).

Результаты и обсуждение

Всем пациентам группы 1 во время релапаротомии выполнены обструктивные резекции тонкой кишки. Сущность хирургической тактики заключалась в следующем. Производили релапаротомию, во время которой уточняли характер, распространенность воспалительного процесса в брюшной полости, причину образования дефекта в стенке тонкой кишки. Выполняли обструктивную резекцию тонкой кишки (рис. 4).

Приводящую и отводящую петлю зашивали наглухо, погружаясь в кيسетные швы. С целью декомпрессии тонкой кишки производили назоинтестинальную интубацию ее приводящих отделов. Операцию заканчивали санацией и дренированием брюшной полости. Через 24–48 ч выполняли санационную релапаротомию «по программе». По мере стихания острого воспале-

Рис. 1. Аортография. Сегментарный мезентерильный тромбоз в бассейне верхней брыжечной артерии. Оклюзия аорты.



Рис. 2. Фрагмент серозной оболочки тонкой кишки (Ув. 16): наложения «разновозрастного» фибрина, окраска по Пикро–Маллори–2.

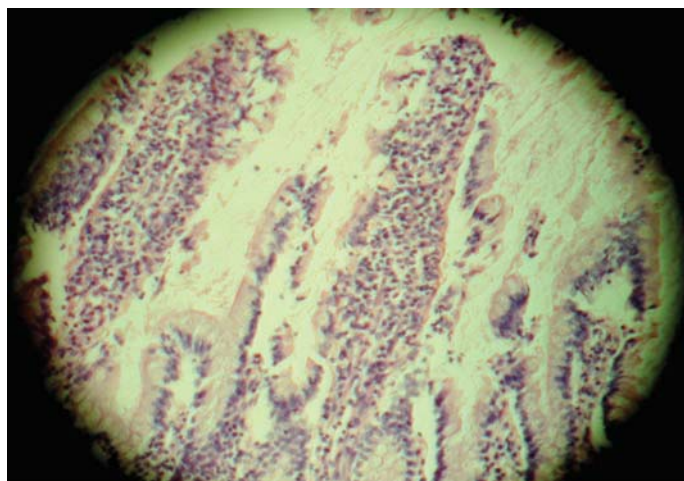
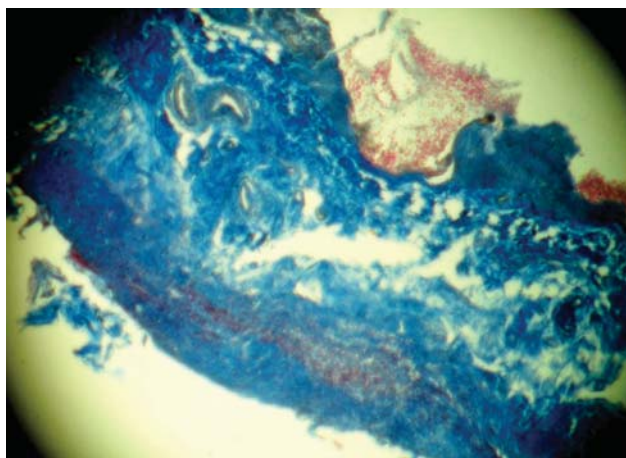


Рис. 3. Фрагмент частично разрушенной ворсины слизистой оболочки тонкой кишки с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией (Ув. 40): окраска гематоксилин-эозином.



ния в брюшной полости (светлый экссудат, единичные налеты фибрина, уменьшение отека кишечной стенки, блестящий серозный покров) накладывали отсроченный

межкишечный анастомоз «бок в бок» одно-двухрядным швом атравматическим шовным материалом. Средние сроки до наложения соустья составили $38,5 \pm 0,5$ ч (рис. 5).

Рис. 4. Послеоперационный перитонит. Обструктивная резекция тонкой кишки.

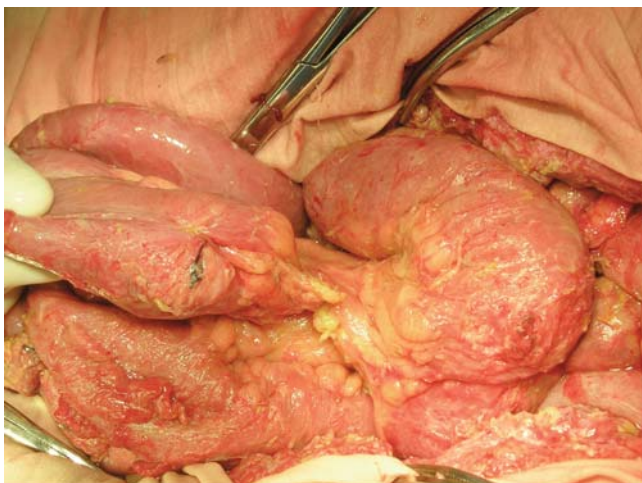
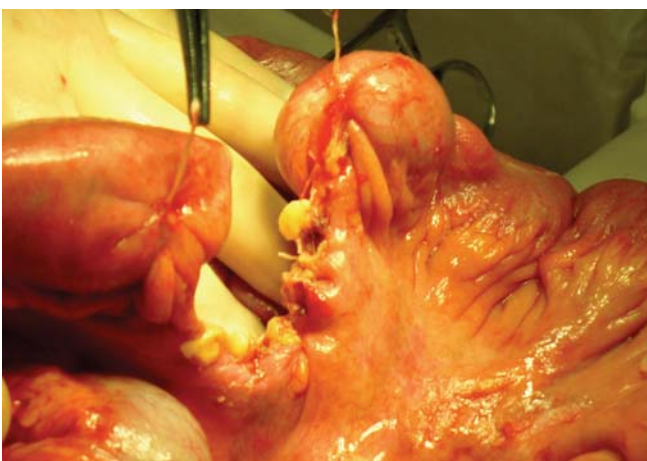


Рис. 5. Вторые сутки после обструктивной резекции тонкой кишки. Приводящая и отводящая петля тонкой кишки погружены в кيسетные швы. Купирование послеоперационного перитонита.



%В последующем при плановой санации брюшной полости у 68,4% пациентов был использован межкишечный энтероэнтероанастомоз, у 32,6% анастомоз был наложен с ободочной кишкой (илеотрансверзоанастомоз), вследствие короткой культи подвздошной кишки. Отсроченный анастомоз у большинства больных накладывали во время второй релапаротомии и лишь у 15% – во время третьей. Насонтиестинальная интубация при первичной санации брюшной полости была использована у всех больных. Время нахождения кишечного зонда в среднем составило 5 сут, из них 3 сут декомпрессия осуществлялась после наложения отсроченного анастомоза. Критериями для удаления зонда служили появление перистальтики кишечника, снижение количества отделяемого по зонду, наличие самостоятельного стула. Однако необходимо учесть, что на фоне постоянного сброса содержимого по зонду и отсутствия вздутия кишечника требуется тщательное наблюдение с целью ранней диаг-

ности возможных послеоперационных осложнений. При отсутствии за это время рвоты зонд извлекали. Осложнений назоинтестинальной интубации в послеоперационном периоде не выявлено. Релапаротомия «по требованию» после отсроченного анастомозирования была выполнена у 8 (33,3%) больных. У 2 из них возникли повторные острые перфорации тонкой кишки, у 1 – острая перфорация левых отделов ободочной кишки. Несостоятельность культи тонкой кишки возникла у 2 пациентов, продолжающийся перитонит зарегистрирован у 3. Во время операций произведено ушивание дефектов тонкой кишки, резекция культи тонкой кишки, левосторонняя гемиколэктомия, санация брюшной полости. Несостоятельности межкишечных анастомозов не выявлено ни в одном случае. Умерли 5 (20,8%) больных.

Из 34 больных второй группы с послеоперационным перитонитом у 12 причиной острых перфораций тонкой кишки явился сегментар-

ный мезентериальный тромбоз (см. рис. 1). Тактика в этой ситуации была различной. У этих больных мы также пошли на обструктивные резекции тонкой кишки с последующими плановыми санациями. Однако результаты этих операций оказались хуже. У 3 больных развилась несостоятельность швов отсроченного анастомоза и повторные перфорации тонкой кишки. Летальность составила 25%. Это связано прежде всего с нарушением мезентериального кровотока и очаговым некрозом кишечной стенки.

У 22 пациентов группы 2 имелись изолированные острые перфорации тонкой кишки. В этих случаях во время санаций мы шли только на зашивание перфоративного отверстия. Как и в группе 1, основным этапом операции включал в себя санацию, декомпрессию тонкой кишки путем трансназальной интубации, дренирование брюшной полости. Летальность составила 31,8%. У 16 (72,7%) больных после рецидива перфорации мы вынуждены были выполнить обструктивные резекции тонкой кишки, и в 9 (56,3%) наблюдениях нам удалось спасти больных и достигнуть выздоровления.

Таким образом, первичный анастомоз на фоне распространенного перитонита нередко приводит к несостоятельности швов. Это связано с воспалительной инфильтрацией кишечной стенки, наличием энтеральной недостаточности, обуславливающей нарушение моторики, секреции и всасывания тонкой кишки. Выполнение отсроченных анастомозов имеет в этой ситуации преимущество, поскольку дает возможность санации, контроля состояния кишечной стенки и динамики воспаления в брюшной полости. Это особенно важно для больных с послеоперационным перитонитом, у которых процесс морфологических и функциональных изменений в тонкой кишке занимает длительный промежуток времени. Обструктивная резекция несостоятельного межкишечного анастомоза позволяет удалить источник инфицирования и предпринять повторную операцию с наложением соустья на участках тонкой кишки с меньшей инфильтрацией стенки после санаций брюшной полости. Операция позволяет добиться выздоровления у абсолютного большинства оперированных больных. В случаях, когда в основе острых перфораций лежит сегментарный мезентериальный тромбоз, результаты этой тактики более пессимистичны вследствие нарушения кровообращения кишечной стенки, однако применение ее в этих ситуациях представляется нам оправданным.

Выводы

1. При наличии несостоятельности швов энтероэнтероанастомоза на фоне послеоперационного распространенного перитонита использование обструктивной резекции тонкой кишки в сочетании с кишечной декомпрессией и последующим отсроченным анастомозированием позволяет добиться выздоровления у большинства больных. Летальность составляет 20,8%.
2. Применение обструктивных резекций тонкой кишки с отсроченным межкишечным анастомозированием при острых перфорациях тонкой кишки, связанных с сегментарным мезентериальным тромбозом, сопровождается большим риском осложнений, связанных с несостоятельностью

ностью швов отсроченного энтероэнтероанастомоза.

3. В случаях острой перфорации тонкой кишки на фоне послеоперационного распространенного перитонита зашивание перфоративного отверстия в сочетании с кишечной интубацией сопровождается летальностью у 31,8% больных.

Литература

1. Атаманов КВ., Левкин ОЮ., Атаманов ВВ. и др. Профилактика несостоятельности кишечных швов ее последствий при распространенном гнойном перитоните в эксперименте. *Пробл. клин. мед.* 2007; с. 141–2.
2. Белоконов ВИ., Измайлов ЕП. Интраоперационная тактика при несостоятельности швов анастомозов и свищах желудочно-кишечного тракта у больных с послеоперационным перитонитом. *Первый Московский международный конгресс хирургов: тез. докл. М.* 1995; с. 143–4.

3. Григорьев Е.Г., Коган А.С. *Хирургия послеоперационного перитонита.* Иркутск, 1996.

4. Канихин НН. Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит. М.: Биоинформсервис, 1999.

5. Белоконов ВИ., Измайлов ЕП., Житлов А.Т., Воскиваров ЯВ. Возможности ушивания стенки желудочно-кишечного тракта и формирования межкишечных анастомозов на фоне перитонита. *Пробл. клин. мед.* 2007; с. 142–3.

6. Мартынов ВЛ., Овчинников ВА. Отсроченный межкишечный анастомоз в условиях гнойного перитонита. *Первый Московский международный конгресс хирургов.* М., 1995; с. 141–2.

7. Ward D, Vemava AM, Kaminsky D et al. Improved outcome by identification of high-risk nonocclusive mesenteric ischemia, aggressive reexploration, and delayed anastomosis. *Am J Surg* 1995; 170 (6): 77–80.

8. Hanisch E, Schmandza TC, Encke A. Surgical strategies – anastomosis or stoma, a second look – when and why? *Langenbecks Arch Chirugie* 1999; 384 (3): 239–42.

9. Исаев ТБ. и др. Временная илеостома в лечении послеоперационного разлитого перитонита. *Хирургия.* 2000; 1: 25–7.

Факторы риска инфекционных осложнений после эндопротезирования коленного сустава

А.П.Середа¹, А.А.Грицюк², К.Б.Зеленяк³, А.Б.Серебряков⁴

¹Кафедра военно-полевой хирургии ГИУВ МО РФ; ²Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова; ³Кафедра травматологии и ортопедии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; ⁴Отделение травматологии Лечебно-реабилитационного центра Минздравсоцразвития РФ

Резюме

Инфекционные осложнения после эндопротезирования коленного сустава – общеизвестная проблема, с которой не хотел бы встретиться ни один хирург. Знание факторов риска глубоких инфекционных осложнений после эндопротезирования коленного сустава позволяет совершенствовать пути профилактики. В этом обзоре мы изучили частоту инфекционных осложнений в зависимости от типа эндопротеза, способа его фиксации, возраста пациента, пола, диагноза, сопутствующих заболеваний, способа антибиотикопрофилактики и ряда других параметров. Обзор основан на результатах крупных регистровых исследований.

Risk factors for infectious complications after endoprosthesis replacement of the knee joint

A.P.Sereda¹, A.A.Gritsyuk², K.B.Zelenyak³, A.B.Serebryakov⁴

¹Department of Field Surgery, State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Defense of the Russian Federation; ²National Medical Surgical Center of the N.I. Pirogov, Moscow; ³Department of Traumatology and Orthopedics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ⁴Department of Traumatology, Therapeutic Rehabilitation Center, Russian Agency for Health Care of the Russian Federation

Summary

Infection after knee replacement surgery is a well-known risk and everyone surgeon would like to avoid it. Knowing of risk factors of deep surgical site infection after total knee replacement would help to improve prophylaxis. In this review we investigated incidence deep SSI according to the type of prosthesis, fixation method, age, sex, diagnosis, comorbidity, antibiotic prophylaxis and some other. This review is mostly based on results of large register-based series.

В настоящее время эндопротезирование (ЭП) коленного сустава – весьма распространенная реконструктивная операция. Ежегодно только в США выпол-

няется около 540 тыс. тотальных ЭП коленного сустава и 230–250 тыс. ЭП тазобедренного сустава [6, 7, 30]. Интересен тот факт, что в США коленный сустав эндопроте-

зируется более чем в 2 раза чаще, чем тазобедренный. При этом еще 15 лет назад ЭП коленного сустава выполнялось в 3 раза реже, чем тазобедренного [30].

Рис. 1. Кривые Каплана–Майера: выживаемость эндопротезов после различных видов ЭП. Конечная точка – реоперация по поводу ИОХВ [23].

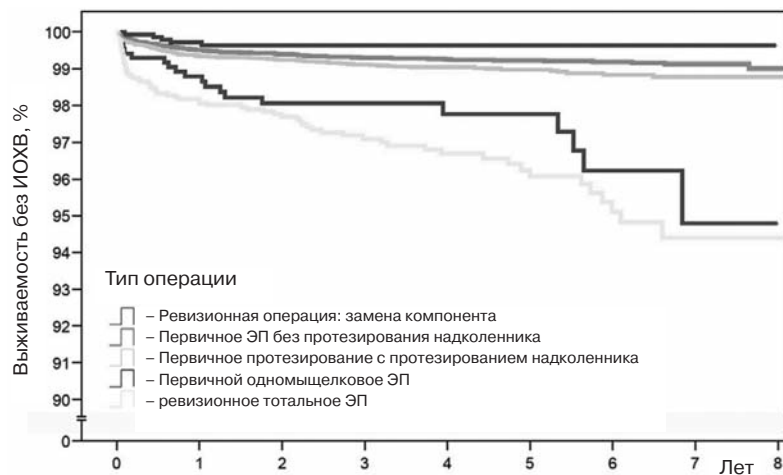


Рис. 2. Кривые Каплана–Майера: выживаемость эндопротезов в зависимости от различных поводов к первичному ЭП. Конечная точка – реоперация по поводу ИОХВ [23].

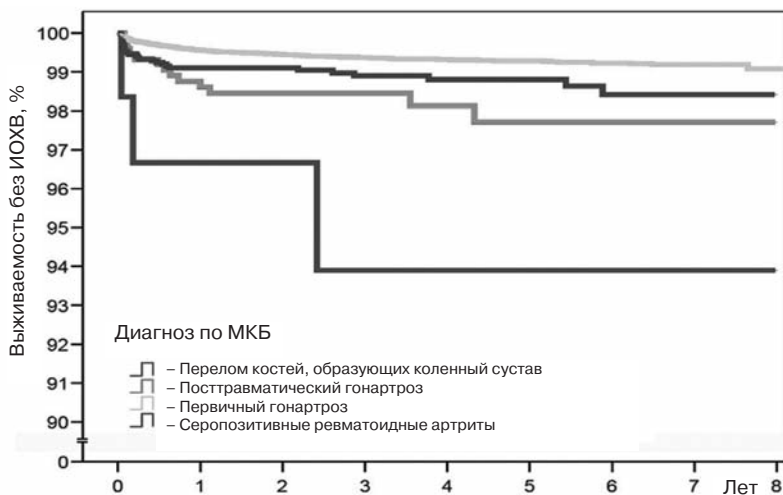
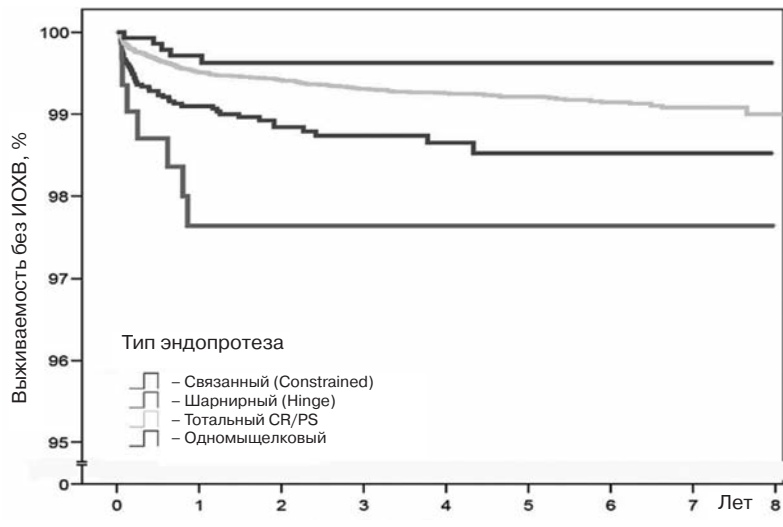


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера: выживаемость первичных эндопротезов в зависимости от их различных типов. Конечная точка – реоперация по поводу ИОХВ. CR/PS – эндопротезы, сохраняющие заднюю крестообразную связку и заднестабилизированные эндопротезы (cruciate retaining/posteriorly stabilized) [23].



В нашей стране подсчет общего количества ЭП крупных суставов затруднителен ввиду отсутствия единых регистров. Тем не менее общее представление о соотношении числа ЭП коленного и тазобедренного суставов в Российской Федерации можно получить исходя из оперативной активности крупных медицинских центров.

Например, в Лечебно-реабилитационном центре Росздрава в 2006 г. было выполнено 67 операций ЭП коленного и 341 – тазобедренного суставов (соотношение 1:5), а в 2009 г. – 370 операций ЭП коленного и 1085 – тазобедренного суставов (соотношение 1:3). Эти данные четко демонстрируют тенденцию к увеличению удельного веса ЭП коленного сустава. Основываясь на опыте США, можно предположить, что в будущем нас ожидает еще больший рост числа ЭП коленного сустава (в 7 раз). В связи с этим особенно актуальными представляются точные данные о факторах риска такой операции.

Наиболее грозным осложнением ЭП крупных суставов, и в частности коленного, является глубокая инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ). Частота этого осложнения, по данным разных авторов, варьирует от 0,2 до 2,5% [4, 5, 18, 33, 34, 42]. Мы специально не стали приводить усредненную частоту ИОХВ, так как она не одинакова для разных популяций. С другой стороны, к сожалению, в нашей стране отсутствуют регистры или заменяющие их базы данных ЭП. В результате исследователи располагают малым количеством личных наблюдений, что значительно затрудняет анализ факторов риска. Таким образом, в этом вопросе мы считаем логичным положиться на опыт наших зарубежных коллег.

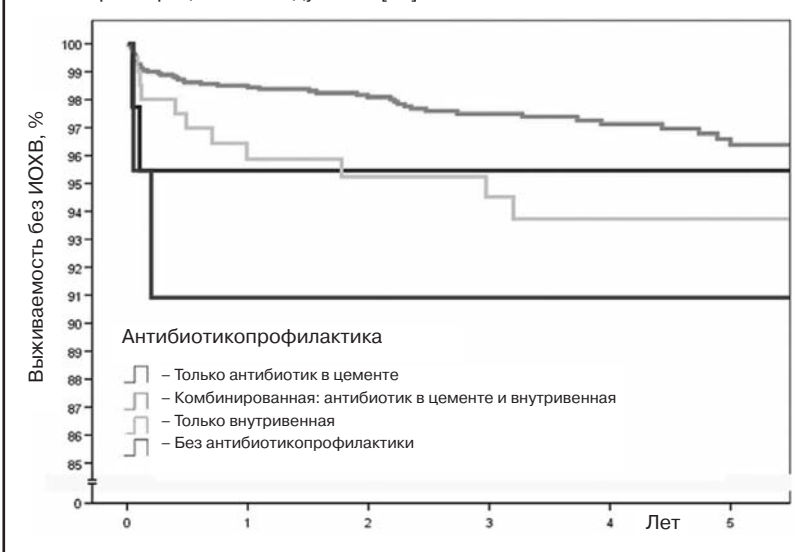
Чаще всего возбудителями таких ИОХВ оказываются *Staphylococcus aureus* и коагулазо-негативные стафилококки [4, 15, 37]. В тех случаях, когда развилась глубокая ИОХВ, показано удаление эндопротеза с санацией и дебридментом. Эти ревизионные операции в целом катастрофичны для больного, так как потеря эндопротеза ведет к значительному снижению качества жизни и сводит на нет благие намерения по восстановлению функции коленного сустава. Известные способы лечения глубоких ИОХВ после ЭП коленного сустава в конечном счете позволяют получить не очень радужные результаты, что обуславливает особую важность профилактики таких осложнений, которая должна основываться на четком понимании факторов рис-

ка. Кроме того, лечение пациентов сопровождается значительными финансовыми затратами. Например, в США ежегодно регистрируется около 12 тыс. случаев глубоких парапротезных ИОХВ, стоимость лечения которых составляет 600 млн дол. [4, 11, 26, 39].

В исследованиях типа случай – контроль и в когортных исследованиях было обнаружено достаточно большое число факторов, влияющих на возникновение глубоких ИОХВ после ЭП коленного сустава [4, 24, 33]. Имеющиеся данные позволяют выполнить тщательный анализ большого числа пациентосвязанных факторов риска инфекционных осложнений. Например, в соответствии с рекомендациями Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists) к ним относят сахарный диабет, ревматоидный артрит и другие сопутствующие системные заболевания [4, 20, 24, 33]. Однако помимо пациентосвязанных факторов на развитие инфекционных осложнений влияют и иные факторы, связанные с собственно хирургическим вмешательством и обусловленные применяемыми имплантатами. В традиционных клинических исследованиях изучить влияние этих факторов на частоту инфекционных осложнений очень сложно, что вызвано ограниченным числом отдельных исследований операторов, применяемых хирургических методик и моделей эндопротезов. Кроме того, в настоящее время частота инфекционных осложнений в целом невелика, что обуславливает вероятность получения ложноотрицательных результатов при статистическом анализе.

В нескольких работах было доказано, что фактором риска глубоких ИОХВ после ЭП являются предшествующие хирургические вмешательства на том же коленном суставе [4, 33]. Существует несколько ра-

Рис. 4. Кривые Каплана–Майера: выживаемость ревизионных эндопротезов в зависимости от типа антибиотикопрофилактики. Конечная точка – реоперация по поводу ИОХВ [23].



бот, в которых исследователи проводят статистический анализ выживаемости эндопротезов после первичных или ревизионных операций [14, 36, 38, 41 и др.], основываясь на данных локальных или национальных регистров ЭП. Однако ни одна из них не была ориентирована преимущественно на выяснение факторов риска инфекционных осложнений.

Среди всех работ, посвященных анализу факторов риска осложнений после ЭП коленного сустава, обращают на себя исследования N.SooHoo и соавт. [42], E.Jämsen и соавт. [23] и D.Galat и соавт. [16], к которым мы и будем в большинстве случаев апеллировать в нашем обзоре.

Работа N.SooHoo и соавт. [42], пожалуй, обобщает наибольший материал – 222 684 случаев ЭП коленного сустава, выполненного в лечебных учреждениях штата Калифорния (США) в период с 1991 по 2001 г. Однако авторы ориентировали свое исследование в целом на

осложнения и не концентрировались на инфекционных осложнениях.

E.Jämsen и соавт. [23] построили свой анализ на основе данных регистра ЭП и сконцентрировали его именно на инфекционных осложнениях. В основу исследования легли данные финского регистра ЭП (Finnish Arthroplasty Register). Всего за период с 1997 по июнь 2004 г. в Финляндии было выполнено 43 149 ЭП коленного сустава (включая ревизионные операции). Из них 40 135 (93,0%) составили первичные ЭП коленного сустава, 2166 (5%) – тотальные ревизионные вмешательства и 848 (2,0%) – частичные ревизионные вмешательства (включая 618 случаев вторичного протезирования надколенника, 198 случаев изолированной замены вкладыша и 32 случая замены тиббального или феморального компонентов). Протезирование надколенника применялось в 30,5% случаев первичного и 44,1% ревизионного ЭП. Одномоментное (в

Рис. 5. Кумулятивная вероятность (а; в %) последующей «большой» реоперации достоверно выше ($p < 0,001$) для группы с осложненным заживлением послеоперационной раны на всех сроках наблюдения; б – кумулятивная вероятность (в %) глубокой ИОХВ, требующей реоперации, достоверно выше ($p < 0,001$) для группы с осложненным заживлением послеоперационной раны на всех сроках наблюдения [16].

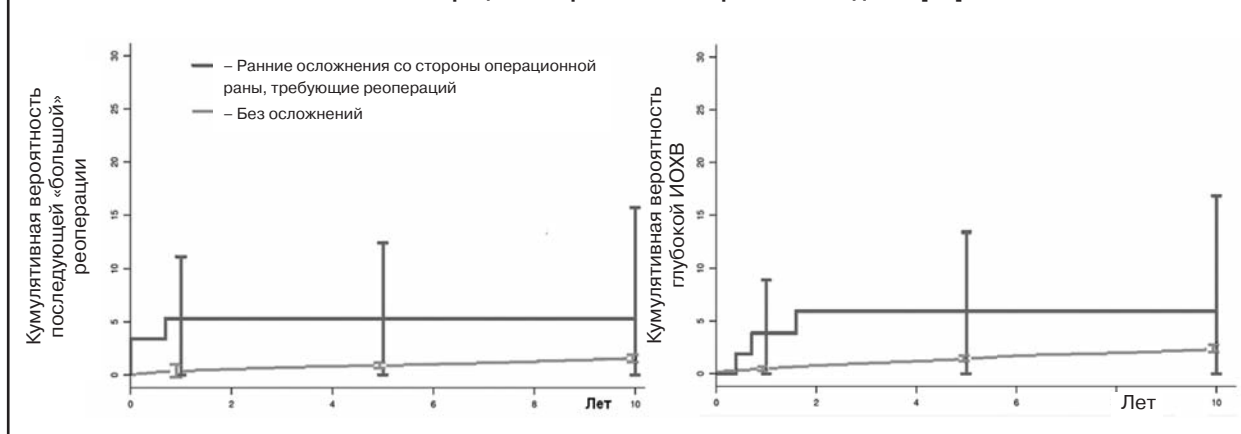


Таблица 1. Факторы риска ИОХВ после ЭП коленного сустава по данным N.SooHoo и соавт. [42]

Основная группа	Группа контроля	ОШ ¹ для возникновения ИОХВ в первые 90 сут после операции (95% ДИ, <i>p</i>)	Прогностическое число ИОХВ на 10 000 ЭП (в % от базового уровня ²) для основной группы ³
Возраст > 65 лет	≤65 лет	0,98 (0,97–0,98, <i>p</i> <0,001)	86 (+46%) ²
Индекс Charlson = 1	Индекс Charlson = 0	1,29 (1,14–1,47, <i>p</i> <0,001)	74 (+25%)
Индекс Charlson = 2	Индекс Charlson = 0	1,21 (1,03–1,41, <i>p</i> =0,02)	71 (+20%)
Индекс Charlson > 2	Индекс Charlson = 0	2,07 (1,68–2,55, <i>p</i> <0,001)	118 (+100%)
Мужской пол	Женский пол	0,74 (0,66–0,83, <i>p</i> <0,001)	44 (-25%)
Афро-американец	Белый	1,15 (0,90–1,47, <i>p</i> =0,27)	70 (+19%)
Латиноамериканец	Белый	1,21 (1,03–1,43, <i>p</i> =0,02)	73 (+24%)
Страховка Private	Medicare	0,79 (0,69–0,92, <i>p</i> =0,002)	47 (-20%)
Страховка Medicaid	Medicare	1,30 (1,02–1,66, <i>p</i> =0,04)	79 (+34%)
Малооперирующий госпиталь ⁴	Частооперирующий госпиталь ⁴	1,59 (1,20–2,10, <i>p</i> =0,001)	86 (+46%)
Среднеоперирующий госпиталь ⁴	Частооперирующий госпиталь ⁴	1,13 (0,91–1,40, <i>p</i> =0,27)	64 (+8%)
Госпиталь с учебной базой	Госпиталь без учебной базы	Нет данных	65 (+10%)

¹ОШ – отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Показатель используется для представления результатов метаанализов и исследований случай-контроль.
²Кроме возраста. Прогностическое число 86 (46%) соответствует пациентам моложе 65 лет, а не старше (как в основной группе).
³Базовый уровень представляет частоту ИОХВ для совокупности базовых пациентов. Под базовым пациентом понимали белую женщину моложе 65 лет с индексом коморбидности 0 и страховкой Medicare, оперируемую в частооперирующем госпитале, не имеющем учебных баз.
⁴Частооперирующий госпиталь – 147±47, среднеоперирующий – 50±15, малооперирующий – 13±5 ЭП коленного сустава в год.

один день) ЭП обоих коленных суставов выполнялось в 7,6% случаев. За немногочисленными исключениями практически всем пациентам проводилась периперационная внутривенная антибиотикопрофилактика, а в качестве антимикробного препарата в большинстве случаев использовался цефуроксим. В 84% случаев для фиксации как минимум одного компонента эндопротеза использовали антибиотик в костном цементе.

Работа D.Galat и соавт. [16], опубликованная в The journal of bone and joint surgery в январе 2009 г., посвящена изучению влияния ранних послеоперационных осложнений на выживаемость эндопротезов коленного сустава. Основу исследования составили 17 784 случая первичного ЭП коленного сустава, выполненного в период с 1981 по 2004 г. в Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, США).

Факторы риска инфекций области хирургического вмешательства

При анализе крупных баз данных [16, 23, 42] принято считать, что любая реоперация, выполненная по поводу инфекции после ЭП коленного сустава, автоматически означает наличие глубокой ИОХВ. Спектр этих хирургических вмешательств включает в себя дебридмент, удаление компонентов эндопротеза, имплантацию новых компонентов, артродез или ампутацию. Реконструктивные операции по поводу дефектов мягких тканей

(замещение дефекта мягких тканей свободными или несвободными лоскутами) не относят к операциям по поводу глубоких ИОХВ, поскольку к моменту реконструкции эндопротез либо уже удален, либо успех реконструктивной операции сохранит его. В соответствии с этими критериями и осуществляется подсчет случаев глубоких ИОХВ. Результаты N.SooHoo и соавт. [42] представлены в табл. 1. Данные E.Jämsen и соавт. [23] об общей безинфекционной выживаемости эндопротезов коленного сустава представлены на рис. 1, а результаты статистического анализа исходов первичного и ревизионного ЭП представлены в табл. 2, для упрощения восприятия которой мы привели только те группы факторов, среди которых хотя бы один параметр имел статистическую значимость.

Пациентосвязанные факторы

К пациентосвязанным факторам риска относят пол, возраст, диагноз, послуживший поводом к ЭП, и коморбидность.

Считается, что чаще реоперации по поводу ИОХВ выполняются мужчинам, и именно эта точка зрения в некоторой степени безосновательно перекочевывает в отечественные руководства по ЭП коленного сустава. Например, E.Jämsen и соавт. [23] оценили оперативный риск хирургического вмешательства (ОРХВ) для мужчин в 1,6 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,3–2,0, *p*<0,05) по сравнению с группой

женщин как после первичного, так и после ревизионного ЭП. Это различие не было связано с возрастом пациентов и было также достоверным при анализе внутри подгруппы пациентов с одним и тем же диагнозом (гонартроз).

Однако во многих других работах авторы не смогли обнаружить истинной связи развития ИОХВ и пола пациента [20, 24, 27, 38]. Более того, N.SooHoo и соавт. [42] вообще пришли к выводу, что у мужчин реоперации по поводу ИОХВ выполняются реже (отношение шансов – ОШ 0,74; 95% ДИ 0,66–0,83, *p*<0,001), и мужской пол снижает вероятность развития ИОХВ на 25%.

Мы считаем, что во многих исследованиях различия по частоте ИОХВ между мужчинами и женщинами обусловлены тем, что пол выступает в качестве «прокси»-представителя других факторов риска, свойственных мужчинам или женщинам. Таким образом, в дальнейших исследованиях едва ли целесообразно проводить общий анализ частоты осложнений в зависимости от пола и делать на этом основании какие-либо выводы, а следует детализировать причины и выделять отдельные категории факторов риска (образ жизни, коморбидность и т.д.).

Влияние возраста на развитие ИОХВ различными авторами также расценивается неоднозначно. E.Jämsen и соавт. [23] не смогли обнаружить влияния возраста пациентов на частоту ИОХВ после ЭП коленно-

Таблица 2. Факторы риска ИОХВ после ЭП коленного сустава, по данным E.Jansen и соавт. [23]

Параметры	Первичное ЭП			Ревизионное ЭП		
	абс.	v ¹	ОРХВ ² (95% ДИ)	абс.	v ¹	ОРХВ (95% ДИ)
Пол						
Женский	28 985	0,66	1	1587	2,46	1
Мужской	11 150	0,97	1,54 (1,21–1,96)³	579	5,18	2,23 (1,38–3,62)
Диагноз						
Первичный гонартроз	35 298	0,66	1	1876	3,23	1
Вторичный гонартроз	1077	1,58	1,86 (1,12–3,11)	46	0	–
Ревматоидный артрит	3040	1,32	1,86 (1,31–2,63)	185	3,24	1,01 (0,44–2,34)
Другие артриты	392	1,28	1,77 (0,73–4,30)	31	3,22	1,03 (0,14–7,40)
Другое	328	0,92	0,93 (0,29–3,04)	28	3,57	1,05 (0,15–7,62)
Тип эндопротеза						
Одномыщелковый	1425	0,35	0,59 (0,24–1,43)	4	0	–
CR/PS ⁴	34 456	0,70	1	574	2,44	1
Связанный (constrained)	3938	1,17	1,74 (1,27–2,40)	1167	3,60	1,75 (0,95–3,21)
Шарнирный (hinged)	316	2,22	2,93 (1,34–6,40)	421	3,09	1,54 (0,72–3,28)
Эндопротез надколенника						
Нет	27 882	0,67	1	1211	3,88	1
Да	12253	0,91	1,18 (0,93–1,50)	955	2,30	0,50 (0,30–0,83)
Антибиотик в цементе						
Да	33 411	0,69	1	1940	2,78	1
Нет	5782	1,00	1,35 (1,01–1,81)	197	6,60	2,10 (1,14–3,88)
Антибиотикопрофилактика						
Нет	174	0	–	22	9,09	3,42 (0,81–14,50)
Только внутривенная	6550	1,05	1,42 (1,08–1,88)	204	6,37	2,12 (1,14–3,92)
Только антибиотик в цементе	493	0,81	1,13	44	4,55	1,85 (0,45–7,65)
Комбинированная	32 918	0,68	1	1896	2,74	1
Послеоперационные осложнения						
Нет	39706	0,70	1	2136	3,04	1
Да	429	4,90	7,08 (4,53–11,06)	30	13,3	5,8 (2,09–16,15)
Время после предыдущего ЭП						
Менее 2 лет		–		1621	4,63	1,74 (1,06–2,86)
Более 2 лет				540	2,71	1
Повод к ревизии						
Расшатывание (асептическое)				528	2,46	1
				291	8,25	2,98 (1,49–5,95)
Вывих				81	3,70	1,76 (0,49–6,27)
		–		258	1,16	0,47 (0,13–1,67)
Перелом кости				68	0	–
Перелом эндопротеза				110	3,64	1,47 (0,48–4,53)
Другие причины				552	1,99	0,84 (0,37–1,87)
				59	1,69	0,65 (0,08–4,94)

¹v – число реопераций на 100 коленных суставов. ²ОРХВ – относительный риск для кривых выживаемости. Значение от 0 до 1 соответствует снижению риска, более 1 – его увеличению. Используется в рандомизированных контролируемых испытаниях и когортных исследованиях. ³Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁴CR/PS – эндопротезы, сохраняющие заднюю крестообразную связку и заднестабилизированные эндопротезы (cruciate retaining/posteriorly stabilized).

го сустава. Тем не менее более молодые пациенты обычно ведут иной образ жизни, чем пациенты старших возрастных групп. В частности, молодые пациенты (применительно к ЭП суставов молодыми считаются пациенты моложе 65 лет) обладают не только большей физической активностью (включая занятия спортом), но и с более высокой веро-

ятностью злоупотребляют алкоголем или различными наркотиками, что, возможно, определит более высокий риск ИОХВ. Например, B.Webb и соавт. [44] отметили, что в одной из исследуемых ими групп все 5 пациентов с ИОХВ были моложе 60 лет, и четверо из них продолжали употреблять кокаин или алкоголь после ЭП.

Доказательством отрицательного влияния молодого возраста на частоту ИОХВ можно считать результаты N.SooHoo и соавт., которые определили, что для пациентов моложе 65 лет риск ИОХВ после ЭП коленного сустава выше на 46% по сравнению с пациентами старшего возраста [42]. Однако G.Peersman и соавт. [33] и M.Wilson и соавт. [45] в

Таблица 3. Индекс коморбидности Charlson [8]

Коморбидность	Баллы*
Метастатическая болезнь	6
СПИД	6
Заболевания печени (тяжелой и средней степени тяжести)	3
Гемиплегия	2
Почечная недостаточность (тяжелой и средней степени тяжести)	2
Сахарный диабет с повреждением органов-мишеней	2
Злокачественные новообразования	2
Лейкемия/лимфома	2
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Заболевания периферических сосудов	1
Цереброваскулярная болезнь	1
Деменция	1
Хронические заболевания легких	1
Системные заболевания соединительной ткани	1
Язвенная болезнь	1
Заболевания печени легкой степени тяжести	1
Сахарный диабет	1
Примечание. Опубликовано с сокращениями, с более полной версией индекса коморбидности можно ознакомиться по ссылке [22]. *При наличии нескольких сопутствующих заболеваний баллы суммируются.	

результате анализа 6489 и 4171 случаев ЭП коленного сустава соответственно получили еще большую частоту ИОХВ в группе молодых пациентов, которым ЭП коленного сустава было выполнено по поводу вторичного и, в особенности, посттравматического остеоартроза. Более высокая частота ИОХВ у таких пациентов обусловлена предшествовавшими реконструктивными хирургическими вмешательствами на коленном суставе. Таким образом, мы считаем, что в настоящее время возраст пациентов следует, так же как и пол, расценивать как вероятный «прокси»-фактор риска ИОХВ, а в целом этот вопрос должен исследоваться дополнительно путем детализации рисков, связанных с возрастом.

Известным фактором риска ИОХВ является диагноз, послуживший поводом к ЭП, в частности ревматоидный артрит [4, 26, 28, 45]. M.Wilson и соавт. считают, что это, вероятно, обусловлено хронической иммуносупрессией ввиду постоянного приема стероидных препаратов [45], а C.Luessenhor и соавт. [28] полагают, что ИОХВ при ревматоидном артрите определяются локальным нарушением иммунных функций. В исследовании E.Jämsen и соавт. достоверно чаще после первичного ЭП реоперации выполнялись пациентам, у которых поводом к ЭП послужил ревматоидный артрит (ОРХВ – 1,86, 95% ДИ 1,31–2,63), по сравнению с пациентами с гонартрозом. Кроме того, более высокий риск реоперации по поводу ИОХВ

по сравнению с пациентами с первичным остеоартрозом (ОРХВ – 1) имелся у пациентов с посттравматическим гонартрозом (M17.2 и M17.3 по МКБ-10, ОРХВ – 2,4, 95% ДИ 1,3–4,2), неуточненным гонартрозом (M17.9, ОРХВ – 2,7; 95% ДИ 1,3–5,4), серопозитивным ревматоидным артритом (ОРХВ – 1,7; 95% ДИ 1,1–2,6) и периартикулярным переломом (ОРХВ – 6,3; 95% ДИ 2,0–20,0). Спустя год после первичной операции частота реопераций у пациентов с ревматоидным артритом не отличалась от таковой пациентов с первичным остеоартрозом (ОРХВ – 1,3; 95% ДИ 0,6–3,0, рис. 2) [23]. Полученные E.Jämsen и соавт. [23] данные о том, что серопозитивные ревматоидные артриты ассоциированы с худшими результатами и с более высоким риском ИОХВ, соответствуют результатам более ранних исследований [3, 4, 26, 28, 33, 45, 46].

Более высокая частота ИОХВ, возникающая после ЭП коленного сустава по поводу пери- и интраартикулярных переломов, перекликается с более высокой частотой ИОХВ после ЭП тазобедренного сустава по поводу переломов шейки бедренной кости по сравнению с другими причинами ЭП [37]. Суть этой зависимости до конца не ясна, и, по всей видимости, генез более высоких ИОХВ после переломов следует трактовать как мультифакторный.

O.Robertsson и соавт. считают, что при анализе результатов лечения и, в частности, частоты ИОХВ всегда следует разделять группы по полу,

возрасту и диагнозу, послужившему поводом к ЭП [38]. С ними трудно не согласиться, так как в исследованиях распределение пациентов в группах по этим показателям может быть весьма различным, а влияние диагноза на частоту ИОХВ доказано достаточным количеством качественных исследований. Таким образом, мы считаем, что дальнейшие научные работы обязательно должны сравнивать результаты исключительно между группами, выделенными по полу и по поводу к ЭП, а общее смешивание результатов недопустимо.

E.Berbari и соавт. [4] доказали, что важным фактором риска ИОХВ после ЭП коленного сустава являются предшествующие инфекционные процессы в области этого же коленного сустава. Интересные наблюдения имеются у B.Webb и соавт. [44]: у 2 из 12 пациентов ИОХВ развилась после предшествовавшей ИОХВ контралатерального коленного сустава. В других работах нам не удалось обнаружить сведений о влиянии инфекции контралатерального сустава.

В нескольких исследованиях была доказана связь частоты ИОХВ после ЭП с сахарным диабетом [4, 26, 33]. M.Wilson и соавт. [45] утверждают, что ожирение не ассоциировано с риском ИОХВ, но G.Peersman и соавт. [33], S.Ridgeway и соавт. [37] и J.Lentino [26] и др. рассматривают ожирение как фактор риска ИОХВ. Например, 14 из 17 пациентов с парепротезными ИОХВ из наблюдения B.Webb и соавт. [44] имели индекс массы тела более 30 кг/м², а 5 из 14 – более 40 кг/м².

В настоящее время исследователи считают [33, 44], что гипокалиемия не является важным фактором риска ИОХВ: только у 2 из 17 пациентов с ИОХВ после ЭП коленного сустава содержание калия в крови было менее 3,5 mEq/L. В группе высокого риска ИОХВ после ЭП коленного сустава находятся и пациенты с ВИЧ-инфекцией [32], однако точные статистические данные по этому вопросу нам не известны.

В целом мы считаем обоснованным использование для оценки риска ИОХВ индекс коморбидности. N.SooHoo и соавт. [42] в своей работе использовали индекс коморбидности Charlson (табл. 3) и выяснили, что 1 балл обуславливает повышение риска ИОХВ на 25%, 2 балла – на 20%, а более 2 баллов – на 100% по сравнению с 0 баллами индекса Charlson (см. табл. 1). Примечательно, что 2 балла коморбидности характеризуются меньшим повышением риска, чем 1 балл. Это обусловлено тем, что распространенный индекс коморбидности

Charlson не валидирован для прогнозирования ИОХВ, что диктует необходимость разработки новой шкалы, специализированной для инфекционных осложнений после ЭП крупных суставов и коленного, в частности. К сожалению, в настоящее время мы лишены такого инструмента, а влияние различных сопутствующих заболеваний на частоту ИОХВ после ЭП коленного сустава изучено недостаточно широко. В связи с этим мы считаем, что новая шкала прогнозирования риска ИОХВ в соответствии с коморбидностью должна рассматривать риски ИОХВ, выясненные в многочисленных качественных исследованиях таких осложнений после ЭП тазобедренного сустава (табл. 4). Важно понимать, что сила влияния каждого из факторов достоверно неизвестна.

Тип эндопротеза

Частота ИОХВ в исследовании E.Jämsen и соавт. [23] была достоверно большей при использовании связанных (constrained) и шарнирных (hinged) эндопротезов по сравнению с несвязанными тотальными эндопротезами и одномыщелковыми эндопротезами (рис. 3), однако при более тщательном статистическом анализе было обнаружено, что такая закономерность характерна только для первичного ЭП (см. табл. 2). При этом, несмотря на то, что частота ИОХВ была наименьшей после одномыщелкового ЭП, такие эндопротезы в целом не показали преимуществ по выживаемости по сравнению с несвязанными тотальными эндопротезами в подгруппе пациентов с первичным остеоартрозом (ОРХВ – 0,6; 95% ДИ – 0,2–1,5).

К более высокой частоте ИОХВ после первичной операции с использованием связанных (constrained) или шарнирных (hinged) эндопротезов следует относиться с осторожностью, поскольку спектр патологий, при которой показаны эти конструкции, отличается от показаний к протезированию тотальными несвязанными и одномыщелковыми эндопротезами. В частности, связанные и шарнирные эндопротезы чаще применяются при более тяжелых патологических изменениях коленного сустава, которые также могут обуславливать более высокий риск ИОХВ.

Более низкая частота ИОХВ после одномыщелкового ЭП по сравнению с тотальным подтверждалась и в более ранних работах [3, 14, 38]. Авторы объясняли это тем, что одномыщелковое ЭП менее инвазивно. Однако частота ИОХВ после одномыщелкового ЭП в работе E.Jäm-

Таблица 4. Факторы риска ИОХВ после ЭП тазобедренного сустава [1]

Группа риска	Фактор риска
Повышенная контаминация*	Ревизионное ЭП
	Время операции более 150 мин
	Инфекционное поражение сустава в анамнезе
Иммуносупрессивные состояния	Воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, системная красная волчанка)
	Сахарный диабет
	Трансплантация органов
	Злокачественные новообразования/метастатическая болезнь
	Лекарственная, радиационная иммуносупрессия, СПИД
	Гемофилия
	Нарушение статуса питания (ожирение/дефицит питания)
*Не полностью соответствуют коморбидности.	

sen и соавт. [23] хотя и была меньше, чем после тотального несвязанного ЭП, но статистически незначимо (см. рис. 3, табл. 2). Вероятно, отсутствие статистических различий в их работе было обусловлено небольшим числом ИОХВ после одномыщелкового ЭП и короткими сроками послеоперационного наблюдения. В частности, O.Furnes в 2007 г. по результатам 10-летних наблюдений обнаружил, что частота ИОХВ после трехкомпонентного ЭП коленного сустава втрое превышает частоту ИОХВ после одномыщелкового ЭП [14]. На наш взгляд, при выборе типа эндопротеза (тотальный несвязанный или одномыщелковый) у конкретного пациента не следует в первую очередь руководствоваться риском ИОХВ.

Антибиотикопрофилактика

По данным E.Jämsen и соавт. [23], после первичного ЭП наименьший риск ИОХВ имел место в случае использования комбинированной периперационной антибиотикопрофилактики (внутривенная и локально антибиотик в цементе, фиксирующем компонент эндопротеза) по сравнению с изолированной антибиотикопрофилактикой (см. табл. 2). При этом отказ от локальной антибиотикопрофилактики (антибиотик в цементе) носил более драматический характер (ОРХВ – 1,42; 95% ДИ 1,08–1,88), чем отказ от внутривенной антибиотикопрофилактики (ОРХВ – 1,13; 95% ДИ 0,42–3,04), по сравнению с комбинированной антибиотикопрофилактикой. Эта закономерность была такой же и после ревизионного ЭП: ОРХВ – 2,12 (95% ДИ 1,14–3,92) и 1,85 (95% ДИ 0,45–7,65) соответственно. Несмотря на это, после ревизионного ЭП по поводу ИОХВ (рис. 4) достоверные различия наблюдались только при сравнении внутривенной схемы антибиотикопрофилактики с комбинированной (см. табл. 2).

Локальная антибиотикопрофилактика ИОХВ после ЭП суставов в виде антибиотика в цементе набирает все большую популярность. В Европе наиболее часто этот вид антибиотикопрофилактики при первичном ЭП используется в скандинавских странах [12]. По данным E.Jämsen [23], наименьшая частота ИОХВ была получена при использовании комбинированной антибиотикопрофилактики, состоящей из внутривенного введения антибиотиков и использования костного цемента с антибиотиком для фиксации как минимум одного из компонентов эндопротеза. Эти данные аналогичны снижению частоты ИОХВ при такой же схеме антибиотикопрофилактики при первичном ЭП тазобедренного сустава, по данным 22 170 хирургических вмешательств из норвежского регистра ЭП [12].

Однако научного обоснования этот способ профилактики не имеет [1, 19, 43], а рутинное применение антибиотика в цементе для профилактики ИОХВ недопустимо! Он показан только у пациентов с высоким риском ИОХВ [1, 10, 25, и др.] или индивидуально в тех случаях, когда операция выполняется в субоптимальных условиях (отсутствует вертикальный ламинарный поток и т.п.) [9]. Подробнее мы освещали этот вопрос в обзорной статье, опубликованной во втором номере журнала «Инфекция в хирургии» в 2009 г. [1]. Более того, вопрос антибиотикопрофилактики ИОХВ при ЭП тазобедренного и коленного суставов заслуживает отдельного обзора, обусловленного появлением в 2007–2009 гг. нескольких новых крупных исследований.

Ранние послеоперационные осложнения

Возникновение послеоперационных осложнений способствует повышению риска реоперации по

воду ИОХВ. Самое крупное специализированное исследование, посвященное анализу влияния ранних послеоперационных осложнений, принадлежит D.Galat и соавт. [16]. Основу исследования составили 17 784 случая первичного ЭП коленного сустава. В течение 30 сут после операции повторные хирургические вмешательства, обусловленные проблемным заживлением операционной раны, потребовались 59 (0,33%) пациентам. Для этих осложненных случаев 2-летняя вероятность последующего «большого» хирургического вмешательства (удаление компонентов эндопротеза, реконструкция дефекта мягких тканей лоскутами или ампутация) и глубоких ИОХВ составила 5,3 и 6,0% соответственно. Сравнение выполнялось с группой пациентов без ранних осложнений со стороны операционной раны. Для этой группы 2-летняя вероятность риска повторных операций и глубоких ИОХВ составила 0,6 и 0,8% соответственно ($p < 0,001$ для обоих сравнений; рис. 5).

В исследовании E.Jämsen и соавт. [23] было обнаружено, что возникновение любых послеоперационных осложнений способствует повышению риска реоперации по поводу ИОХВ (ОРХВ – 7,2; 95% ДИ 4,8–10,8) по сравнению с неосложненным течением. Наибольшая частота реопераций по поводу ИОХВ имела место после таких послеоперационных осложнений, как анестезиологические (11,8%, 2 пациента из 17; 95% ДИ 3,3–34,3), поверхностная ИОХВ (21,9%, 14 пациентов из 46; 95% ДИ 13,5–33,4), гематомы (13,9%, 5 пациентов из 36; 95% ДИ 6,1–28,7) и некроз краев раны (14,3%, 7 пациентов из 49; 95% ДИ 7,1–26,7). В тех случаях, когда ранних послеоперационных осложнений зарегистрировано не было, ИОХВ, потребовавшие реоперации, возникли в 0,82% случаев (95% ДИ 0,74–0,91).

Ревизионные вмешательства

Одним из наиболее значимых и общеизвестных факторов риска развития ИОХВ являются ревизионные вмешательства [4, 5, 33, 46]. Однако в настоящее время считается доказанной лишь ассоциация ревизионных вмешательств с более высоким риском ранних ИОХВ, в то время как факторы риска поздних ИОХВ после ревизионного ЭП практически не исследовались. E.Jämsen и соавт. [23] выяснили, что ревизионные операции с частичной (ОРХВ – 3,4; 95% ДИ 2,2–5,5) и полной заменой (ОРХВ – 4,7; 95% ДИ 3,6–6,3) компонентов эндопротеза ассоциированы с достоверно

более высокой частотой септической несостоятельности эндопротеза в последующем по сравнению с первичным ЭП без замещения суставной поверхности надколенника. Кроме того, авторы обнаружили, что на частоту ИОХВ после ревизионного ЭП влияли пол, тип антибиотикопрофилактики и повод к ревизионному вмешательству. При этом диагноз, послуживший поводом к первичному ЭП, и возраст пациентов не влияли на частоту ИОХВ (см. рис. 1, табл. 2), что противоречит выводам P.Sheng и соавт. [40, 41]. Однако при рассмотрении этой зависимости стоит учитывать тот факт, что хирурги часто предпочитают отказываться от многократных ревизионных вмешательств у пожилых и коморбидно компрометированных пациентов, и, следовательно, возраст пациентов все-таки будет влиять на частоту ИОХВ.

К полученным данным нужно относиться с особым вниманием, так как, например, одна из самых распространенных ревизионных операций по замене изношенного или нестабильного полиэтиленового вкладыша не безобидна не только с точки зрения риска ИОХВ. Например, G.Babis и соавт. [2] за период с 1985 по 1997 г. выполнили 56 ревизионных операций замены вкладыша (27 по поводу нестабильности и 24 по поводу износа, 5 случаев – другие причины) 55 пациентам. Несмотря на то что в среднем функциональные результаты улучшились, в 25% случаев в среднем через 3 года потребовались повторные ревизионные вмешательства, а кумулятивная выживаемость эндопротезов через 5,5 лет составила всего лишь $63,5 \pm 14,4\%$. Глубокая ИОХВ в наблюдении G.Babis возникла только у одного пациента с сахарным диабетом, однако мы остановились на этой работе не потому, что она доказывает риск ИОХВ после замены вкладыша, а потому, что такая операция несет в себе риски последующих реопераций с неизбежным риском ИОХВ.

К аналогичным данным несколько ранее пришли G.Engh и соавт. [13], которые выяснили, что из 48 случаев изолированной замены полиэтиленового вкладыша повторная операция в среднем через 54 мес потребовалась 7 пациентам. Авторы подчеркивают, что с целью снижения риска повторных операций изолированную замену вкладыша не следует выполнять, если износ соответствует 3–4-й степени с сопутствующей деляминацией, поскольку в короткие сроки произойдет износ и нового вкладыша.

Чем позже после первичного ЭП выполнено ревизионное по поводу инфекции, тем меньше риск последующих реопераций по поводу ИОХВ. Так, большее количество реопераций в исследовании E.Jämsen и соавт. [23] потребовалось после ревизионных ЭП, выполненных в течение 2 лет после первичного ЭП (ОРХВ – 1,7; 95% ДИ 1,1–2,9), по сравнению с ревизионными операциями, выполненными позже двухлетнего срока. ИОХВ возникли в 33% случаев после такого «раннего» ревизионного ЭП ($p < 0,001$ при сравнении причин ревизий между группами «ранних» и «поздних» ревизионных ЭП) и были сильно ассоциированы с необходимостью многократных последующих реопераций по поводу инфекции (ОРХВ – 3,0; 95% ДИ 1,5–6,0). Другие причины ревизионных операций не показали ассоциации с риском последующих реопераций по поводу ИОХВ [23].

По данным многих исследований [13, 17, 23, 29, 31], ревизионные вмешательства по поводу замены компонентов эндопротеза ассоциированы с высоким риском ранних ИОХВ (ОРХВ до 1,76). Эта ассоциация может быть обусловлена как собственно ревизионной операцией, так и наличием «дремлющей» инфекции после первичной операции, что, соответственно, нужно учитывать при планировании ревизии, и, возможно, в некритичных случаях будет предпочтительным отказаться от ревизии.

Социальноэкономические и этнические факторы

Нам удалось обнаружить только две работы, посвященные влиянию социальноэкономических факторов на риск ИОХВ после ЭП. V.Webb и соавт. [44] провели ретроспективный анализ 483 пациентов, перенесших первичное ЭП коленного сустава. В зависимости от финансового благосостояния пациентов, определяемого по типу медицинской страховки США (Private и Medicare, Medicaid и Hospital Indigent/Insurance), были выделены две группы пациентов: малообеспеченные [263 (54,4%) пациента] и обеспеченные [220 (45,6%) пациентов]. Средний срок наблюдения составил 2,3 года. Аналогичный анализ был выполнен также для групп ЭП тазобедренного сустава (282 пациента: 150 – обеспеченные, 132 – малообеспеченные). Во всех группах использовалась одинаковая хирургическая техника и схема антибиотикопрофилактики. В результате было обнаружено, что частота ИОХВ после ЭП коленного сустава в группе малообеспеченных пациентов хотя

статистически и незначима, но оказалась более высокой, чем в группе обеспеченных пациентов (3,04 и 1,89% соответственно; $p=0,56$). Примечательно, что средний возраст пациентов не влияет на частоту ИОХВ. Социальноэкономический фактор в данном случае опять же может выступать не как самостоятельный фактор риска ИОХВ, а как «прокси»-фактор. В частности, частота ревматоидного артрита в группе малообеспеченных пациентов оказалась хотя и статистически незначимой, но более высокой ($p=0,0739$).

Различия в случае ЭП тазобедренного сустава между группами оказались значимыми: 3,78% в группе малообеспеченных пациентов и 0% в группе обеспеченных ($p=0,0216$). При этом в группе малообеспеченных пациентов чаще поводом к ЭП служил посттравматический ($p=0,0022$) и аваскулярный некроз (или остеонекроз; $p<0,0001$), в то время как в группе обеспеченных пациентов чаще встречался коксартроз ($p<0,0001$).

Еще в одной работе N.SooHoo и соавт. [42] пришли к выводу, что частота ИОХВ после первичного ЭП коленного сустава выше у пациентов со страховкой Medicaid по сравнению с Private Insurance (см. табл. 1). Однако исследование N.SooHoo и соавт. не было специализированно ориентированным на изучение влияния социальноэкономических факторов, а при анализе не учитывались пациенты со страховкой Hospital Indigent/Insurance.

Определенное влияние на частоту ИОХВ после ЭП оказывают расовые и этнические факторы. S.Ibrahim и соавт. [21] в 2005 г. выяснили, что частота инфекционных осложнений после ЭП коленного сустава значительно выше у афро-американцев и латиноамериканцев по сравнению с представителями белой расы. При анализе к инфекционным осложнениям авторы относили не только ИОХВ, но и пневмонии и инфекции мочевых путей. Однако при отдельном сравнении различных инфекционных осложнений авторы обнаружили только лишь более высокую частоту инфекций мочевых путей у афро-американцев и латиноамериканцев, а частота поверхностных и глубоких ИОХВ после ЭП не зависела от расы. Годом позже N.SooHoo и соавт. [42] по результатам 222 684 случаев первичного ЭП коленного сустава

обнаружили, что частота ИОХВ у латиноамериканцев значительно выше (ОШ – 1,21; 95% ДИ 1,03–1,43, $p=0,02$) по сравнению с представителями белой расы, а частота ИОХВ у афро-американцев была такой же ($p=0,27$). Данные о влиянии расово-этнических факторов в популяции РФ отсутствуют, однако, учитывая многонациональный характер нашего государства, целесообразно проведение такого исследования, что в последующем может оптимизировать профилактику ИОХВ.

Заключение

Наиболее важными факторами, влияющими на частоту развития глубоких ИОХВ после первичного ЭП, являются возраст, диагноз, послуживший поводом к операции или реоперации, тип эндопротеза, вид антибиотикопрофилактики, послеоперационные осложнения и коморбидность. При этом сила этих факторов риска неодинакова для первичного и ревизионного ЭП.

По всей видимости пол и возраст выступают в роли «прокси»-факторов, а не самостоятельных факторов риска. В связи с этим риски должны быть детализированы путем выделения более мелких групп: по образу жизни, вредным привычкам, коморбидности. Такая детализация позволит более четко выделить группы пациентов, нуждающихся в усиленной профилактике ИОХВ. В частности, мы считаем, что использование сочетанной антибиотикопрофилактики (внутривенной и локальной в виде антибиотика в цементе) оправдано для пациентов с высоким риском ИОХВ, в то время как рутинное применение комбинированной антибиотикопрофилактики приводит к резистентности микроорганизмов. Более того, у пациентов, не входящих в группы риска ИОХВ после ЭП тазобедренного сустава, комбинированная антибиотикопрофилактика не приводит к снижению частоты ИОХВ [1]. Соответственно, рутинное применение комбинированной антибиотикопрофилактики при ЭП коленного сустава в настоящее время должно быть ограничено.

Еще одной проблемой, встречающейся при изучении факторов риска ИОХВ после ЭП коленного сустава, является отсутствие валидированной шкалы коморбидности. В настоящее время нам приходится транспонировать коморбидные факторы риска ИОХВ после ЭП тазобедренного сустава на риски после ЭП коленного сустава без учета их удельной силы.

Возможным фактором риска развития ИОХВ после ЭП являются де-

фекты предоперационной подготовки пациента. Общепринята практика подготовительной санации отдаленных очагов инфекции (кариес, кожные гнойничковые заболевания и т.д.), однако истинный вклад отдаленных очагов инфекции в развитие ИОХВ после ЭП неизвестен.

Статистический анализ любых показателей, выполняемый по данным регистров, несмотря на большую силу выборки, не лишен недостатков. Во-первых, в регистрах не указываются микробиологические аспекты ИОХВ. Во-вторых, в тех случаях, когда благодаря консервативному лечению ИОХВ удалось избежать операции, такое осложнение не будет зарегистрировано. Конечно же, вопрос консервативного лечения парапротезных ИОХВ весьма дискуссионен, но, вероятно, количество удачных консервативных случаев настолько мало, что не будет влиять на истинную картину. Однако мы не знаем истинной эффективности консервативной терапии парапротезных ИОХВ и не можем четко вычислить ее вклад в общие результаты. В-третьих, в регистрах принято указывать диагнозы по МКБ-10 или МКБ-9, рубрики которых не очень четко ориентированы на ИОХВ. Неудивительно, что частота ИОХВ по данным регистров меньше, чем по результатам программ, ориентированных на изучение ИОХВ [20, 24, 35].

Литература

1. Ефименко НА, Грицюк АА, Середа АП, и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии: использование антибиотиков в костном цементе. Инф. в хир. 2009; 7 (2): 15–27.
2. Babis GC, Trousdale RT, Morrey BF. The effectiveness of isolated tibial insert exchange in revision total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2002; 84: 64–8.
3. Bengtson S, Knutson K. The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. Acta Orthop Scand 1991; 62: 301–11.
4. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. Clin Infect Dis 1998; 27 (5): 1247–54.
5. Blom AW, Brown J, Taylor AH et al. Infection after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 2004; 86 (5): 688–91.
6. Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE. The adult hip, 2nd edition, ISBN-10: 078175092X, ISBN-13: 9780781750929, Pages: 1792, Illustrations: 2600, 2007.
7. Canale ST, Beaty JH. Campbell's Operative Orthopaedics, 11th Edition – 4-Volume Set with DVD-ROM, Memphis, Mosby Elsevier, 2007; 4899 p. e-edition ISBN: 978-0-323-04449-3.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40: 373–83.
9. Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. J Bone Joint Surg Am 2002; 84: 759–62.
10. Chiu FY, Lin CF, Chen CM et al. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomized study. J Bone Joint Surg Br 2001; 83: 691–5.
11. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. N Engl J Med 2004; 350 (14): 1422–9.

12. Engesaeter LB, Lie SA, Espebaug B et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand* 2003; 74: 644-51.
13. Engh GA, Koralewicz LM, Peres TR. Clinical results of modular polyethylene insert exchange with retention of total knee arthroplasty components. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 516-23.
14. Fumes O, Espebaug B, Lie SA et al. Failure mechanisms after unicompartmental and tri-compartmental primary knee replacement with cement. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 519-25.
15. Gaine WJ, Ramamohan NA, Hussein NA et al. Wound infection in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82 (4): 561-5.
16. Galat DD, McGovern SC, Larson DR et al. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91 (1): 48-54.
17. Griffin WL, Scott RD, Dalury DF et al. Modular insert exchange in knee arthroplasty for treatment of wear and osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 464: 132-7.
18. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect* 1999; 48: 111-22.
19. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard – in opposition. *J Arthroplasty* 2004; 19 (4 Suppl. 1): 73-7.
20. Huotari K, Lyytikäinen O, Seitsalo S; the Hospital Infection Surveillance Team. Patient outcomes after simultaneous bilateral total hip and total knee joint replacements. *J Hosp Infect* 2007; 65: 219-25.
21. Ibrahim SA, Stone RA, Han X et al. Racial/ethnic differences in surgical outcomes in veterans following knee or hip arthroplasty. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (10): 3143-51.
22. Institute for algorithmic medicine: Comorbidity Index and Score of Charlson et al http://www.medalreg.com/qbc/medal/cb1/1_1_3/01-13-01-ver9.pbp3.
23. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty: A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91 (1): 38-47.
24. Jämsen E, Varonen M, Huhtala H et al. Incidence of Prosthetic Joint Infections After Primary Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print].
25. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-Loaded Bone Cement for Infection Prophylaxis in Total Joint Replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 2487-500. doi:10.2106/JBJS.E.01126.
26. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (9): 1157-61.
27. Lubbeke A, Stern R, Garavaglia G et al. Differences in outcomes of obese women and men undergoing primary total hip arthroplasty. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 327-34.
28. Luessenhop CP, Higgins LD, Brause BD, Ranawat CS. Multiple prosthetic infections after total joint arthroplasty: risk factor analysis. *J Arthroplasty* 1996; 11 (7): 862-8.
29. Muoneke HE, Khan AM, Giannikas KA et al. Secondary resurfacing of the patella for persistent anterior knee pain after primary knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 675-8.
30. National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA. <http://www.cdc.gov/nchs/FASTATS/insurg.htm>
31. Parvizi J, Kapuri VR, Saleh KJ et al. Failure to resurface the patella during total knee arthroplasty may result in more knee pain and secondary surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 438: 191-6.
32. Parvizi J, Sullivan TA, Pagnano MW et al. Total joint arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients: an alarming rate of early failure. *J Arthroplasty* 2003; 18 (3): 259-64.
33. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 392: 15-23.
34. Phillips CB, Barrett JA, Losina E et al. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85 (1): 20-6.
35. Phillips JE, Crane TP, Noy M et al. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 943-8.
36. Rand JA, Trousdale RT, Ilstrup DM, Harmsen WS. Factors affecting the durability of primary total knee prostheses. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 259-65.
37. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A et al. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87 (6): 844-50.
38. Robertsson O, Knutson K, Lewold S, Lidgren L. The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975-1997: an update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988-1997. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 503-13.
39. Sculco TP. The economic impact of infected joint arthroplasty. *Orthopedics* 1995; 18 (9): 871-3.
40. Sheng PY, Jansen E, Lehto M et al. Revision total knee arthroplasty with the Total Condylar III system: a comparative analysis of 71 consecutive cases of osteoarthritis or inflammatory arthritis. *Acta Orthop* 2006; 77: 512-8.
41. Sheng PY, Kontinen L, Lento M et al. Revision total knee arthroplasty: 1990 through 2002. A review of the Finnish Arthroplasty Registry. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1425-30.
42. SooHoo NF, Lieberman JR, Ko CY, Zingmond DS. Factors predicting complication rates following total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 (3): 480-5.
43. van de Belt H, Neut D, Schenk W et al. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 557-71.
44. Webb BG, Lichtman DM, Wagner RA. Risk Factors in Total Joint Arthroplasty: Comparison of Infection Rates in Patients With Different Socioeconomic Backgrounds. *ORTHOPEDICS* 2008; 31: 445.
45. Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty: risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72 (6): 878-83.
46. Wymenga AB, van Horn JR, Theeuwes A et al. Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplasty. Prospective multicenter study of 362 knee and 2,651 hip operations. *Acta Orthop Scand* 1992; 63: 665-71.

Сравнение различных способов некрэктомии в эксперименте

В.Ф.Зубрицкий, Е.М.Фоминых, В.А.Шафалинов, А.В.Низовой, Д.С.Уракова, Р.Н.Исламов
Кафедра военно-полевой (военно-морской) хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, 29-я городская клиническая больница им. Н.Э.Баумана «Утоли мои печали», Москва

Comparison of various necrectomies in an experiment

V.F.Zubitsky, E.M.Fominykh, V.A.Shafalinov, A.V.Nizovoy, D.S.Urakova, R.N.Islamov
Department of Field (Naval) Surgery, State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Defense of the Russian Federation; N.E. Bauman "The Healer of Sorrows" City Clinical Hospital Twenty-Nine, Moscow

Основным способом профилактики и лечения гнойно-септических заболеваний и осложнений ранений и травм остается полноценная и ранняя хирургическая обработка раны. Наиболее важным этапом этой операции является рассечение и иссечение всех некротических тканей. Для проведения этого этапа операции

традиционно используют скальпель и ножницы. По ряду характеристик эти инструменты для рассечения тканей не являются оптимальными. Основными проблемами при проведении хирургической обработки раны традиционным способом являются образование вторичных некрозов в области края разреза из-за травмирующего

действия диссектора и кровотечения из разреза.

Благодаря техническому прогрессу для рассечения тканей были предложены методы, основанные на использовании энергии лазерного излучения, электрической дуги, энергии струи жидкости, потока высокотемпературной плазмы и микроволнового излучения [1, 2]. В

Рис. 1. Вид раны после нанесения разреза: а – стальным скальпелем (Ув. 3); б – радиоволновым скальпелем (Ув. 3).

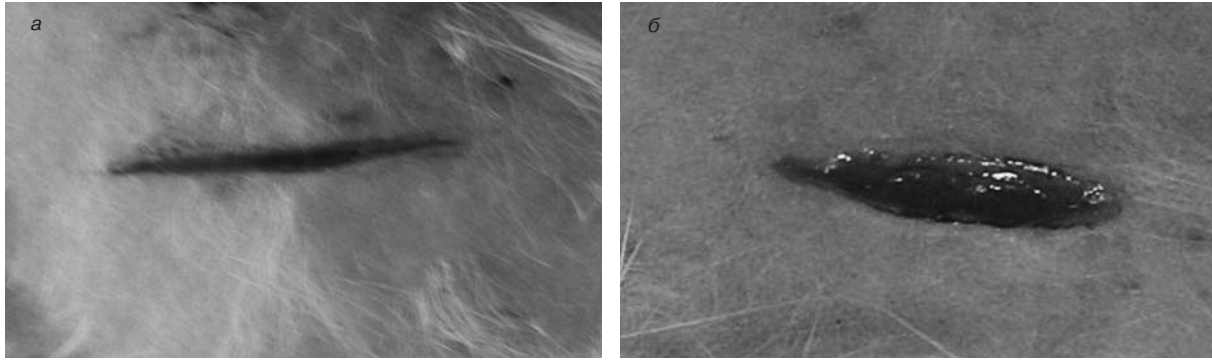
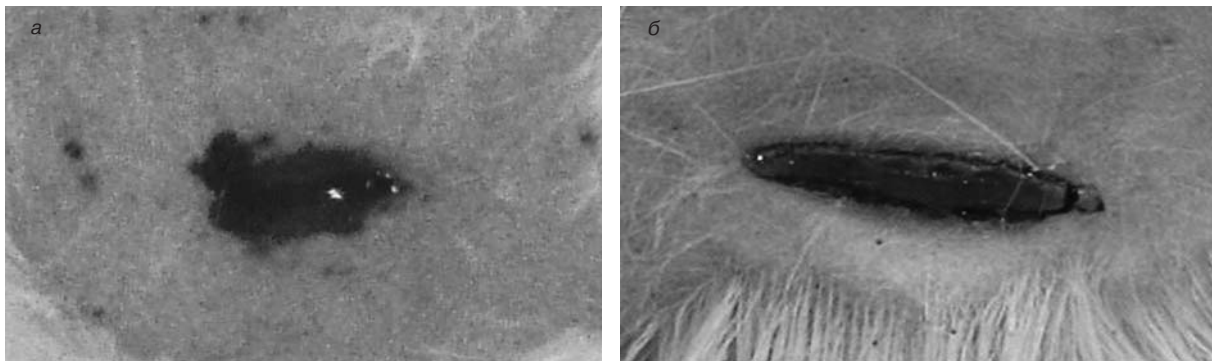


Рис. 2. Вид раны после нанесения разреза: а – эрбиевым лазером (Ув. 3); б – неодимовым лазером (Ув. 3).



описаниях, представленных производителями данных устройств, нередко указываются способность этих диссекторов производить малотравматичный разрез, а также их гемостатические и стерилизующие свойства. Однако сравнение этих методик между собой в эксперименте не проводили [3–6].

С целью сопоставления свойств диссекторов было выполнено экспериментальное исследование, заключавшееся в сравнительном изучении заживления кожных ран у лабораторных животных, нанесенных лазерным, радиоволновым излучением, электрохирургической дугой, потоком плазмы и струей жидкости.

В качестве контроля служили результаты, полученные у животных, которым раны были нанесены стальным скальпелем (далее – 1-я группа). В качестве источника лазерного излучения использован аппарат «Мультилайн» с неодимовым излучателем в режиме контактного лазерирования. Работу проводили на следующих параметрах: длина волны 1079 нм, частота 50 Гц, плотность энергии 50 Дж/см². Животные, которым рану наносили этим диссектором, включены во 2-ю группу. На этом же аппарате использовали эрбиевый лазерный излучатель с длиной волны 2936 нм, при этом применяли максималь-

ную энергию в импульсе 2 Дж/см² с частотой 5 Гц (3-я группа). Еще одной группе животных кожную рану наносили радиоволновым излучателем (4-я группа). Использовали аппарат ЭХВЧ-МТУСИ с частотой колебаний 2640 кГц и выходной мощностью 75 Вт в режиме «резание и коагуляция». Для изучения свойств высокотемпературной плазмы, которая достигает 4000°C, использовали воздушно-плазменную установку «Плазон» с манипулятором для проведения деструкции и коагуляции (5-я группа). В 6-ю группу вошли животные, раны которым наносили электрохирургической дугой, для этого использовали генератор Force FX-8CA с выходной мощностью 70 Вт. Рассечение кожи и подкожной клетчатки струей жидкости производили аппаратом Versajet, у которого скорость подаваемой струи в наконечнике устанавливали максимальной – 1070 км/ч.

В качестве экспериментальных животных использованы 63 белые лабораторные крысы линии Wister, самки, с массой тела 300–350 г. Было сформировано 7 групп в зависимости от применяемого диссектора (по 9 особей в каждой). Методика нанесения разреза была однотипной у всех животных: под внутрибрюшинным тиопенталовым наркозом после удаления шерсти на

спинки наносили разрезы поперек туловища крыс, в центре спины, длиной 15 мм, глубиной 5 мм, до мышц (рис. 1). Сразу после рассечения в ране визуально определяли время остановки кровотечения. Для этого использовали пробу Дуке – к ране через равные промежутки времени прикладывали лист бумаги. Время, через которое на бумаге переставали оставаться следы крови, считали временем остановки кровотечения.

Через 1 сут после нанесения ран, а также на 5-й и 10-й дни по 3 животных из каждой группы выводили из эксперимента передозировкой эфира. Для гистологических исследований высекали участки краев раны размером 0,5×0,5×0,5 см. Препараты фиксировали в 70% этиловом спирте, заливали в парафин и исследовали гистологически (окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона и толуидиновым синим).

Кровотечение из раны, нанесенной при помощи скальпеля, прекращалось через 2,3±0,6 мин. При использовании радиоволнового и электрохирургического скальпеля, неодимового лазера и потоков высокотемпературной плазмы кровотечения не наблюдали. После нанесения раны эрбиевым лазером кровотечение начиналось в процессе процедуры и прекращалось через

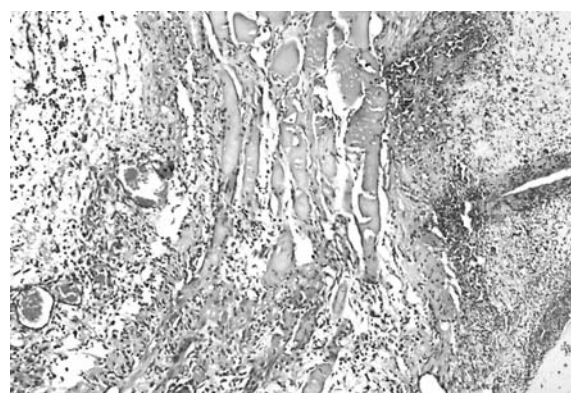
Рис. 3. Вид раны после нанесения разреза: а – потоками плазмы (Ув. 3); б – электрохирургическим скальпелем (Ув. 3).



Рис. 4. Вид раны после нанесения разреза струей жидкости (Ув. 3).



Рис. 5. Микроскопическая картина края раны крысы на 1-е сутки после нанесения раны эрбиевым лазером. Обширная зона некроза, пронизанная нейтрофилами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.



3,4±0,5 мин после воздействия. При использовании энергии струи жидкости кровотечение начиналось сразу же после нанесения раны и сохранялось в течение 1,5±0,8 мин.

Таким образом, при работе с радиоволновым диссектором и электроножом, неодимовым лазером и потоком плазмы отмечен стойкий гемостаз, чего не наблюдали при рассечении кожи другими аппаратами.

Некроз краев раны оценивали на следующий день после нанесения раны, и он был выражен в разной степени при использовании разных аппаратов. Наиболее выраженный некроз отмечен при нанесении раны струей воздушной плазмы (до 1 см от края разреза) и неодимовым лазером (0,3±0,1 см), а при применении стального скальпеля, струи жидкости и эрбиевого лазера в краях раны кожи некроз визуально не наблюдали. При нанесении раны электрохирургическим и радиоволновым скальпелем следы некрозов в краях раны присутствовали, но были выражены минимально (рис. 1–4).

При анализе гистологического материала (рис. 5, 6) получены данные, которые были сопоставимы с клиническими результатами: через 1 сут после выполнения разреза

наиболее выраженные деструктивные изменения в тканях наблюдали у животных 5-й и 3-й групп (рану наносили с помощью плазмы и эрбиевого лазера). В меньшей степени некротизированные ткани образуются при работе с электрохирургическим и радиочастотным скальпелем, а также неодимовым лазером (2, 4 и 6-я группы).

При оценке длительности проведения операции выяснено, что разрез стандартного размера стальным скальпелем был выполнен в среднем за 3,2±1,4 с, а радиоволновым – за 6,1±2,2 с. При использовании эрбиевого лазера рана образовалась за 56,4±4,1 с. Неодимовым лазером разрез был выполнен за 11,2±3,4 с. Для диссекции воздушно-плазменным потоком потребовалось 5,1±2,6 с. Время, затраченное для диссекции электрохирургическим скальпелем, составило 7,3±2,3 с. Для проведения диссекции энергией струи жидкости были необходимы 5,1±3,2 с.

На 5-е сутки сравнивали выраженность воспалительных проявлений (рис. 7, 8). Наиболее выраженная воспалительная реакция отмечена у животных 7-й и 3-й групп (после выполнения разреза струей жидкости и эрбиевым лазером).

На 10-е сутки клинически и гистологически сравнивали выраженность репарации, наличие рубцовой ткани, эпителизации. Полную эпителизацию наблюдали после рассечения кожи животных струей жидкости (7-я группа), а также стальным скальпелем (1-я группа). Частично эпителизовались раны после нанесения разреза радиоволновым (4-я группа) и электрохирургическим (6-я группа) скальпелями, эрбиевым и неодимовым лазерами (2-я и 3-я группы соответственно), жидкой (5-я группа). При этом у животных из этих групп раны были покрыты нормотрофическими грануляциями без признаков воспаления (рис. 9–12). Данные, полученные при гистологическом исследовании, были полностью сопоставимы с клиническими.

Таким образом, анализируя полученные данные эксперимента, установлено, что наиболее быстрая репарация наступила после рассечения тканей стальным скальпелем и струей жидкости. Наихудшие результаты наблюдали после применения потоков плазмы и эрбиевого лазера.

Для выявления стерилизующих свойств этих диссекторов исследование было проведено *in vitro* на тест-колониях *St. aureus* и *E. coli*. Так

Рис. 6. Микроскопическая картина края раны крысы на 1-е сутки после нанесения раны потоками плазмы. Обширная зона коагуляционного некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

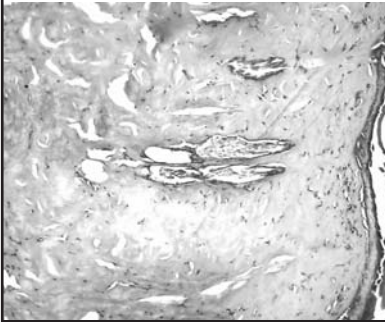


Рис. 7. Микроскопическая картина края раны крысы на 5-е сутки после нанесения раны эрбиевым лазером. Грануляционная ткань в зоне раневого канала. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

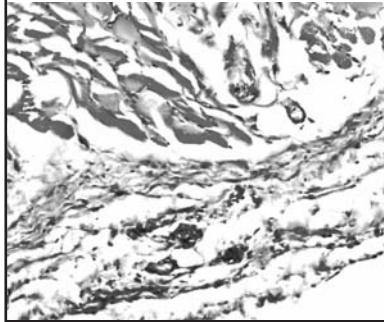


Рис. 8. Микроскопическая картина края раны крысы на 5-е сутки после нанесения раны струей жидкости, полнокровие сосудов всех слоев дермы и подкожной жировой клетчатки, мелкие фокусы периваскулярных кровоизлияний. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

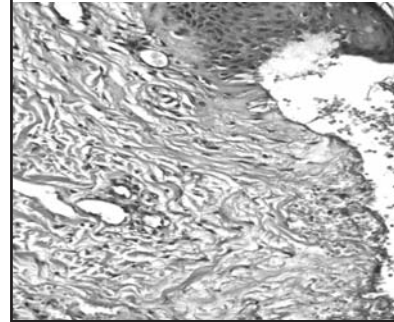


Рис. 9. Вид раны через 10 дней после нанесения разреза: а – стальным скальпелем (Ув. 3); б – струей жидкости (Ув. 3).

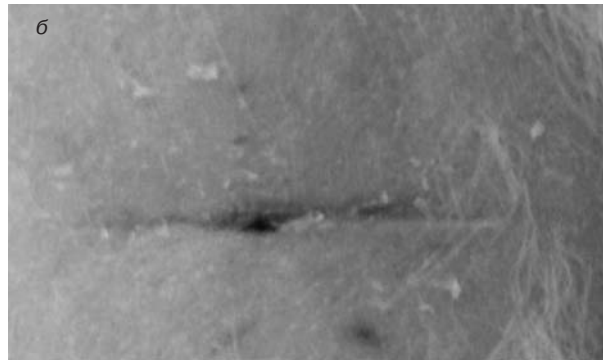
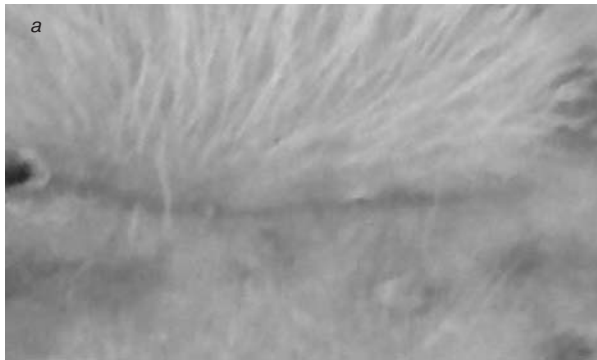
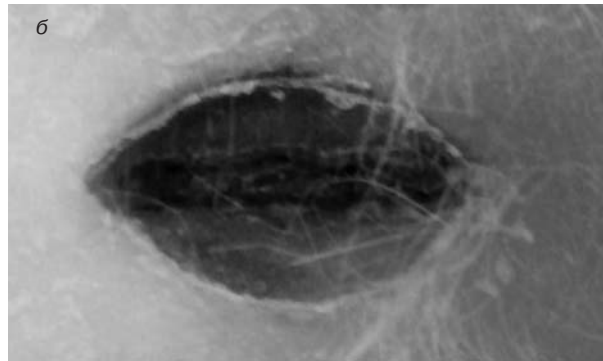
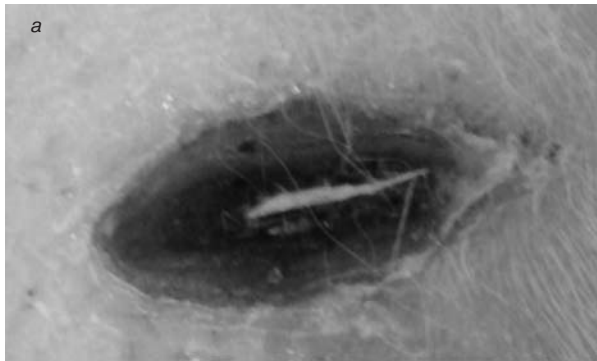


Рис. 10. Вид раны через 10 дней после нанесения разреза: а – радиоволновым скальпелем (Ув. 3); б – неодимовым лазером (Ув. 3).



как непосредственно в зоне высокотемпературной деструкции колоний жизнеспособных микроорганизмов не наблюдается, определяли способности подавления роста микрофлоры в участках, соседних с зоной разрушения. Учитывая особенность взаимодействия плотной питательной среды, применяемой для выращивания микроорганизмов, и струи жидкости, гидрохирургическую систему в данном исследовании не использовали.

При исследовании бактерицидного эффекта *in vitro* использовали колонии *St. aureus* №25923 и *E. coli*

№25922, полученные из ГНИИ стандартизации и контроля медико-биологических препаратов им. Л.Л.Тарасевича, выращенные на питательных средах: желточно-солевой (*St.aureus*) и агаре Эндо (*E. coli*), при температуре 37°C. С целью сравнения стерилизующего эффекта излучений колонии частично разрушали линейными разрезами, так чтобы в промежутке между зонами деструкции оставались участки облученных, но не разрушенных колоний микроорганизмов, шириной до 1 мм. В работе использовали энергетические параметры

аппаратов, аналогичные использованным у животных. После деструкции части колонии культуры переседали с неразрушенных, но облученных участков на питательные среды и инкубировали в течение 24 ч. Для определения количества микроорганизмов производили подсчет числа колоний под трехкратным увеличением на участке 1 см² в центре чашки Петри. Контрольными считали образцы после разрушения колонии стальным скальпелем, так как в этом случае бактерицидное излучение исключалось. Для каждого диссектора бы-

Рис. 11. Вид раны через 10 дней после нанесения разреза: а – эрбиевым лазером (Ув. 3); б – потоками плазмы (Ув. 3).

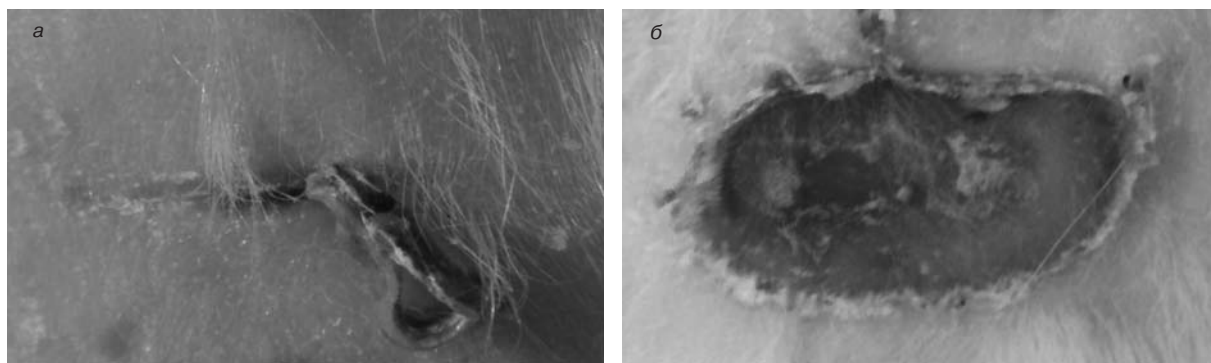
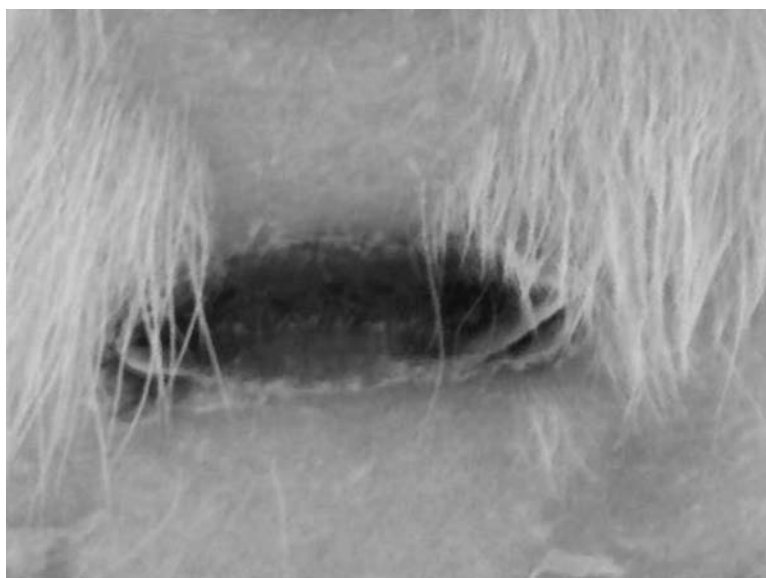


Рис. 12. Вид раны через 10 дней после нанесения разреза электрохирургическим скальпелем (Ув. 3).



ло проведено 10 проб (по 5 на каждую из колоний).

В результате исследования путем подсчета числа колоний было установлено: тестовые пробы *St. aureus* составили $12,0 \pm 6$ колоний на 1 см^2 . После воздействия аппарата ЭХВЧ 50 МЕДСИ выявили $11,5 \pm 3,2$ колонии. После обработки колоний Er:Yag (эрбиевым)-излучателем количество колоний в срезе составило $11,8 \pm 3,3$, а Nd:Yag (неодимовым)-излучателем – $10,7 \pm 3,2$. После обработки колоний воздушно-плазменным диссектором «Плазон» выяснено наименьшее количество колоний – $1,5 \pm 4$. После электроскальпеля в среде пересева определено $11,1 \pm 3,8$ колоний.

Тестовая проба с колониями *E. coli* составила $23,8 \pm 2,0$ колоний на 1 см^2 . После разрушения колоний аппаратом ЭХВЧ 50 МЕДСИ получен рост $20,8 \pm 7,3$ на 1 см^2 . После воздействия Er:Yag (эрбиевым)-излучателем количество колоний *E.*

coli в среднем составило $22,6 \pm 3,8$, а Nd:Yag (неодимовым)-излучателем – $22,0 \pm 7,3$. Наибольшее снижение числа колоний в пробах обнаружили в срезах после использования воздушно-плазменного диссектора «Плазон», при этом число колоний составило $2,2 \pm 6$. После использования электроскальпеля число колоний составило $21,48 \pm 6,0$.

Выводы

1. Экспериментальные исследования на малых лабораторных животных показали, что в отличие от механического рассечения кожи скальпелем применение физических термодиссекторов приводит к замедлению раневого процесса при смене фазы регенерации, сопровождающейся созреванием грануляционной ткани и дальнейшей реорганизацией рубца в фазе ремоделирования вследствие наличия в краях раны зон коагуляционного некроза. За-

живление раневого дефекта происходит не первичным натяжением, а под струпом по типу истинной эпителизации.

2. Механическое рассечение кожи приводит к кровопотери, что нежелательно при проведении хирургической обработки гнойной раны. Из способов, обладающих гемостатическим эффектом, наименьшее повреждающее влияние на края раны оказывают радиоволновой и электрический диссекторы, а также неодимовый лазер.
3. Сравнительный анализ экспериментальных исследований стерилизующих свойств различных типов физических диссекторов при исследованиях на тест-колониях и при оценке результатов бактериальных посевов показал бактериостатическую эффективность потоков плазмы.
4. Таким образом, наиболее рациональным при проведении некрэктомии мягких тканей является использование сочетаний различных диссекторов с использованием наиболее выгодных в данной клинической ситуации свойств.

Литература

1. Лейзерман М.Г. Применение новых технологий в ЛОР-хирургии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
2. Вертьянов А.В., Ханин А.Г. Лечение трофических язв и длительно не заживающих ран лазерным излучением. Хирургия. 1982; 8: 59–63.
3. Брюсов П.Г., Кудрявцев Б.П. Плазменная хирургия. М., 1995.
4. Белик Д.В. Разработка и создание специализированных электрохирургических аппаратов для проведения вмешательств на различных органах человека. Мед. техника. 1995; 3: 11–4.
5. Зенгер В.Г., Наседник А.И., Селин В.Н. О некоторых возможностях применения твердотельных лазеров. Новые достижения лазерной медицины. М., 1993; с. 81–2.
6. Скобелкин О.К. Лазеры в хирургии. М: Медицина, 1989.

Некоторые характеристики возбудителей инфекционного процесса и уровень прокальцитонина в крови

С.А.Шляпников, Б.М.Аджамов, Н.Р.Насер
ГУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе

Some characteristics of the pathogens of an infection process and the blood level of procalcitonin

S.A.Shlyapnikov, B.M.Adzhamov, N.R.Naser
I.I.Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care

Введение

Оценка уровня прокальцитонина в крови является одной из важных величин, характеризующих степень выраженности бактериальной инфекции [1]. В рекомендациях ряда авторитетных международных сообществ предлагается использовать оценку уровня прокальцитонина плазмы для определения показаний к проведению антибактериальной терапии, а также к ее прекращению при достижении уровня менее 0,5 нг/мл [2]. Адекватный выбор антимикробного препарата, несомненно, будет тем более эффективен, чем раньше он состоится, что было доказано в ряде международных исследований [3–5]. С этих позиций особенно важно оценить возможность ранней верификации типа возбудителя в соответствии с его грампринадлежностью [6–8], что может обеспечить возможность раннего начала этиотропной терапии, особенно в ситуациях, когда источник не может быть явно определен в короткие сроки (пневмония, эндокардит, менингит и др.), а промедление может иметь фатальный результат [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможной зависимости уровня прокальцитонина от вида (грампринадлежности) микроорганизма возбудителя инфекционного процесса.

Материалы и методы

Основу работы составили материалы изучения течения разных форм септических реакций у больных с острой хирургической инфекционно-воспалительной патологией, проходивших лечение в НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе с 2008 г. по 2010 г. и полученных при общеклиническом, бактериологическом и серологическом исследованиях. Диагноз сеп-

сиса устанавливали согласно критериям диагностики и классификации, предложенным согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM (1992 г.) [10]. Современные представления о диагностике и классификации сепсиса представлены в практическом руководстве, изданном Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) на основе материалов Калужской согласительной конференции по сепсису (июнь 2004 г.) [11].

При анализе клинического течения септических реакций было выявлено 60 больных с клинической картиной сепсиса, 159 больных с признаками тяжелого сепсиса и 9 пациентов с септическим шоком (табл. 1).

В ходе анализа изучены данные 551 микробиологического исследования разных биологических сред, в которых был выделен патологический микроорганизм.

Для определения уровня прокальцитонина крови использовали количественный иммунохемилюминесцентный метод (аппарат VIDAS B.R.A.H.M.S PCT, bioMérieux).

С целью проведения дальнейшего статистического анализа первоначально было изучено соответствие полученных данных нормальному типу распределения. При этом отмечено, что с высокой достоверностью ($p < 0,01$) изучаемое нами распределение уровня прокальцитонина отличается от нормального. В связи с этим обстоятельством использовали методы непараметрической статистики.

Результаты

Минимальное значение прокальцитонина составило 0,34 нг/мл, максимальное – 87,34 нг/мл, при

этом 25 и 75% перцентили составили 1,55 и 12,3 нг/мл соответственно.

В первую очередь изучено различие уровня прокальцитонина крови у пациентов с выделенными грамположительными (161 наблюдение) и грамотрицательными микроорганизмами (348 случаев; табл. 2). Достоверных различий уровня прокальцитонина крови при сравнительном анализе всего массива выделенных микроорганизмов из всех анализируемых локусов (кровь, трахеальный аспират, перитонеальная жидкость, раневое отделяемое, моча) между их грамположительными и грамотрицательными разновидностями не получено ($p = 0,255138$).

Для дальнейшего исследования сравнили результаты определения уровня прокальцитонина крови и грампринадлежности выделенных микроорганизмов в однородных локусах (табл. 3).

Выполненный анализ оценки различий уровня прокальцитонина в крови при выявлении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в однородных локусах показал, что достоверных различий между анализируемыми показателями в секрете трахеобронхиального дерева, раневом отделяемом и моче нет. В то же время при анализе оценки достоверности различий уровня прокальцитонина при выделении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов из крови выявлена высокая достоверность различий ($p = 0,001252$, см. табл. 3).

Таким образом, можно полагать, что наличие тех или иных микроорганизмов в разных локусах, кроме кровеносного русла, имеет весьма опосредованное значение в количественной выработке прокальцитонина. По-видимому, удален-

Таблица 1. Основные источники сепсиса

Показатель	Внебольничная инфекция	Внутрибольничная инфекция	Всего
Пневмония	16	75	91
Абдоминальная инфекция	32	39	71
Инфекции мочевыводящих путей	9	7	16
Инфекции мягких тканей и костно-суставного аппарата	18	12	30
Инфекции кровотока	2	5	7
Другие (менингит)	3	1	4

Таблица 2. Анализ различий уровня прокальцитонина при грамположительных и грамотрицательных микроорганизмах, выделенных из всех локусов

Сумма рангов грамположительных	Сумма рангов грамотрицательных	U	Z	p	Число грамположительных наблюдений	Число грамотрицательных наблюдений
39299	90496	26258	-1,13796	0,255138	161	348

Примечание. Критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

Таблица 3. Анализ различий уровня прокальцитонина при грамположительных и грамотрицательных микроорганизмах, выделенных из однородных локусов

Локус	Сумма рангов грамположительных	Сумма рангов грамотрицательных	U	Z	p	Число грамположительных наблюдений	Число грамотрицательных наблюдений
Раны	1444,0	4551,0	1038,0	-0,66580	0,50553	28	81
ТБД	6161	14544,50	3666,5	1,201580	0,22952	56	147
Кровь	1202,500	1572,500	382,50	-3,22684	0,00125	40	34
Моча	1787,0	3991,0	1065,0	0,776014	0,43774	161	348

Примечание. Критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

Таблица 4. Анализ различий уровня прокальцитонина при грамположительных и грамотрицательных микроорганизмах, выделенных из крови, при разных источниках инфекционного процесса

Нозология	Сумма рангов грамположительных	Сумма рангов грамотрицательных	U	Z	p	Число грамположительных наблюдений	Число грамотрицательных наблюдений
Пневмония	236,5	228,50	46,5	-2,496	0,01255	19	11
Перитонит	60,0	130,0	39,0	0	1,0	6	13
ИКМТ	20,5	7,5	1,500	1,590	0,11161	13	14
ИМВП	131,0	220,0	67,0	0,512	0,60863	9	17

Примечание. ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей, ИМВП – инфекции мочевыводящих путей.

ность очагов инфекционного процесса от магистрального кровотока нивелирует различия степени воздействия грамположительной и грамотрицательной микрофлоры на выработку прокальцитонина. Наличие активной бактериемии, как правило, с очагом в кровеносном русле сопровождается достоверными различиями в выраженности реакции по выработке прокальцитонина и поступлении его в кровь. Эти результаты соответствуют полученным ранее данным о том, что липополисахарид, основной фрагмент эндотоксина грамотрицательных микроорганизмов, является значительно более сильным стимулятором выработки прокальцитонина, чем экзотоксин грамположительных микроорганизмов [6].

При анализе достоверности различий уровня прокальцитонина в крови при грамположительной и грамотрицательной бактериемии достоверные изменения отмечены только при пневмонии, в то время как при заболеваниях органов

брюшной полости, кожи, мягких тканей, мочевыводящих путей достоверных различий не выявлено (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой достоверности различий воздействия грамотрицательной и грамположительной микрофлоры на уровень выработки прокальцитонина при пневмонии. В ходе анализа не получено достоверных различий при изучении влияния грамотрицательных и грамположительных возбудителей на степень выработки прокальцитонина при разных формах перитонита, инфекции кожи, мягких тканей, а также мочевыводящих путей.

Отсутствие влияния на выработку прокальцитонина микроорганизмов, полученных из верхних дыхательных путей посредством трахеальной аспирации или в ходе санационной бронхоскопии, свидетельствует об их менее значимой роли в патогенезе системной реакции – выработке прокальцитонина.

Для оценки значимости как микроорганизмов, так и биологического локуса инфекционного процесса (место выделения анализируемых микроорганизмов) в продукции и уровне прокальцитонина в крови проведен двухфакторный дисперсионный анализ, результаты которого представлены в табл. 5.

Полученные данные свидетельствуют о том, что 19% общей дисперсии признака «выработка прокальцитонина в ответ на развитие инфекционного процесса» обусловлено воздействием двух факторов, характеризующихся высокой достоверностью влияния, – присутствием микроорганизмов и наличием источника инфекционного процесса. Исходя из этого, можно считать, что полученные данные указывают на достоверность прокальцитонинового теста как маркера бактериального инфекционного процесса. Определяя 19% дисперсии всего массива факторов, влияющих на выработку прокальцитонина, они являются

Таблица 5. Значимость влияния вида микроорганизмов и источника инфекционного процесса на уровень прокальцитонина

Параметр	Сумма квадратов дисперсий	Степень свободы	Средний квадрат дисперсии	Критерий Фишера	p
Источник	8333,98	14	595,2842	3,234315	0,000062
Микроорганизм	9320,94	23	405,2581	2,201859	0,001157
Другие факторы	92210,38	501	184,0526		

Таблица 6. Уровни прокальцитонина (в нг/мл) при бактериемии грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами

Вид микроорганизма	Среднее	Медиана	Мода	Минимум	Максимум	25%	75%	n
Грамположительные	8,43	1,98	1,02	0,48	56,77	1,065	5,39	40
Грамотрицательные	13,97	3,28	3,02	0,97	87,34	2,560	21,73	34

принципиальными и значимыми.

Наибольшие различия между грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами в стимулировании выделения прокальцитонина в ответ на появление в кровеносном русле их продуктов – эндотоксина грамотрицательных микроорганизмов и экзотоксина грамположительных микроорганизмов – выявлены при бактериемии. В табл. 6 представлены данные описательной статистики.

Все значения прокальцитонина, выделившегося в ответ на воздействие эндотоксина грамотрицательной микрофлоры, превышают аналогичные показатели грамположительных микроорганизмов (см. табл. 6). Средние значения 8,43 и 13,97 нг/мл при грамположительной и грамотрицательной микрофлоре соответственно различаются в 1,5 раза, хотя и высокодостоверно, а 75% перцентили – более чем в 4 раза – 5,39 и 21,73 нг/мл. Эти данные подтверждают гипотезу, согласно которой эндотоксин грамотрицательной микрофлоры значительно сильнее стимулирует выделение прокальцитонина в системный кровоток, чем экзотоксин грамположительных микроорганизмов.

Обсуждение

В ходе проведенного статистического анализа изучены данные об уровне прокальцитонина в крови у больных с разной инфекционной патологией, проходивших лечение в центре по лечению тяжелого сепсиса г. Санкт-Петербурга. В ходе двухфакторного дисперсионного анализа было показано, что в структуре дисперсии всего массива прокальцитонина высокодостоверный вклад имели такие признаки, как источник (основной локус) инфекционного процесса и присутствие микроорганизмов, ($p=0,000062$ и $p=0,001157$ соответственно). Такой результат прежде всего свидетель-

ствует о важности и достоверности определения уровня прокальцитонина в крови как маркера инфекционного бактериального процесса.

В ходе сравнительного статистического анализа также было отмечено, что из всех проанализированных локусов инфекционного процесса достоверные различия между эффектом грамположительной и грамотрицательной микрофлоры на выработку прокальцитонина выявлены только у больных с бактериемией ($p=0,001252$). При этом грамположительные микроорганизмы имели более низкий уровень прокальцитонина (8,43 нг/мл), чем грамотрицательные (13,97 нг/мл). Учитывая отличающийся от нормального характер распределения массива прокальцитонина, особый интерес для сравнения представили 25 и 75% перцентили. Так, 25% перцентили у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов составили 1,065 и 2,56 нг/мл соответственно. Тенденция к более сильной реакции на грамотрицательную микробную агрессию в виде выработки прокальцитонина представляется вполне очевидной. Однако при сравнении 75% перцентилей (5,39 и 21,73 нг/мл при грамположительных и грамотрицательных микроорганизмах соответственно) видно, что их значения различаются в 4 раза.

Представляется весьма интересным тот факт, что наиболее достоверные различия по уровню системной реакции в виде выработки прокальцитонина отмечены у тех больных с бактериемией, у которых была пневмония. Причем различия между аналогичными возбудителями, выделенными из трахеобронхиального дерева, не были столь значимыми.

Таким образом, исследование зависимости между выделенными возбудителями из разных биологических локусов показало достовер-

ную разницу по уровню выделяемого прокальцитонина в ответ на воздействие грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, циркулирующих в кровеносном русле. Наличие такой зависимости позволяет уже через 20 мин после поступления больного (столько времени требуется на определение уровня прокальцитонина) перейти от эмпирической антибактериальной терапии к этиотропной.

Литература

1. Simon L, Gauvin F, Amreys DK et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206–17.
2. Hochreiter M, Ktzbler T, Schweiger AM et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Critical Care* 2009; 13: R83.
3. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. *Chest* 2009; 136 (5): 1237–48.
4. McArthur RD, Miller M, Albertson T et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 284–8.
5. Chan Y-L, Tseng C-P, Tsay P-K et al. Cben. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Critical Care* 2004; 8 (1): R12–20.
6. Abe R, Oda S, Sadabiro T et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Critical Care* 2010; 14: R27.
7. Cherneuskaya E, Beloborodova N, Vostrikova T. Can procalcitonin reflect the etiology of the bacteremia? *Critical Care* 2007; 11 (Suppl. 4): P17.
8. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. М., 2008.
9. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему. Клинич. антимикроб. химиотер. 2000; 2 (1): 2–7.
10. Bone RC, Balk RA et al. American college of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure. *Critical Care Med* 1992; 20 (6): 864–74.
11. Сепсис в начале XXI века: классификация, клиничко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева. М., 2004.

Патогенетические аспекты применения высокообъемной гемофильтрации при септическом шоке

В.Н.Степанюк, В.А.Лазанович, Е.В.Маркелова, Г.А.Смирнов, Я.В.Мячина
ГУЗ Приморская краевая клиническая больница №1, Владивосток;
Владивостокский государственный медицинский университет

Резюме

Изучали роль постоянной заместительной почечной терапии в возможности элиминации провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и их растворимых рецепторов при септическом шоке. Пациенту 30 лет с сочетанной травмой и развившимся септическим шоком (APACHE II – 32 балла, SOFA – 18 баллов), вызванным грамотрицательной микрофлорой (*Enterobacter cloacae*), наряду с традиционной интенсивной терапией, применяли высокообъемную гемофильтрацию в дозе 80 мл/кг/ч в течение 337 ч. В ходе динамического наблюдения за уровнем провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и их растворимых рецепторов в сыворотке крови и фильтрате выявлена возможность управлять их элиминацией и восстановлением баланса при высокообъемной гемофильтрации. Показано, что в период рефрактерного септического шока высокообъемная гемофильтрация приводит к активации рецепторов цитокинов, обладающих противовоспалительным действием. Высокообъемная гемофильтрация является эффективным методом иммунного ответа.

Ключевые слова: патогенез септического шока, постоянная заместительная почечная терапия, высокообъемная гемофильтрация, цитокины, рецепторы цитокинов, элиминация.

Use of high-volume hemofiltration in septic shock: Pathogenetic aspects

V.N.Stepanyuk, V.A.Lazanovich, E.V.Markelova, G.A.Smirnov, Ya.V.Myachina
Primorye Territorial Clinical Hospital One, Vladivostok;
Vladivostok State Medical University

Summary

In this article we discovered the role of CRRT in pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-6 and their soluble receptors elimination in patients with septic shock. The patient, 30, has concomitant injury and developed septic shock (APACHE II – 32, SOFA – 18), caused by gram-negative microflora (*Enterobacter cloacae*) and we combined conventional intensive care with high volume hemofiltration with dose 80 ml/kg/h during 337 hours. As we were observing level of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-6 and their soluble receptors in blood serum we discovered the way of managing their elimination and rebalancing during high volume hemofiltration. It is shown that in patients with refractory septic shock usage of high volume hemofiltration leads to cytokine receptors activation, which have anti-inflammatory action. High volume hemofiltration is an effective method of controlling immunologic response.

Key words: pathogenesis of septic shock, CRRT, high volume hemofiltration, cytokines, cytokines receptors, elimination.

В настоящее время очевидным является то, что в основе патогенеза органно-системных нарушений при сепсисе лежит неконтролируемое иммунное воспаление [1–3]. Сепсис и септический шок характеризуются срывом защитных механизмов, что вызывает типовую адаптационную реакцию на инфекционное вторжение с гиперактивацией факторов, прежде всего врожденного иммунитета. Мощный выброс медиаторов воспаления сначала локально, затем и системно (синдром системной воспалительной реакции – SIRS) приводит к дезадаптации и расстройству функции органов и систем организма, обуславливая клинические проявления синдрома полиорганной недостаточности [1, 4, 5].

В настоящее время большое внимание в лечении тяжелого сепсиса и септического шока уделяют заместительной терапии органной дисфункции, что при наличии высокотехнологичного оборудования позволяет сохранить жизнь пациентам с повреждениями, превышающими возможности адаптивного синдро-

ма. Особое место в лечении септического шока занимает высокообъемная гемофильтрация (ВОГФ), выходящая за пределы коррекции почечной дисфункции, осуществляя восстановление морфофункциональных связей и мультиорганную протекцию [6–8].

Раннее включение в комплексную интенсивную терапию септического шока ВОГФ позволяет в кратчайший период стабилизировать гемодинамику, влияя на уровень сосудистого воспаления путем сорбции медиаторов на поверхность мембраны гемодиализатора, способствует скорейшему восстановлению основных параметров гомеостаза, значительно снижает концентрацию в плазме большинства медиаторов воспаления, обеспечивая возможность «управления» системной воспалительной реакцией. Хорошая способность к элиминации и частичной адсорбции продуктов цитолиза и медиаторов воспаления позволяет применять гемофильтрацию в лечении больных с SIRS, с сепсисом и септическим шоком [7–9].

В нашем центре наблюдался пациент Ф. 30 лет с тяжелой сочетанной автодорожной травмой (торакоабдоминальная, скелетная, тяжелая черепно-мозговая). У больного на 12-е сутки с момента травмы развивался тяжелый грамотрицательный сепсис (в гемокультуре выделен *Enterobacter cloacae*), согласно международной классификации ACCP/SCCM 1992 г. и отечественной РАСХИ 2004 г., пусковым механизмом которого являлось интраоперационное (открытая репозиция оскольчатого перелома левого бедра, остеосинтез пластиной) инфицирование раны бедра (рис. 1). Концентрация уровня прокальцитонина – >10 нг/мл.

На 20-е сутки после травмы и на 12-е сутки после репозиции во время вторичной хирургической обработки раны в условиях операционной развивался рефрактерный септический шок: среднее артериальное давление менее 60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений более 140 уд/мин, температура – 40°C , лейкоцитоз – $2,98 \times 10^{10}$, скорость мочеотделения менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч, чему способствовала обширная, не-

Таблица 1. Содержание TNF-α, IL-6 и их рецепторов в сыворотке крови

Пептид наблюдения ВОГФ	TNF-α, пг/мл	TNF-R1, пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-6Rα, пг/мл
Начало	157,50	1398,81	55,79	8400
Через 24 ч	61,35	1259,43	33,31	7630
Через 48 ч	31,53	1086,70	8,75	7650
Через 72 ч	16,16	1336,20	28,51	7220
Через 120 ч	79,20	1495,36	889,21	5350
Через 168 ч	70,25	1573,03	60,08	7760
Окончание	57,80	1188,57	14,50	7810
Норма	2,09±0,75	514,2±2,05	1,99±0,53	3120±180

Таблица 2. Содержание TNF-α, IL-6 и их рецепторов в фильтрате

Время ВОГФ	TNF-α, пг/мл	TNF-R1, пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-6Rα, пг/мл
Начало	14,48	21,11	0,46	0,19
Через 24 ч	1,47	4,11	0,46	0,21
Через 48 ч	4,61	3,39	0,45	0,20
Через 72 ч	16,16	13,67	0,45	0,20
Через 120 ч	7,85	22,47	10,65	0,20
Через 168 ч	34,99	42,87	3,27	0,20
Окончание	24,65	44,85	0,46	0,81

адекватно дренированная рана и гипогидратация, обусловленная потерями жидкости через рану. Открывшееся кровотечение из раны бедра объемом 1500 мл, снижение показателей Hb – 40 г/л, эритроциты – $1,2 \times 10^{12}$, тромбоциты – $2,0 \times 10^{10}$, а также транслокация воспалительного и некротического компонентов раны в сосудистое русло усугубили течение септического шока.

Тяжесть состояния оценивали по шкале APACHE II (32 балла), степень проявления органной недостаточности – по шкале SOFA (18 баллов). Начата ВОГФ в дозе 80 мл/кг/ч, гемопроцессор «multiFiltrate», гемофильтр AV-1000 (полисульфон). Объем субституата (HF 23, HF 41) 1569 л введен способом пре- и постдилюции. Негативный баланс – 34,83 л. Длительность процедуры – 337 ч. Системную антикоагуляцию не проводили. Рана на бедре велась открытым способом. При вторичной хирургической обработке в условиях операционной трижды открывалось кровотечение (объем 1500–2500 мл), что потребовало ежедневной трансфузии компонентов крови.

Рефрактерный септический шок поддавался коррекции через 6 ч после начала ВОГФ. Попытка снизить дозу гемофильтрации сопровождалась стойкой кардиодепрессией, увеличением дозы катехоламинов. ВОГФ продолжена в прежнем объеме в течение 14 сут.

Почечная дисфункция соответствовала риску (I стадия RIFLE-критерия). Благодаря нефропротективному действию ВОГФ, динамика показателей азотистого обмена сохранялась в пределах нормы на протяжении всего периода лечения.

Рис. 1. Инфицированная рана бедра на фоне открытой репозиции осколочного перелома.



Комплексное интенсивное лечение включало: антимикробную (линезолид), иммунозаместительную (пентаглобин), заместительную гормональную (кортикостероиды), инотропную, респираторную (длительность 41 день) терапию; контроль гликемии, нутритивную поддержку (смешанное энтерально-парентеральное питание 4500 ккал/с). На 53-е сутки больной переведен из отделения реанимации в отделение интенсивной терапии в профильное отделение, а на 62-е сутки в удовлетворительном состоянии выписан из стационара.

Для оценки степени выраженности SIRS определяли уровень провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-α (TNF-α; 17 кДа), интерлейкина-6 (IL-6; 22 кДа) и их растворимых рецепторов TNF-α R1 (50 кДа), IL-6Rα (65 кДа) в сыворотке и фильтрате в начале, каждые 24 ч и в конце процедуры методом твердофазного иммуноферментного анализа с приме-

нием специфических реактивов «R&D diagnostic Inc.» (США). Граница чувствительности метода – 1 пг/мл (табл. 1, рис. 2).

Результаты

Несмотря на проведение постоянной заместительной терапии сывороточный уровень TNF-α и IL-6 оставался высоким. Увеличение концентрации IL-6 отмечено при прерывании ВОГФ ввиду развития массивного кровотечения и клинически соответствовало клинической картине рефрактерного септического шока. При возобновлении ВОГФ в течение 48 ч произошло значительное снижение уровня IL-6. При этом изменения концентрации TNF-α были незначительными (см. рис. 2, табл. 1).

Концентрация TNF-R1 и IL-6Rα в сыворотке превышала нормальные значения, но во всех пробах отмечена отрицательная корреляция по отношению к концентрации TNF-α и IL-6. Минимальное содер-

Рис. 2. Содержание TNF-α и ИЛ-6 в сыворотке крови.

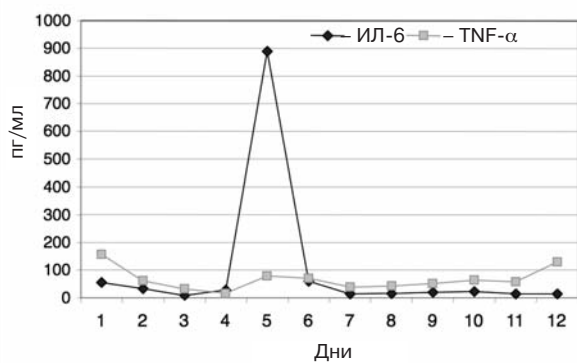


Рис. 3. Содержание TNF-R1 и IL-6Rα в сыворотке крови.

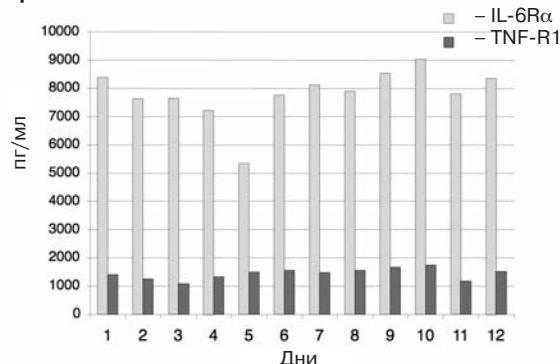


Рис. 4. Содержание TNF-α и ИЛ-6 в фильтрате.

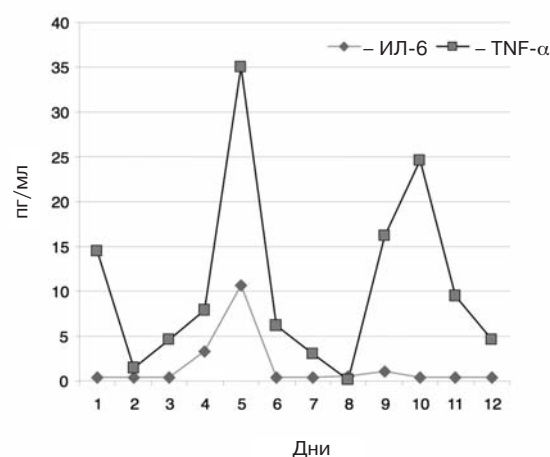
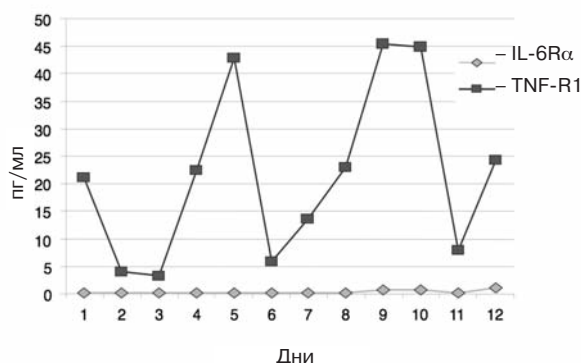


Рис. 5. Содержание TNF-R1 и IL-6Rα в фильтрате.



жание IL-6Rα соответствовало пиковой концентрации IL-6, что свидетельствует о нарушениях иммунных механизмов регуляции системной воспалительной реакции (рис. 3).

При проведении ВОГФ отмечена удовлетворительная среднесуточная элиминация с фильтратом TNF-α ($1147,68 \times 10^3$ пг/сут). Элиминация IL-6 была значительно ниже ($66,24 \times 10^3$ пг/сут). В период рефрактерного септического шока выявлена положительная корреляционная зависимость между содержанием IL-6 в сыворотке и концентрацией TNF-α и IL-6 в фильтрате (табл. 2, рис. 4).

В процессе лечения выявлена элиминация с фильтратом TNF-R1, при этом максимальная концентрация в фильтрате соответствовала пиковым значениям элиминации TNF-α. Удаление с фильтратом IL-6Rα было незначительным (0,19–0,81 пг/мл), что, вероятно, связано с его высокой молекулярной массой (рис. 5).

Заключение

В период рефрактерного септического шока концентрация IL-6 в сыворотке крови была наибольшей, а содержание растворимого рецептора IL-6Rα достигло минимального уровня, что свидетельствует о нарушениях иммунных механизмов регуляции системной воспалительной реакции.

Лечение ВОГФ привело к снижению концентрации TNF-α за счет высокой среднесуточной элиминации с фильтратом и активации IL-6 продукции растворимых рецепторов TNF-α.

Элиминация растворимых рецепторов обратно пропорциональна содержанию в фильтрате TNF-α и в меньшей степени IL-6, что позволяет считать ВОГФ патогенетическим методом лечения тяжелого сепсиса и септического шока.

Литература

1. Гельфанд Б.Р., Звягин А.А., Яковлев С.В. и др. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия.

Инф. и антимикроб. тер. 2004; 6 (2): 46–54.
2. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б. и др. Абдоминальный сепсис: стратегия интенсивной терапии. Анестезиол. и реаниматол. 2006; 6: 4–9.
3. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики. Цитокины и воспаление. 2006; 5 (2): 15–28.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. American College of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644–65.
5. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure, and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864–74.
6. Караськов А.М., Мухомедова Т.В., Семенов И.И. и др. Регрессия септического шока при лечении высокообъемной гемофильтрацией. Грудн. и серд. сосуд. хир. 2005; 3: 61–3.
7. Яковлева И.И., Тимохин В.С., Ляликова Г.В. и др. Высокообъемная гемодиализация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNF-α. Анестезиол. и реаниматол. 2001; 2: 46–8.
8. Ronco C, D'Intini V, Bellomo R et al. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. Анестезиол. и реаниматол. 2005; 2: 87–91.
9. Cole L, Bellomo R, Journois D et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. Intensive Care Med 2001; 27: 978–86.

МЕРОНЕМ

меропенем

**СОЗДАН БЫТЬ
ПЕРВЫМ**

Широкий спектр
зарегистрированных показаний¹

Высокий потенциал преодоления
резистентности и экономичная
результативность^{2,3,4}

Активен в отношении актуальных
госпитальных патогенов¹⁻⁴

АстраЗенека 

**Эффективный старт в терапии
тяжелых госпитальных инфекций**

Ссылки: 1. Инструкция по применению препарата Меронем. 2. Turner P., Diagnostic Microb. and Inf. Disease, 56 (2006) 341-344. 3. Крысанов И.С., Куликов А.Ю., Ягудина Р.И. РМЖ 2006. 4. Яковлев С.В., Белобородов В.Б., Сидоренко С.В., Клиническая фармакология и терапия, 2006, 15 (2)

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ

119334, Москва, ул. Вавилова, д.24, стр. 1 тел.: +7(495) 799 56 99, факс: +7(495) 799 56 98

