

ISSN 2220-2412

Том 11, 2013 г., №4

инфекции в хирургии



РАСХИ



www.sia-r.ru

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hpmp.ru



объединённая
редакция

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова, Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIA MEDICA

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина

Ю.В. Соболева

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Общий тираж 10 тыс. экз.

инфекции в хирургии

Том 11

№4, 2013

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

Б.Р. Гельфанд

И.А. Ерюхин

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)
М.И. Филимонов
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. Апарчин (Иркутск)
А.Г. Бебуришвили (Волгоград)
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)
Н.А. Зубарева (Пермь)
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

ИЗ ЖИЗНИ РАСХИ

III съезд хирургов Юга России
Астрахань, 18–20 сентября 2013 года

5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности нарушений свертывающей системы крови у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, осложненной трофическими язвами голени, и принципы их коррекции

ЮААмирасланов, НГАскеров, МИТитова, ВВЕгорова 6

Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования консервативной терапии

БРГельфанд, ДНПроценко, АВБабаяни, АЕКаратеев 11

Оценка инфузионного влияния на гастроинтестинальную дисфункцию при тяжелой травме

ДВНеронов, ПСЖбанников, ДВМихин, АВЗабусов 17

Метод определения оксидантного потенциала нейтрофилов в оценке течения гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений

ТАДружинина, НСРябин, НАИвачева, ОАЛевашова, НЮАлексеева 23

Влияние дрожжеподобного гриба рода *Candida* на течение инфекционного эндокардита при хирургическом лечении клапанных пороков сердца

ВТСеливаненко, ВАДудаков, СНШатохина, МАМартаков 27

Оптимизация гемостазкорrigирующей терапии у детей с сепсисом

ИБЗаболотских, СВСиньков, НМБгане, АВТрембач 33

Хирургическая реабилитация больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта

ЕГМатякин, ВМИванов, ОВИванова, МВШейкин 40

Влияние фармаконутриентов на эффективность метаболической терапии при тяжелом сепсисе

ААЗиягин, ВСДемидова, ССРодионова 43

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Европейский день знаний об антибиотиках: в поддержку расширения знаний о рациональной антимикробной терапии

49

A DAY IN THE LIFE OF RASSI

III Congress of Surgeons of South Russia
Astrakhan, 18–20 September 2013

5

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Misbalance of blood coagulation system in patients with chronic venous and gravitational ulcers insufficiency

YAAmiraslanov, N.GAskerov, M.I.Titova, VVEgorova 6

Upper gastrointestinal tract acute bleeding: from epidemiology to the conservative therapy concept formation

BRGelfand, DNProtsenko, AVBabayants, AEKaratеev 11

The influence of fluid resuscitation on gastrointestinal dysfunction in major trauma

DVNeronov, PSZbbannicou, DVMikbin, AVZabusov 17

Method for determination of neutrophils` oxidative potential in assessment of pyoinflammatory diseases` clinical course and complications

TADruzbinina, NSRyabin, NAIVacheva, OALevashova, NYAlekseeva 23

***Candida* yeast-like fungus effect on the infective endocarditis in surgical treatment of valvular heart disease**

VTSelivanenko, VADudakov, SNShatobina, MAMartakov 27

The optimizing of hemostasis correction in children with sepsis

IBZabolotskikh, SVSinkov, NMBgane, AVTrembach 33

Surgical rehabilitation of the patients with locally distributed cancer of oral cavity

E.GMatyakin, VMIvanov, OVIvanova, MVSheikin 40

Influence of pharmaconutrients on effectiveness of metabolic therapy in severe sepsis treatment

AAZiyagin, VSDemidova, SSRodionova 43

PRESS RELEASE

European Antibiotic Awareness Day: supporting the rational antimicrobial therapy knowledge expansion

49

III съезд хирургов Юга России

Астрахань, 18–20 сентября 2013 года

III Congress of Surgeons of South Russia

Astrakhan, 18–20 September 2013

18 сентября в Астрахани начал свою работу III съезд хирургов Юга России с международным участием. Открытие съезда состоялось в Театре оперы и балета. С приветственным словом к участникам съезда обратился губернатор Астраханской области Александр Александрович Жилкин. В своем выступлении он подчеркнул, что место проведения съезда выбрано не случайно. За последние годы здравоохранение региона сделало огромный шаг вперед. Произошла практически полная модернизация, создан Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, введен в эксплуатацию и оснащен современным оборудованием новый хирургический корпус Александро-Мариинской областной клинической больницы, в районных больницах обычной практикой стали эндоскопические операции. Их число за последние три года увеличилось почти в два раза и в 2012 г. составило 4 тыс. Всего же астраханские специалисты делают порядка 25 тыс. высокотехнологичных операций в год.

Губернатор Астраханской области доктор биологических наук, почетный профессор Астраханской государственной медицинской академии А.А.Жилкин и ректор АГМА профессор Х.М.Галимзянов поздравили присутствующих с началом работы съезда и отметили, что астраханский медицинский вуз является кузницей высококлассных хирургических кадров. Выпускники академии работают не только в нашей стране, но и за рубежом, пополняя плеяду лучших специалистов в этой области.

На съезде был рассмотрен организационный вопрос. Генеральный секретарь Российского общества хирургов (РОХ) профессор А.В.Федоров зачитал письмо академика РАН и РАМН Виктора Сергеевича Савельева с просьбой освободить его от обязанностей президента РОХ по состоянию здоровья и рекомендовал на эту должность кандидатуру академика РАМН Игоря Ивановича Затевахина, считая именно его достойным продолжать уже более чем вековые традиции общества. Академик РАМН Б.Р.Гельфанд передал устное послание В.С.Савельева, который высоко оценивает профессиональные, научные и личные качества академика И.И.Затевахина.

В своем выступлении академик Б.Р.Гельфанд от имени делегатов съезда выразил слова благодарности академику В.С.Савельеву, который вносит и вносит неоценимый вклад в организацию и работу РОХ, играющего огромную роль в развитии отечественной хирургии.

При голосовании кворумом хирургов и всех делегатов съезда единогласно был избран в качестве президента РОХ заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета академик РАМН И.И.Затевахин, который в своем кратком выступлении поблагодарил академика В.С.Савельева и делегатов съезда за оказанное доверие и подчеркнул, что III съезд хирургов Юга России, открывшийся в Астрахани, по сути является событием общероссийского масштаба. Среди делегатов съезда представители не только ЮФО и СКФО, но и многих городов необъятной России, а также ближнего и дальнего зарубежья (Украина, Молдова, Азербайджан, Узбекистан, Франция, Германия, Казахстан, Белоруссия, Ангола).

По поручению президиума правления РОХ главный хирург ЮФО профессор М.Ф.Черкасов вручил почетные грамоты за заслуги в развитии хирургии президенту ассоциации хирургов Кавказских Минеральных Вод профессору Э.А.Восканяну, руководителю курса оперативной хирургии и клинической анатомии, Заслуженному изобретателю России профессору В.К.Татьянченко из Ростова-на-Дону, председателю общества хирургов Волгоградской области профессору А.Г.Бебуришвили, председа-

телем общества хирургов Астраханской области профессору В.А.Зурнаджянцу.

На пленарном заседании главный специалист по хирургии Минздрава РФ, директор Института хирургии им. А.В.Вишневского академик В.А.Кубышкин отметил состояние и перспективы развития современной хирургии в России.

Проблемные доклады были посвящены: профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (академик РАМН А.И.Кириенко и соавт.); сепсису (академик РАМН Б.Р.Гельфанд и соавт.); злокачественным опухолям пищевода (профессор Патрик Лозак); лечению рака прямой кишки (профессор Ю.А.Шельгин); диагностике и лечению травм живота (профессор М.Ф.Черкасов и соавт.); современным возможностям эндоскопической панкреатодуоденальной резекции (профессор И.Е.Хатьков и соавт.).

В конце пленарного заседания был дан концерт артистами Астраханского театра оперы и балета, а во 2-м отделении перед делегатами съезда выступил Губернаторский ансамбль песни и пляски.

Далее, 19 и 20 сентября проходили секционные заседания съезда. Вопросы сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, а также вопросы, посвященные тромбоэмболическим осложнениям в хирургии, рассматривались в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии, а остальные секции продолжили свою работу в стенах Астраханской государственной медицинской академии.

Рассматривались вопросы современных технологий в неотложной хирургии, хирургической гастроэнтерологии, хирургической помощи при сочетанных травмах, колопроктологии, эндокринной хирургии.

На секционном заседании «Хирургическая инфекция и паразитарные заболевания» было проведено отчетно-выборное собрание Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), на котором ее вице-президент академик Б.Р.Гельфанд подробно остановился на цели, задачах, результатах и перспективах работы РАСХИ. Учитывая большой объем работы, было предложено расширить президиум ассоциации. Дополнительно были избраны вице-президентами РАСХИ член-кор. РАМН Е.Г.Григорьев и профессор А.Е.Шестопалов.

Таким образом, президиум РАСХИ включает: президента – академика РАН и РАМН В.С.Савельева, вице-президентов – академика РАМН Б.Р.Гельфанд, член-кор. РАМН И.А.Ерюхина, член-кор. РАМН Н.А.Ефименко, член-кор. РАМН Е.Г.Григорьева, профессора М.Д.Дибирова и профессора А.Е.Шестопалова. Также были подтверждены полномочия ответственного секретаря РАСХИ доцента Д.Н.Проценко и руководителей региональных отделений РАСХИ.

В работе съезда в общей сложности было заслушано около 90 докладов и сообщений.

Закрыл съезд президент РОХ академик И.И.Затевахин. В своем заключительном слове он отметил, что работа съезда прошла успешно, что были затронуты насущные вопросы по различным проблемам современной хирургии, поэтому конкретные рекомендации по каждому разделу хирургии давать трудно. Он предложил проводить такие форумы в виде панельных дискуссий, круглых столов. Это позволит глубоко обсудить проблему и выработать рекомендации, приемлемые для всех регионов России и в то же время не ограничивающие возможность творческих поисков. В заключение он выразил благодарность в адрес организаторов съезда.

Следующий – IV съезд хирургов Юга России будет проводиться в городе Ростове-на-Дону в 2015 году.

Особенности нарушений свертывающей системы крови у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, осложненной трофическими язвами голени, и принципы их коррекции

Ю.А.Амираланов, Н.Г.Аскеров, М.И.Титова, В.В.Егорова

Отдел ран и раневых инфекций ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского, Москва

Резюме. Исследование системы гемостаза выполнялось 97 пациентам, страдающим хронической венозной недостаточностью V–VI класса по CEAP, в динамике: до начала проведения антитромботической терапии, на 5–7-е, 10–12-е, 16–18-е сутки послеоперационного периода. При изучении плазменного звена системы гемостаза особое место отведено идентификации нарушений в I, II и III фазах свертывания крови.

Для контроля терапии антикоагулянтами использован набор тестов: время свертывания цельной крови, активированное частичное тромбоэластиновое время, тромбиновое время, определение уровня антитромбина III, подсчет количества тромбоцитов в плазме крови, исследование адгезивных и агрегативных свойств тромбоцитов с супензией коллагена, аденоцидинфосфатом, адреналином, определение концентрации фибриногена, тромбинового времени, уровня фибринолитической активности, уровня растворимых комплексов фибрин-мономеров.

Сумма показателей, получаемая в ходе выполнения этих программ, позволяет идентифицировать тип пред thromбозного статуса, оценить особенности протекания реакции фибринизации при воспалении, вскрыть этиологические факторы геморрагических нарушений, а также выработать патогенетически обоснованные схемы коррекции этих изменений.

Ключевые слова: гемостаз, тромб.

Misbalance of blood coagulation system in patients with chronic venous and gravitational ulcers insufficiency

Y.A.Amiraslanov, N.G.Askerov, M.I.Titova, V.V.Egorova

Department of wounds and wound infections, A.V.Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

Summary. System of hemostasis was investigated in 97 patients suffering from chronic venous insufficiency – class V–VI by CEAP, in dynamics: before the start of antithrombotic therapy, on 5–7, 10–12, 16–18 postoperative days. In the study of plasma hemostasis system special place was given to the identification of coagulation failure of the I, II and III phases.

To monitor anticoagulation therapy a set of tests was used: whole blood clotting time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, determining the level of antithrombin III, platelet count in the blood plasma, study aggregative properties and adhesion of platelets to collagen suspension, ADP, epinephrine, determining fibrinogen concentration, thrombin time, the level of fibrinolytic activity, level of soluble fibrin monomer complexes.

Amount of indicators, obtained during the execution of these programs, allow to identify the type of pre-thrombotic state, to evaluate the characteristics of the fibrinization reaction for inflammation, to open the etiological factors of hemorrhagic disorders, as well as to develop a pathogenesis based correction schemes of such changes.

Key words: hemostaz, tromb.

Сведения об авторах

Амираланов Юсиф Абульфатович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. ран и раневых инфекций ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского

Аскеров Нураддин Гусейнович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. хирургической инфекции ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского

Титова Мария Ивановна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. клин. лаб. ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского

Егорова Валерия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клин. лаб. ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского

Введение

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей, как одна из актуальных и сложных проблем современной медицины, приобрела в последнее десятилетие острое медицинское и социальное значение, которое связано с высоким уровнем инвалидизации больных преимущественно трудоспособного возраста и значительными экономическими затратами на их лечение. Варикозным расширением вен

страдают 15–17%, а посттромботической болезнью – 5–15% населения, при этом поражения глубоких вен составляют 90–95% [1, 2]. Инвалидизация в данной категории больных достигает 52,6–67% и обусловлена трофическими расстройствами на фоне декомпенсации венозного оттока с развитием хронической лимфовенозной недостаточности [2]. Удельный вес язвенных поражений нижних конечностей, обусловленных ХВН, составляет 70–88,7% [2].

Изучение системы гемостаза у больных с гнойной хирургической инфекцией заслуживает особого внимания, так как процесс воспаления всегда сопровождается реакцией фибринизации организма и ранами с высоким процентом тромботических осложнений [3–6].

За последние годы в отечественной и зарубежной литературе опубликовано большое количество работ, освещающих вопросы изменения показателей системы гемокоагуляции у больных с тромбозами вен

Таблица 1. Изменения показателей системы гемостаза у больных с ХВН

	Норма	Больные с ХВН (n=97)	
		Варикозная болезнь (n=51)	ПТФБ (n=46)
ФА, мин	212±17	280,34±12,15*	310,42±16,23*
Фибриноген, г/л	2,4±0,21	3,2±1,0	4,4±1,02*
АЧТВ, с	32±0,6	40,0±2,3	34,6±2,12
Фактор XIII, %	93,7±19,6	102,13±9,04	132,5±8,13
ТВ, с	18,3±1,34	21,5±1,43	20,03±1,4
РКФМ, мг%	до 10±3,0	36,2±1,5*	38,16±2,08*
ПИ, %	92±2,04	72,7±1,8*	64,31±2,5*
АТ III, %	95,4±2,13	78,04±5,7*	72,16±6,22
АПС (НО)	1,1±0,4	0,96±0,03	0,72±0,03*
Степень агрегации тромбоцитов, %	52±2,3	66,7±2,93	71,15±3,74*
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	257±9,7	248±10,6	259±11,4

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * $p<0,05$ при сравнении показателей больных и здоровых (норма).

нижних конечностей [7–9]. Оценка активности гемокоагуляции при венозных тромбозах той или иной локализации дает возможность правильно подойти к решению сложных задач диагностики, лечения и проведения своевременной и адекватной профилактики этого серьезного заболевания [3, 10, 11]. По данным А.А.Баешко и соавт. (2001 г.), частота развития тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) при флегебэктомии равна 1,5%, а при операции Троянова–Тренделенбурга – 0,5%. По результатам аутопсий умерших от ТЭЛА обнаружено, что в 99,3% случаев источником ТЭЛА явились тромбозы в системе нижней полой вены и только у 0,7% больных – в системе верхней полой вены.

Современные исследования показали значимость функций эндотелия венул при развитии ХВН [12–14]. Эндотелий выделяет медиаторы воспаления и повышает адгезию полиморфно-ядерных нейтрофилов и тромбоцитов. Если этот процесс становится хроническим, к поверхности эндотелия фиксируются Т-лимфоциты и моноциты, которые высвобождают свободные высокореактивные радикалы, что приводит в итоге к разрушению эндотелиального барьера венул и запуску внутрисосудистой коагуляции на фоне активного процесса воспаления [4, 8, 15]. Обычно венозный тромбоз возникает при повреждении стенки сосуда, замедлении или нарушении кровотока в условиях гиперкоагуляции. В силу этого чаще всего тромбы появляются в глубоких и варикозно-расширенных поверхностных венах нижних конечностей. Непременным условием тромбообразования служит внутрисосудистая активация факторов свертывания крови. Среди приобретенных причин сосудистой гиперкоагуляции следует отметить изменение системы фибринолиза [8, 10, 11]. Первичный тромб

формируется обычно в клапанном кармане, в месте слияния вен, либо в зоне венозного синуса. Тромб постепенно растет, распространяется по току крови за счет отложения фибрина и тромбоцитов [8, 14]. Как причина летальности, послеоперационные тромбозы и ТЭЛА занимают 2–3-е место после перитонита и сердечно-сосудистой недостаточности [16].

В развитии изменений системы гемостаза ведущими факторами являются нарушения соотношения между свертывающей и противосвертывающей системами. Открытая в последние десятилетия многокомпонентная антикоагулянтная система протеина С (ПС), участливая в регуляции свертывания крови, функционирует при участии эндотелиальных клеток. Любой патологический процесс, возникающий в сосудах, в том числе и ХВН, в той или иной степени отражается на уровне компонентов этой системы [17]. Повышенный риск возникновения венозных тромбозов связан с дефицитом ПС [9, 18]. О дефиците ПС можно говорить, если его уровень в крови составляет менее 60–70%, при этом проявление тромботических манифестаций начинается при снижении этого белка до 40–50% [14, 18]. Наиболее частым нарушением является мутация гена фактора V (мутация Лейдена), влекущая развитие состояния резистентности к активированному ПС (АПС) [12, 14, 19]. Высокая распространенность данного заболевания отмечается у молодых пациентов, имеющих семейный анамнез тромбозов. Частота резистентности к АПС обнаружена у 5% общей популяции и у 40% страдающих тромбозами. В последнее время активно развивается представление о противовоспалительном и антиапоптическом действии АПС на эндотелиальные клетки и моноциты, а также о его

протекторном действии при системном воспалении [15, 20–23].

В данной работе представлены малоосвещенные вопросы, отражающие особенности типа развития тромботической реакции у больных с ХВН и трофическими язвами голени, а также их лабораторная диагностика и патогенетически обоснованные принципы коррекции выявленных нарушений.

Характеристика групп клинических наблюдений и методов лечения

В основу работы положены результаты исследования системы гемостаза у 97 пациентов с ХВН нижних конечностей, осложненной трофическими язвами голени (VI класс по CEAP), находившихся в отделении гнойной хирургии Института хирургии им. А.В.Вишневского с 2005 по 2008 г. Из них 51 (52,54%) человек страдали варикозной болезнью, у 46 (47,46%) пациентов имелась посттромбофлебитическая болезнь (ПТФБ). Среди них находились 55 (57,2%) женщин и 42 (43,8%) мужчины. Возраст пациентов на момент операции был от 25 до 81 года, в среднем 52,4±4,7 года. Сроки развития трофических нарушений колебались от 3 мес до 25 лет и более. Трофические изменения в виде гиперпигментации и индурации кожи имелись у всех больных. Площадь язвы колебалась от 2 до 970 см². Больные были разделены на группы: по этиологическому фактору – варикозная болезнь, ПТФБ; по выполненным оперативным вмешательствам – флегебэктомия и аутодермопластика, флегебэктомия и субфасциальная диссекция перфорантных вен.

Всем 97 больным при поступлении, до и после оперативного вмешательства, а также при динамическом наблюдении в процессе лечения проводилось комплексное клиническое, лабораторное и инстру-

Таблица 2. Изменения показателей системы гемостаза у больных после флебэктомии с иссечением трофических язв

Показатель	После иссечения трофических язв с последующей аутодермопластикой (n=46)		
	5–7-е сутки (n=46)	10–12-е сутки (n=43)	16–18-е сутки (n=31)
ФА, мин	310,2±14,24*	220,1±14,1***	215,91±13,5
Фибриноген, г/л	4,12±1,5*	3,0±1,0	2,8±1,1
АЧТВ, с	38,2±2,5*	40,5±2,3*	40,0±1,6*
Фактор XIII, %	135,4±8,8*	110,7±7,0***	94,3±7,3
ТВ, с	20,8±1,4	22,3±1,7	22,6±1,3
РКФМ, мг%	40,0±2,1*	32,0±1,8*	20,0±1,2
ПИ, %	68,3±2,3*	82,6±2,05	88,5±2,12
АТ III, %	75,8±6,2*	90,7±6,3	96,4±6,2
АПС (НО)	0,8±0,03	1,0±0,1	1,0±0,2
Степень агрегации тромбоцитов, %	73,43±4,11*	65,72±3,76*	51,86±2,4
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	321,3±12,7*	266,2±10,1	259,15±10,2

*** $p<0,05$ при сравнении с предыдущим этапом лечения.**Таблица 3. Изменения показателей системы гемостаза у больных после флебэктомии с ЭДПВ**

Показатель	После выполнения флебэктомии и ЭДПВ (n=51)		
	5–7-е сутки	10–12-е сутки	16–18-е сутки
ФА, мин	370,3±26,7*	330,1±26,4*	280,7±27,3
Фибриноген, г/л	4,4±1,7*	4,0±1,3*	3,6±1,18
АЧТВ, с	30,4±2,1	32,37±2,6	34,22±2,16
Фактор XIII, %	134,2±11,8*	130,6±9,24	100,76±9,8
ТВ, с	20,01±1,3	18,64±1,42	22,3±1,6
РКФМ, мг%	44,5±2,3*	40,7±2,25*	30,0±2,08*
ПИ, %	66,4±1,26*	74,6±1,34	88,5±1,2
АТ III, %	70,3±4,33*	76,7±4,32*	90,4±3,2
АПС (НО)	0,7±0,03*	0,93±0,12	1,0±0,22
Степень агрегации тромбоцитов, %	112,7±4,41*	96,63±4,5*	62,36±3,4
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	386,4±12,9*	362,4±12,8*	217,5±10,1

ментальное обследование. Исследование системы гемостаза осуществлялось в динамике: до начала проведения антитромботической терапии на 5–7-е, 10–12-е, 16–18-е сутки послеоперационного периода. При изучении плазменного звена системы гемостаза особое место отводилось идентификации нарушений в I, II и III фазах свертывания крови, оценке ее фибринолитического и антикоагулянтного потенциала. Для этого использовали методики, включавшие в себя исследование фибринолитической активности (ФА) эуглобулиновым методом Ковалевского, Копека, Ниверовского (1959 г.), концентрацию фибриногена определяли по методу Бельцера (1983 г.), активность частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – по методу Proctor, Rapaport (1961 г.), активность фактора XIII – по методу Sigg в модификации В.П.Балуды, метод Джофри, тромбиновое время (ТВ) – по Э.Сирмаи (1957 г.), определение растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ) – при помощи агглютинативного теста по методу А.П.Мамота, протромбиновое время – по методу Quick, активность антитромбина III (АТ III) + гепарин – по методу Абелльгардта.

Изучение системы ПС включало определение ее общей активности в скрининговом коагулогическом teste, выраженным в виде нормализованного отношения – НО (норма 0,7–1,3). В исследовании использованы отечественные реактивы для оценки суммарной активности системы ПС, разработанные в НПО «Ренам» Гематологического научного центра РАМН. Для изучения биохимических показателей системы гемостаза использовались коагулометр открытого типа Hiland и автоматический коагулометр ACL-9000. Тромбоцитарный компонент оценивали с помощью адгезивно-агрегационной активности методом N.Born (1962 г.) на агрегометре Sollar с графической регистрацией интенсивности и динамики изменения агрегации при добавлении индукторов аденоzin-дифосфата в конечных концентрациях 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} м, раствора адреналина 5×10^{-7} м, супензии коллагена 100 мг/мл.

Для контроля антикоагулянтной терапии использовали следующий набор тестов: время свертывания цельной крови, АЧТВ, ТВ, определение уровня АТ III, подсчет количества тромбоцитов.

Оценка эффективности антиагрентной терапии осуществлялась на основании содержания тромбоцитов в плазме крови, исследования адгезивных и агрегативных свойств тромбоцитов, определения концентрации фибриногена, ТВ, ФА, определения уровня РКФМ.

Сумма показателей, получаемая в ходе выполнения этих программ, позволяла идентифицировать тип предтромбозного статуса, особенности протекания реакции фибринизации при воспалении, этиологические факторы геморрагических нарушений, а также выработать патогенетически обоснованные схемы коррекции этих изменений.

Результаты исследования и их обсуждение

Изменения показателей плазменного звена системы гемостаза при ХВН нижних конечностей, осложненной трофическими язвами голеней, происходят по типу гиперкоагуляционных нарушений и выражаются умеренной гиперфибриногенемией от $3,2\pm1,0$ до $4,4\pm1,02$ г/л при норме $2,5\pm0,3$ г/л, угнетением уровня ФА от $280,34\pm12,15$ до $310,42\pm16,23$ мин при

норме 212 ± 17 мин, дефицитом антикоагулянтного потенциала – уровень АТ III был снижен от $78,04\pm5,7$ до $72,16\pm6,22\%$ при норме $95,4\pm2,13\%$, а уровень системы ПС (НО) достигал $0,72\pm0,03$ при норме $1,1\pm0,4$.

Изменения тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных с ПТФБ проявлялись в повышении степени агрегационной активности тромбоцитов до $71,15\pm3,74\%$ при норме $52\pm2,3\%$ на фоне снижения скорости их агрегации до $14,08\pm2,3\%$ в минуту, при норме $19\pm1,2\%$ в минуту.

У больных с варикозной болезнью нарушения в системе гемостаза в основном сопровождались изменениями плазменного звена, а у больных с ПТФБ – как плазменного, так и тромбоцитарного. Таким образом, развитие тромботической реакции у больных с ХВН идет как по «красному», так и по смешанному типу тромбообразования. Все изменения были в большей степени выражены у больных с ПТФБ, что позволило расценить эту подгруппу пациентов как наиболее тромбоопасную (табл. 1).

Независимо от формы ХВН, изменения в системе гемостаза у больных в послеоперационном периоде были наиболее выражены после флегбэктомии с иссечением трофических язв голени и достигали максимальных значений на 3–5-е сутки послеоперационного периода. При этом было выявлено снижение фибринолитической активности до $370,3\pm26,7$ мин. Уровень фибриногена составил $4,4\pm1,7$ г/л, РКФМ – до $44,5\pm2,3$ мг%, активность АТ III – $70,3\pm4,33\%$, активность системы ПС оставалась низкой – $0,7\pm0,03$.

Постепенно в дальнейшем в течение 2–3 нед послеоперационного периода большинство показателей коагулограммы приходило к норме.

Изменения показателей как плазменного, так и тромбоцитарного звена системы гемостаза были наиболее выражены у пациентов, перенесших флегбэктомию с эндоскопической диссекцией перфорантных вен (ЭДПВ). Они сохранялись до 15–20-го дня после операции и свидетельствовали о высокой степени риска развития в послеоперационном периоде тромботических осложнений, что позволяло расценить эту подгруппу пациентов как высокотромбоопасную.

В связи с выявленными нарушениями системы гемостаза все исследования у больных в дальнейшем были выполнены на фоне проводимой антитромботической терапии. Система гемостаза проявила в основном два типа тромботической реакции: «красного» фибринного, выявленного у 54,6%, плазменного и тромбоцитарного звена (смешанный тип тромбоза), выявленного у 45,4% больных.

Для профилактики тромботических осложнений у больных двух групп пациентам были назначены препараты низкомолекулярного гепарина:

- надропарин кальция (фраксипарин) по 0,3 мл (2850 МЕ anti-Xa) подкожно 2 раза в сутки или далтепарин натрия (фрагмин) по 0,2 мл (5000 МЕ anti-Xa) подкожно 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, а тромбоопасным группам больных – 15–25 дней;
- гепаринойд широкого спектра действия суподексид по 2 ампулы (1200 LSU) внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 10 дней с переходом на капсульные формы по 1 капсуле 2 раза в сутки;
- нефракционированный гепарин по 2500 ЕД подкожно 4 раза в сутки в течение 7–10 дней, а тромбоопасным больным – в течение 15–25 дней.

Программой профилактики тромботических осложнений у больных при активации плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза (смешанный тип тромбоза), выявленных у 45,3% больных, является применение:

- надропарина кальция (фраксипарин) по 0,3 мл (2850 МЕ anti-Xa) подкожно 2 раза в сутки или далтепарина натрия (фрагмин) по 0,2 мл (5000 МЕ anti-Xa) подкожно 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, а тромбоопасным группам больных – 15–25 дней в сочетании с использо-



**Дополнительная поддержка
при заболеваниях
с повышенным риском
потери массы тела**

Питательный напиток, обогащенный компонентами рыбьего жира

1 г ЭПК /
флакон 200 мл

Свойства и преимущества:

- **Высокое содержание эйкозопентаеновой кислоты из рыбьего жира (0,5 г в 100 мл)**
 - поддержка иммунной системы
 - противодействие потере массы тела/ развитию кахексии
 - повышение качества жизни
- **Увеличенное содержание жиров (40%), сниженное содержание углеводов (33%)**
- **Обогащен среднецепочечными триглицеридами (МСТ)**
 - более быстрое усвоение
- **Высокое содержание белка (10 г/100 мл)**
- **Высокая энергетическая плотность (1,5 ккал/мл)**
 - поступление достаточного количества энергии в малом объеме
- **Содержит антиоксиданты (Витамин А, С, Е, β-каротин, селен)**
 - борьба с окислительным стрессом
- **Содержит пребиотические волокна**
- **Имеет приятный вкус**
 - тропические фрукты
 - капуччино



Представительство
«Фреcениус Каби Дойчланд ГмбХ»
15167, Москва, Ленинградский пр-т,
д. 37, к. 9, тел.: (495) 988-45-78,
факс: (495) 988-45-79
E-mail: freka@fresenius-kabi.ru
www.fresenius-kabi.ru
Реклама



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

- зованием дезагреганта плавикса по 75 мг 1 раз в сутки;
- гепариноида широкого спектра действия суподексида по 2 ампулы (1200 LSU) внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 10 дней с переходом на капсулевые формы по 1 капсуле 2 раза в сутки;
 - нефракционированного гепарина на по 2500 ЕД подкожно 4 раза в сутки в течение 7–10 дней, а тромбоопасным больным – в течение 15–25 дней в сочетании с использованием дезагрегантов плавикса по 75 мг 1 раз в сутки или препарата ацетилсалициловой кислоты (Тромбо АСС).

Патогенетически обоснованная индивидуальная антитромботическая терапия под контролем показателей плазменного и тромбоцитарного звена системы гемостаза позволила снизить процент тромботических осложнений у больных с ХВН, осложненной трофическими язвами голени, до 1,03%. Углубленное исследование системы гемостаза показало, что стандартная антитромботическая терапия не оказывает существенного влияния на факторы свертывания, при этом сохраняется дефицит собственного антикоагулянтного резерва организма. Исследования ПС у больных с ХВН показывают заметное его снижение в до- и послеоперационном периоде, что может оказаться важным фактором при формирующемся потенциале тромботической реакции. Гиперкоагуляция у больных с ХВН является защитной реакцией организма, а создание резервного антикоагулянтного потенциала при этом представляется необходимым фактором для предупреждения тромботических осложнений.

Выводы

1. У больных с ХВН нижних конечностей характерными изменениями показателей системы гемостаза являются гиперкоагуляция с активацией как плазменных, так и тромбоцитарных факторов свертывания крови, т.е. реакция тромбообразования идет по смешанному типу тромботической реакции.
2. Исследование эндогенного антикоагулянта ПС у больных с ХВН показывает существенное снижение активности его системы, особенно в первые дни после операции, и сохраняется в течение 10 дней послеоперационного периода.

3. Наиболее выраженные изменения показателей системы гемостаза отмечаются при постстромбофлебитической болезни. Высокий риск тромботических осложнений выявлен также после флегбэктомии с ЭДПВ за счет активации факторов как плазменного, так и тромбоцитарного звена системы гемостаза.
 4. В комплексном лечении таких пациентов необходим динамический контроль показателей как плазменных, так и тромбоцитарных факторов свертывания с учетом антикоагулянтной активности крови на основании изучения уровня активности АТ III и ПС.
 5. В условиях активации плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, т.е. при смешанном типе тромботической реакции, применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с дезагрегантом является патогенетически обоснованным методом профилактики тромботических осложнений.
- Литература**
1. Алексеев КИ, Старков ЮГ, Шишин КВ. и др. Оптимизация методики эндоскопической субфасциальной диссекции перфорантных вен. Материалы VI Конференции Ассоциации флебологов России. М., 2006.
 2. Савельев В.С. Флебология. М.: Медицина, 2001.
 3. Амирасланов ЮА. Изменение факторов общего и местного гемостаза и их коррекция у больных с гнойной хирургической инфекцией. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1978.
 4. Гельфанд БР, Яковлев СВ, Ярошецкий АИ. и др. Применение активированного протеина C в лечении больных с тяжелым сепсисом. Инфекции в хирургии. 2004; 2 (1): 20–6.
 5. Кузник БИ, Витковский ЮА, Будажсанов ГБ и др. Влияние тимолина на свертываемость крови и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с ожоговой болезнью. Вестн. хирургии им ИИ Грекова. 2000; 159 (5): 39–43.
 6. Макарова АМ. Протекторные действия активированного протеина C при воспалении и репарации тканей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
 7. Городнова ЕА. Клинико-патогенетическое значение протеина C в развитии тромбогеморрагического синдрома у больных генерализованной формой менингококковой инфекции и сепсисом. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2003.
 8. Доронина ЛП. Принципы современной профилактики и коррекции тромботических осложнений в комплексном лечении больных с гнойной хирургической инфекцией. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
 9. Griffin JH, Evatt B, Wideman C et al. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thromboembolic patients. Blood 1993; 92: 1989–93.
 10. Руднева ВГ. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при различных формах раневого процесса. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989.
 11. Титова МИ. Послеоперационные нарушения системы гемостаза. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.
 12. Попова ЛВ. Резистентность к активированному протеину C у больных с тромбозами артерий. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
 13. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64–7.
 14. Ridker PM, Miletich JP, Stamper MJ et al. Factor V Leiden and recurrent idiopathic venous thromboembolism. Circulation 1995; 92: 2800–2.
 15. Grey ST, Tsuchida A, Han H et al. Selective inhibitory effect of the anticoagulant activated protein C of the responses of the human mononuclear phagocytes of LPS, IFM-gamma or phorbol ester. J Immunol 1994; 153: 3664.
 16. Баешко АА, Крючок АГ, Корсак СИ. и др. Клинико-патологоанатомический анализ послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии. Арх. патологии. 2001; 63 (1): 23–7.
 17. Егорова ВВ. Клиническое значение определения протеин C-зависимых нарушений гемостаза у хирургических больных. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989.
 18. Griffin JH, Evatt B, Zimmermann TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 1981; 68: 1370.
 19. Белобородов ВБ, Городнова ЕА, Грачев СВ. и др. Активированный протеин C в лечении тяжелого сепсиса. Клин. анестезиология и реанимация. 2006; 3 (1): 45–8.
 20. Струкова СМ. Тромбин – регулятор процессов воспаления и репарации тканей. Биохимия. 2001; 66: 14–27.
 21. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. Crit Care Med 2001; 29: 548–51.
 22. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A et al. Gene Expression Profile of Antithrombotic Protein C Defines new Mechanism Modulating Inflammation and Apoptosis. J Biol Chem 2001; 276: 11199–203.
 23. Mosnier LO, Griffin JH. Protein C anticoagulant activity in relation to anti-inflammatory and antiapoptotic activities. Front Biosci 2006; 11: 2381–99.

Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии

Б.Р.Гельфанд¹, Д.Н.Проценко¹, А.В.Бабаянц¹, А.Е.Каратеев²

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАМН, Москва

Резюме. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остаются актуальной проблемой современной медицины. Вместе с тем имеется неуклонная тенденция к увеличению применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Целью исследования явилось определение частоты возникновения острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, обусловленных действием лекарственных средств в популяции российских пациентов. В исследовании приняли участие 300 пациентов (198 мужчин и 102 женщины), поступившие в стационары 6 исследовательских центров. 41,7% всех случаев острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ с большой долей вероятности связаны с предшествующим приемом ультцерогенных препаратов, в том числе НПВП. Летальность вследствие развития острого кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов, ранее принимавших НПВП, составила 6,5%, и оказалась несущественно большей, чем в группе сравнения – 4,6% случаев.

Ключевые слова: НПВП, желудочно-кишечное кровотечение.

Upper gastrointestinal tract acute bleeding: from epidemiology to the conservative therapy concept formation

B.R.Gelfand¹, D.N.Protsenko¹, A.V.Babayants¹, A.E.Karateev²

¹Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

²Nasonova State Institute of Rheumatology of Russian Academy of Medical Sciences

Summary. The upper gastrointestinal bleedings (UGIB) are an actual problems of medicine. At the same time there is a wide using of NSAID in modern medicine. Our objective is to describe the frequency of UGIB due to taking of NSAID in Russia. 300 pt (198 male and 102 female) from 6 sites were enrolled in the study. We find that in 41,7% of pts the reason of UGIB may be the taking of NSAID. Attributive mortality due to bleeding was 6,5% in group of NSAID induced UGIB and 4,6% in control group.

Key words: NSAID, upper gastrointestinal bleedings.

Сведения об авторах

Гельфанд Борис Романович – акад. РАМН, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: prof.gelfand@mail.ru

Проценко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зам. глав. врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ ГКБ №7 ДЗ г. Москвы. E-mail: drprotsenko@me.com

Бабаянц Андрей Валерьевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зав. отд.-нием анестезиологии и реанимации №10 ГКБ №7 ДЗ г. Москвы. E-mail: babayants@gmail.com

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, рук. отд. ранних артритов, зав. лаб. прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАМН. E-mail: karateev@irramn.ru

Введение

Развитие острого кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – одна из наиболее жизнеугрожающих ситуаций, требующих ургентной медицинской помощи.

По статистике, в странах Европы частота случаев смерти от подобных состояний с конца прошлого столетия до настоящего времени не претерпела существенных изменений [1, 2], несмотря на значимый прогресс в совершенствовании эндоскопических лечебно-диагностических методов. Кроме того, лекарственная терапия, интервенционная радиология в сочетании с достижениями оперативной хирургии могут явиться полноправной альтернативой эндоскопическим вмешательствам в подобных ситуациях.

Почему же существует очевидное несоответствие между применяемыми современными эффективными методами лечения, которые на первый взгляд должны существенным образом улучшать результаты лечения, и сохраняющейся высокой смертностью, наблюдаемой в повседневной клинической практике? Составляющими ответа на этот вопрос могут явиться немодифицируемые факторы со стороны пациента, а также принципы и качество оказания медицинской помощи в подобных ситуациях.

Пациенты с острым кровотечением из верхних отделов ЖКТ в давляющем большинстве случаев относятся к старшей возрастной категории лиц с тяжелой сопутствующей патологией, которая сама по себе существенно отягощает

прогноз заболевания. Глобальная тенденция к нарастанию с каждым годом случаев бесконтрольного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) существенно ухудшает статистику заболеваемости [3]. Кроме того, длительное использование низких доз ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией существенно увеличивает риск развития язвенной болезни желудка с последующей высокой вероятностью возникновения острого кровотечения из верхних отделов ЖКТ [4, 5].

Также большое значение в прогнозировании исхода каждого случая кровотечения имеют качество оказания догоспитальной помощи пациенту, оснащенность учрежде-

Рис. 1. Характерные симптомы развивающегося кровотечения из верхних отделов ЖКТ.

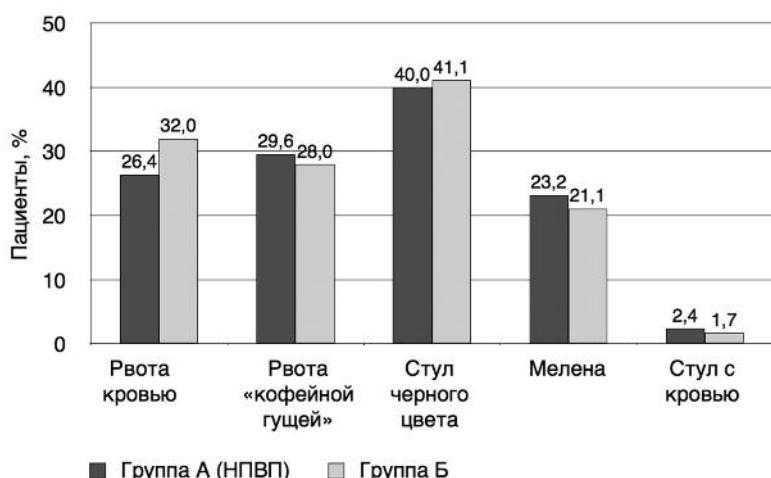
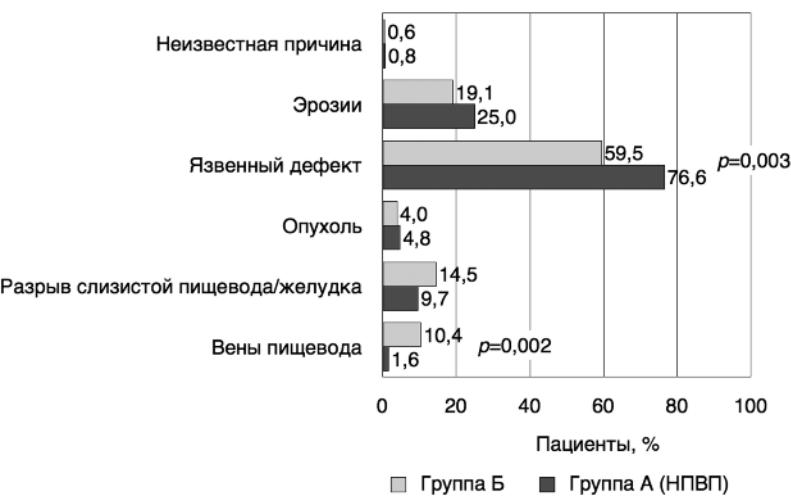


Рис. 2. Источники острого кровотечения из верхних отделов ЖКТ.



ния современными методами инструментальной коррекции острых кровотечений, правильная тактика подбора консервативной, в том числе лекарственной терапии на последующем амбулаторном этапе.

В июне 2011 г. было завершено наблюдательное проспективное неинтервенционное исследование, основной целью которого явилось определение частоты возникновения острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, обусловленных действием лекарственных средств, в популяции российских пациентов. В анализ также были включены такие показатели, как тяжесть развивающихся кровотечений, методы используемой инструментальной и лекарственной терапии, а также риск летальных исходов.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 300 пациентов (198 мужчин и 102 женщины), поступившие в стационары 6 исследовательских центров

с симптомами кровотечения из верхних отделов ЖКТ, а также те больные, у которых кровотечение развилось в период госпитализации по поводу другого заболевания. Сбор необходимых данных осуществлялся во время поступления пациента в стационар с диагнозом острого желудочно-кишечного кровотечения и перед выпиской пациента, после проведения курса лечения данного состояния с применением различных препаратов, хирургического или эндоскопического вмешательства.

Критериями включения в исследование явились: наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и установленный диагноз острого кровотечения из верхних отделов ЖКТ на основании наличия таких симптомов, как кровавая рвота, рвота «кофейной гущей», мелена, а также – клинических или лабораторных признаков острой кровопотери.

По результатам данного исследования, развитие кровотечений из верхних отделов ЖКТ достаточно часто было спровоцировано приемом ульцерогенных препаратов. К таким препаратам относят НПВП, антикоагулянты, антиагреганты и кортикоステроиды. Из НПВП наиболее агрессивной в этом отношении оказалась ацетилсалicyловая кислота. Среди пациентов, включенных в наше исследование, НПВП (ацетилсалicyловая кислота, кеторолак, метамизол натрия, нимесулид, диклофенак, парацетамол, ме-локсикам, кетопрофен, индометацин, ибупрофен) в течение месяца до развития острого кровотечения, либо в момент его возникновения принимали 125 (41,7%) пациентов, которые и составили основную группу исследования – группу А. Остальные пациенты (175 человек), возникновение кровотечения у которых было связано, по мнению исследователей, с другими причинами, были включены в группу контроля – группу Б.

Для характеристики исследуемой популяции по всем статистическим параметрам использовалась описательная статистика, которая определялась типом статистического параметра. Для оценки количественных параметров, распределенных по нормальному закону, использовались объем выборки, среднее значение и стандартное отклонение. При описании качественных параметров или количественных характеристик, принимающих только очень небольшое число значений, использовались объем выборки, частота и процентная частота каждого из возможных значений параметра.

Для сравнения групп по бинарному признаку, выражющему вклад приема НПВП в возникновение острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, были построены таблицы сопряженности, содержащие частоту взаимоисключающих значений изучаемого бинарного признака в каждой из выделенных групп. Для таблицы 2x2 был вычислен точный критерий Фишера. При сравнении групп по количественным признакам применялся однократный дисперсионный анализ.

С целью прогнозирования исхода кровотечения в случае с дихотомическими переменными (успешная остановка кровотечения или летальный исход) в зависимости от разных клинико-анамнестических параметров использовался метод бинарной логистической регрессии. В дальнейшем указанная вероятность наступления события была представлена в виде отношения шансов (ОШ).

Дополнительный прием лекарственных препаратов до развития кровотечения (%)		
Медикаментозные вмешательства до развития кровотечения	Группа А	Группа Б
Прием каких-либо лекарственных средств в течение последнего месяца*	98,4	25,7
Прием обезболивающих препаратов*	72,0	2,9
Прием каких-либо лекарственных средств в последние 3 дня до кровотечения*	23,2	1,7
Прием ацетилсалициловой кислоты в антиагрегантных дозах*	50,4	0,6
Прием иных препаратов, влияющих на свертываемость крови*	12,8	2,9
Прием препаратов для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ	19,2	8,6

* $p<0,001$.

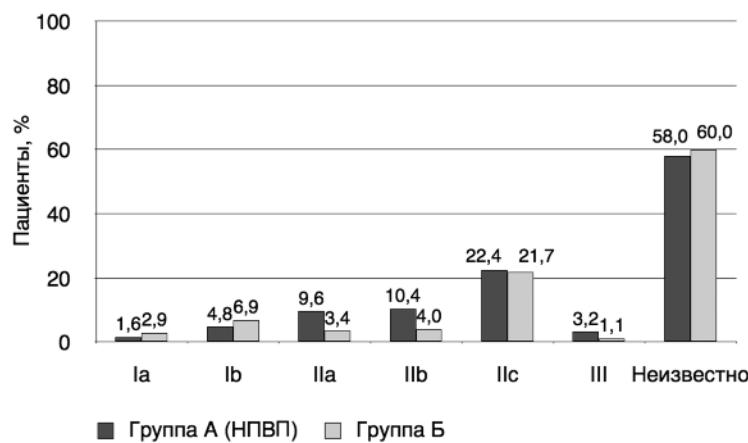
Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов, принимающих НПВП, оказался существенно большим, чем в группе контроля – 59,2 и 50,8 года соответственно ($p<0,001$). Соотношение мужчин и женщин в основной группе приближалось к 2:3 – 42,4 и 57,6% соответственно. Около 60% пациентов с кровотечением, развившимся на фоне приема НПВП, составили пенсионеры и инвалиды (28,0 и 31,2%), тогда как работающих среди этих пациентов оказалось около 1/3 (30,4%). Курильщиков среди лиц, принимавших НПВП, было меньше, чем в группе контроля – 47,2% в сравнении с 56,6% соответственно ($p=0,127$). Подобная картина была обнаружена и при оценке факта приема спиртных напитков: доля пациентов основной группы, употребляющих алкоголь (редко, регулярно и чрезмерно), составила 47,2%; тогда как в контрольной группе таких пациентов оказалось 68,0% ($p=0,001$). Таким образом, меньшая доля пациентов с вредными привычками, способствующими повышению риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ у лиц, принимавших НПВП, не позволяет судить об их вкладе в дополнительное стимулирование развития инцидентов кровотечения.

Наиболее частым симптомом возникшего кровотечения в основной группе был стул черного цвета (40,0%), чуть менее чем в 1/3 случаев была выявлена рвота «кофейной гущей» (29,6%), рвота кровью (26,4%), у 23,2% больных – мелена (рис. 1).

При опросе респондентов о приеме лекарственных препаратов до развития кровотечения было обнаружено, что вместе с НПВП подавляющее большинство пациентов в течение последнего месяца принимали еще какие-либо препараты (98,4%), практически 1/4 пациентов сообщили о приеме лекарств на протяжении последних 3 дней до кровотечения (23,2%). Более 1/2 больных из группы А регулярно принимали ацетилсалициловую кислоту в антиагрегантных дозах (50,4%). Неожиданным оказалось

Рис. 3. Распределение типов кровотечения по Форресту среди пациентов исследуемой популяции.



то, что пациенты, принимающие НПВП, чуть чаще получали гастропротекторы с целью профилактики или лечения заболеваний ЖКТ (см. таблицу).

Как известно, наиболее частым источником кровотечений из верхних отделов ЖКТ являются эрозивно-язвенные дефекты желудка и двенадцатиперстной кишки [6]. Результаты нашего исследования, в котором на долю кровоточащего язвенного дефекта у пациентов, принимавших НПВП, пришлось 76,6%, подтверждают глобальную тенденцию (рис. 2).

Среди причин возникновения гастроудоденальных кровотечений очевидное лидерство принадлежит язвенной болезни. Наличие этого заболевания до момента острого кровотечения было выявлено у 40,0% группы пациентов, принимающих НПВП, и реже – у лиц, не принимающих ультцерогенных препаратов – 33,1%. Факт наличия этой патологии в настоящее время или упоминание о нем в анамнезе не внесли никакого вклада в частоту острых кровотечений, вызванных иными факторами (среди пациентов группы контроля).

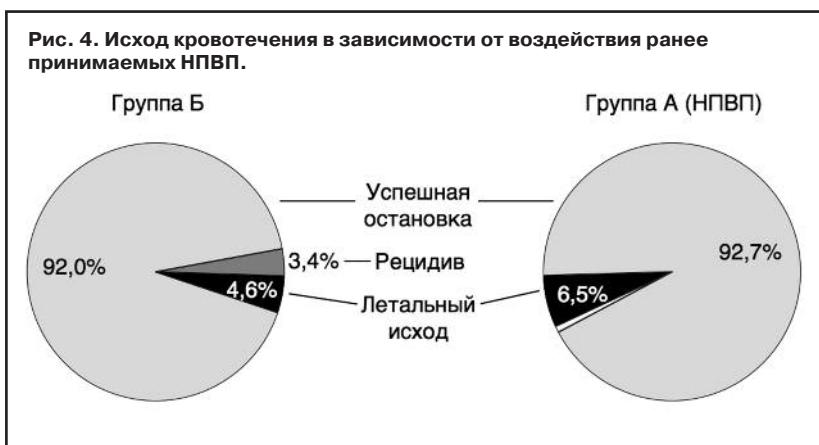
Эндоскопические типы кровотечения из пептической язвы были оценены с использованием классификации кровотечений по Форресту (Forrest) [7].

Классификация пептического кровотечения по Форресту

- I. Активное кровотечение:
 - Ia – струйное кровотечение из язвы;
 - Ib – капельное кровотечение из язвы.
 - II. Признаки состоявшегося кровотечения:
 - IIa – видимый (некровоточащий) сосуд;
 - IIb – фиксированный сгусток крови;
 - IIc – имбибиция дна язвы соляно-кислым гематином.
 - III. Язва без признаков кровотечения (язва с чистым дном).
- На основании данной классификации определяются тактика ведения пациента, прогноз и риск развития рецидива кровотечения. На долю активного кровотечения типа Форрест I (Ia) в группе пациентов, принимающих НПВП, пришлось 6,4%, тогда как в группе контроля этот процент составил 9,8%. Признаки недавнего кровотечения (тип Форрест II – IIc) были обнаружены у 42,4 и 29,1% пациентов соответственно ($p=0,034$; рис. 3).

Лечение кровотечения из верхних отделов ЖКТ проводилось всем пациентам исследования. Тактика лечения прежде всего зависела от типа, локализации кровотечения и тяжести состояния больного. Эндоскопический гемостаз включал

Рис. 4. Исход кровотечения в зависимости от воздействия ранее принимаемых НПВП.



применение инфильтрации области кровотечения и коагуляции кровоточащего сосуда. В нашем исследовании эндоскопические методы остановки кровотечения были применены в группе пациентов, ранее принимавших НПВП, в 1/3 случаев (35,2%), и в группе сравнения у немногого меньшего процента пациентов (26,3%). Хирургическое вмешательство проводилось у 9,6% пациентов, ранее принимавших НПВП, и у 6,3% тех, кто прием подобных препаратов отрицал. Консервативными методами лечения являлись использование антисекреторных препаратов, переливания компонентов крови (свежезамороженной плазмы или эритроцитарной массы). Не было найдено различий в частоте применения того или иного способа остановки кровотечения в зависимости от фактона, способствующего его возникновению. Вместе с традиционно используемыми инструментальными и консервативными методами лечения кровотечений абсолютно большинству пациентов были назначены антисекреторные препараты (группа А – 99,2% и группа сравнения – 97,7%).

Продолжительность стационарного лечения в группе наблюдаемых, принимавших НПВП, оказалась существенно большей и составила в среднем 20 сут, тогда как для пациентов группы контроля средние сроки госпитализации оказались равны 16 сут ($p=0,015$).

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте разных исходов кровотечений в каждой из изучаемых групп, несмотря на несколько больший процент летального исхода среди пациентов, ранее принимавших НПВП, – 6,5% (4,6% в группе контроля). Рецидивы кровотечения были отмечены у 3,4% больных группы Б и только у 1 (0,8%) больного основной группы (рис. 4).

Проведенный регрессионный анализ между исходом кровотечений из верхних отделов ЖКТ, а также демографическими и клинико-

анамнестическими показателями позволил выявить следующее: увеличение возраста является отрицательным предиктором успешной остановки кровотечения из верхних отделов ЖКТ ($p=0,046$, ОШ=0,966, 95% доверительный интервал – ДИ 0,934–0,999). Наличие в анамнезе патологии ЖКТ является положительным предиктором успешной остановки кровотечения из верхних отделов ЖКТ ($p=0,020$, ОШ=4,597, 95% ДИ 1,272–16,613). Очевидным оказалось и то, что гипотония как симптом анемического синдрома является отрицательным фактором успешной остановки кровотечения ($p=0,004$, ОШ=0,123, 95% ДИ 0,029–0,519).

До сих пор проблема острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, связанная с ними высокая госпитальная летальность, отсутствие сведений о значимости влияния тех или иных факторов на прогноз и течение заболевания остается чрезвычайно актуальной. Несмотря на то что в ряде российских наблюдений были изучены некоторые аспекты возникновения желудочно-кишечных кровотечений [8], комплексная проблема возникновения подобных состояний, вызванных действием лекарственных средств, изучена мало.

Опыт и знания об эпидемиологии данной проблемы в настоящее время основываются лишь на анализе небольшой серии клинических наблюдений [9, 10].

В связи с необходимостью подобной информации впервые в России было проведено эпидемиологическое исследование оценки частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ, вызванных приемом ульцерогенных лекарственных средств, что позволило провести всесторонний анализ проблемы подобных состояний. Были получены данные о частоте возникновения, тяжести, факторах риска, а также о рутинных методах лечения кровотечений из верхних отделов ЖКТ, обусловленных действием лекарст-

венных средств, у российских пациентов. Кроме того, результаты этого исследования в дальнейшем помогут определить потребность в медицинских ресурсах, необходимых для лечения данного состояния, а также создать стратегию профилактических мероприятий с помощью средств лекарственной терапии, в частности, гастропротекторов, у пациентов, составляющих группу риска развития гастроэзофагеальных кровотечений.

С трудностями мониторинга осложнений лекарственной терапии, особенно в условиях полипрагмазии, приходится довольно часто сталкиваться не только среди пожилого контингента пациентов. Свободный безрецептурный отпуск НПВП, отсутствие контроля за дозами принятых препаратов, длительное использование низких доз ацетилсалicyловой кислоты с целью антиагрегантного эффекта у лиц с сердечно-сосудистой патологией существенно увеличивают риск развития язвенной болезни с последующей высокой вероятностью развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Наиболее подверженными подобным состояниям оказываются лица старшей возрастной категории с сопутствующей патологией, требующей постоянного приема лекарственных средств нескольких фармакологических групп. В нашем исследовании пациенты, сообщившие о приеме НПВП до развития кровотечения, оказались существенно старше тех, у кого фактором риска развития кровотечения могли послужить иные причины – 59,2 года по сравнению с 50,8 года. Кроме того, вполне закономерным было и то, что лица, принимавшие ульцерогенные препараты, в большинстве своем оказались пенсионерами и инвалидами, часто использующими НПВП с целью антиагрегантной терапии и купирования хронического болевого синдрома. Курение и употребление алкоголя, как факторы, потенциально агрессивные и способные внести свою лепту в стимуляцию кровотечения из верхних отделов ЖКТ, скорее всего, способны отчасти потенцировать развитие язвенной болезни.

Как показали результаты многочисленных исследований, НПВП и *Helicobacter pylori* являются основными факторами риска развития язвенной болезни [11]. Язвенная болезнь является наиболее частой причиной серьезных, жизнеугрожающих кровотечений и составляет примерно 35% подобных случаев [12]. Кровотечение, связанное с предшествующим приемом НПВП, в нашем исследовании в

76,6% случаев происходило из язвенного дефекта, а наличие диагностированной язвенной болезни до момента острого кровотечения было выявлено у 40,0% группы пациентов, принимающих НПВП. Распространенность этого заболевания приобретает характер эпидемии, учитывая немаловажную роль *H.pylori* в развитии язвенной болезни, а успешная эрадикация с помощью адекватных комбинаций антибактериальных средств ведет к регрессии воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, восстановлению ее защитных свойств в гастродуodenальной зоне, а также существенному снижению частоты рецидивов заболевания и его осложнений.

Эндоскопические методы стали основой диагностики и лечения острого кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Как можно более раннее проведение диагностической эндоскопии с определением локализации, источника и характера кровотечения может существенно улучшить прогноз заболевания. В 1974 г. J.Forrest и соавт. [7] разделили желудочно-кишечные кровотечения на 3 категории:

- 1) продолжающееся кровотечение;
- 2) повреждение с признаками недавнего кровотечения;
- 3) повреждение без признаков кровотечения.

Эта классификация используется и по сей день, помогает оценить риск развития рецидива кровотечения и, соответственно, определить его прогноз. По нашим данным, наиболее опасный тип – активное кровотечение (тип I по Форресту) – у пациентов, принимавших НПВП, встречался в меньшем количестве случаев – у 6,4% больных, тогда как при развитии кровотечения вследствие других причин этот показатель составил 9,8%. Вероятно, подобная частота жизнеугрожающих кровотечений была связана с наличием среди других причин кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, что характеризуется часто профузным кровотечением с быстро развивающейся симптоматикой анемического синдрома и плохим прогнозом такого состояния. Более 40% случаев кровотечений, наблюдавшихся в нашем исследовании, вызванных приемом НПВП, пришлось на недавнее кровотечение (тип II по Форресту). У 1/2 пациентов с приемом ультрагеновых препаратов в анамнезе определить тип кровотечения по Форресту не удалось. Можно предположить, что кровотечение, вызванное приемом НПВП, носит подострый характер и к моменту по-

явлении клинических симптомов характеризуется картиной состоявшегося.

Метаанализ проведенных иностранных исследований показывает снижение числа оперативных вмешательств для коррекции кровотечений из верхних отделов ЖКТ до 6,5–7,5% [13]. Основная цель экстренных оперативных вмешательств – остановка кровотечения в тех случаях, когда эндоскопическое вмешательства недостаточно или оно недоступно. По полученным данным в проведенном нами исследовании, хирургическое вмешательство потребовалось небольшому проценту больных – в большей степени пациентам с НПВП-индуцированной патологией ЖКТ – в 9,6%. Остальным пациентам хирургическое лечение проводилось почти в 2 раза реже. Возможно, подобную разницу в использовании хирургических способов можно объяснить как наличием более глубоких язвенных дефектов вследствие НПВП-ассоциированной гастропатии, так и площадью эрозивно-язвенного поражения.

Адекватное консервативное лечение включало в себя коррекцию постеморрагических нарушений гемостаза после тяжелой кровопотери, а также эффективную противорецидивную терапию. Гемотрансфузии предпринимались в основном при развитии анемии. Важный аспект консервативной терапии кровотечений из верхних отделов ЖКТ, а также снижения риска развития рецидивирующего кровотечения – назначение антисекреторных препаратов. По результатам проведенного метаанализа 24 randomized controlled клинических исследований [14–20], лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) в комбинации с эндоскопическими процедурами или без них снижало показатели повторного кровотечения ($O\bar{W}=0,45$, 95% ДИ 0,36–0,57) и хирургического вмешательства ($O\bar{W}=0,56$, 95% ДИ 0,45–0,70), не влияя на летальность ($O\bar{W}=0,90$, 95% ДИ 0,67–1,19) по сравнению с плацебо или агонистом H_2 -рецепторов. Лечение ИПП снижало летальность среди пациентов с активным кровотечением. Дальнейший анализ показал, что у пациентов с активным кровотечением, которым проводился эндоскопический гемостаз, внутривенное введение высоких доз ИПП снижало показатели повторного кровотечения ($O\bar{W}=0,43$, 95% ДИ 0,27–0,67), хирургического вмешательства ($O\bar{W}=0,60$, 95% ДИ 0,37–0,96) и летальности ($O\bar{W}=0,57$, 95% ДИ 0,34–0,96). Более низкие дозы ИПП (внутривенные или перо-

ральные) снижали показатели повторных кровотечений, но не изменили летальность.

По данным проведенного исследования, у 99,2% пациентов группы приема НПВП и 97,7% остальных пациентов с момента установления диагноза была начата консервативная терапия антисекреторными препаратами, однако в исследовании не уточнялось, препараты каких групп и в каких дозах были назначены пациентам в качестве противорецидивной терапии. Кроме того, до развития кровотечения часть пациентов получали препараты для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ, причем в группе пациентов, ранее принимавших НПВП, частота использования гастропротекторов и/или антисекреторных препаратов была чуть выше – 19,2% по сравнению с остальными пациентами – 8,6%. Однако хотелось бы подчеркнуть, что лишь адекватные дозы ИПП [21] и эффективная эрадикационная терапия *H.pylori* [22] способны снизить вероятность развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ.

Госпитальная летальность пациентов, поступивших в стационар с острым кровотечением из верхних отделов ЖКТ, по данным зарубежных исследователей, составляет от 6 до 13% [23]. Процент летальных исходов в проведенном нами исследовании в целом составил 5,3%. В группе больных, принимавших НПВП, смертность оказалась чуть более высокой – 6,5%. Такую статистику можно объяснить преклонным возрастом пациентов и наличием более значимой сопутствующей патологии.

На основании Международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ [24], больных следует стратифицировать на группы с низкой и высокой степенью риска повторных кровотечений и летальности посредством использования диагностических шкал, разработанных на основе клинических, лабораторных и эндоскопических критерий. Раннее выявление пациентов с высоким риском позволяет проводить соответствующие вмешательства, минимизирующие заболеваемость и смертность.

Шкала Blatchford [25] и шкала пре-эндоскопической оценки Rockall [26] основаны на использовании только клинических и лабораторных данных (до проведения эндоскопии) для выявления пациентов, нуждающихся во вмешательстве, тогда как полная шкала Rockall [26] использует также эндоскопические переменные для прогнозирования

повторного кровотечения или летальности. Кроме того, используя шкалу Blatchford, можно определить пациентов, подлежащих амбулаторному лечению и не нуждающихся в раннем проведении эндоскопии [27, 28].

Подводя итог проведенному впервые в России эпидемиологическому исследованию, хотелось бы остановиться на некоторых деталях. Полученные в ходе исследования данные не позволяют с высокой долей вероятности определить прием НПВП как единственный значимый фактор развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Собранные анамнестические данные относительно приема этого класса лекарств не учитывают давность, кратность и дозы принимаемых препаратов, а также их возможное взаимодействие с другими фармакологическими группами. Кроме того, отсутствуют данные о значимости инфекции *H. pylori*, которая играет большую роль в формировании язвенной болезни, обнаруженной у большой части пациентов с кровотечением из верхних отделов ЖКТ, вызванным приемом НПВП. В соответствии с Международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ [24] всех больных необходимо обследовать на *H. pylori* и, в случае выявления инфекции, назначить эрадикационную терапию. Эрадикация *H. pylori* – такой же значимый и эффективный метод профилактики повторных кровотечений при язвенной болезни, как и терапия ИПП [22].

Таким образом, результаты иностранных проектов совместно с полученными данными российского эпидемиологического исследования позволят сформулировать концепцию превентивных мероприятий, направленных на снижение возникновения случаев острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов категории риска, а также уменьшить частоту летальных исходов и рецидивов кровотечений. Эффективная консервативная терапия с использованием ИПП, как показывает зарубежный опыт, позволит заметно улучшить эпидемиологические показатели и минимизировать агрессивное воздействие ульцерогенных препаратов на ЖКТ.

Выходы

1. Острые кровотечения из верхних отделов ЖКТ в 41,7% всех случаев с большой долей вероятности связаны с предшествующим приемом ульцерогенных препаратов, в том числе НПВП.

2. Пациенты, у которых острое кровотечение ассоциировано с приемом НПВП, составляют старшую возрастную группу и в большом проценте случаев являются пенсионерами и инвалидами с хронической соматической патологией.
 3. Кровотечение, связанное с предшествующим приемом НПВП, в 76,6% случаев происходило из язвенного дефекта, а наличие диагностированной язвенной болезни до момента острого кровотечения было выявлено у 40,0% группы пациентов, принимающих НПВП.
 4. На долю состоявшегося кровотечения типа FII по Форресту приходилась практически 1/2 всех случаев кровотечений, обусловленных приемом НПВП – 42,4% и лишь единичные случаи активного кровотечения (типа FI по Форресту).
 5. Существенной разницы между группами пациентов, ранее принимавших и не принимавших НПВП, в выборе инstrumentальных методов остановки кровотечений отмечено не было. Чуть более частое использование хирургических вмешательств у пациентов, ранее принимавших НПВП, может быть обусловлено глубиной кровоточащего дефекта и площадью поражения гастродуodenальной области.
 6. Длительность стационарного лечения пациентов, ранее принимавших НПВП, оказалась существенно большей (20 сут) в сравнении с продолжительностью лечения в стационаре больных, кровотечение у которых явилось следствием других причин (16 сут).
 7. Летальность вследствие развития острого кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов, ранее принимавших НПВП, составила 6,5% и оказалась несущественно большей, чем в группе сравнения – 4,6% случаев. При этом был отмечен только один инцидент повторного кровотечения у пациентов, ранее принимавших НПВП.
- Настоящее исследование финансировалось компанией «АстраЗенека», Россия.*
- Литература**
1. Button LA, Roberts SE, Evans PA et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (1): 64–76.
 2. Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2011; 141 (1): 62–70.
 3. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther* 2007; 29 (Suppl): 2477–97.
 4. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795–801.
 5. Sakamoto C, Sugano K, Ota S et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 765–72.
 6. Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26 (2): 125–40.
 7. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394–7.
 8. Верткин АЛ, Вовк ЕИ, Наумов АВ. и др. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 1: 35–41.
 9. Верткин АЛ, Горулева ЕИ, Иванов ВС. и др. Острые поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общемедицинской практике. РМЖ. 2009; 11 (1): 6–12.
 10. Овчинников А. Желудочно-кишечные кровотечения. Врач. 2002; 2: 11–6.
 11. Kazuhiko N et al. Characteristics of Hemorrhagic Peptic Ulcers in Patients Receiving Antithrombotic/Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy. *Gut Liver* 2012; 6 (4): 423–6.
 12. Shimizu S, Nakamura S, Kishino M et al. Role of antithrombotic therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding gastroduodenal ulcers. *Intern Med* 2009; 48 (9): 631–7.
 13. Calvet X, Vergara M, Brullet E et al. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004; 126: 441–50.
 14. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ et al. Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 455–64.
 15. Wei KL, Ting SY, Sheen CH et al. Effect of oral esomeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 43–6.
 16. Naumovski-Mihalic S, Katicic M, Bozek T et al. Gastric acid suppression in acute ulcer bleeding in patients with comorbid illness. *Gut* 2007; 56: A234.
 17. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized comparative trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 500–5.
 18. Zargar SA, Javid G, Khan BA et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to en-

- doscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial.* *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 716–21.
19. Khosbaten M, Fattabi E, Naderi N et al. A comparison of oral omeprazole and intravenous cimetidine in reducing complications of duodenal peptic ulcer. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 2.
20. Hsu PI, Lo GH, Lo CC et al. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for prevention of reb-leeding after endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3666–9.
21. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Broekhuizen JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1237–45.
22. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 617–29.
23. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (11): 1202–7.
24. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843–57.
25. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318–21.
26. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316–21.
27. Robins GG, Sarwar MS, Armstrong M et al. Evaluation of the need for endoscopy to identify low-risk patients presenting with an acute upper gastrointestinal bleed suitable for early discharge. *Postgrad Med J* 2007; 83: 768–72.
28. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009; 373: 42–7.

Оценка инфузионного влияния на гастроинтестинальную дисфункцию при тяжелой травме

Д.В.Неронов¹, П.С.Жбанников², Д.В.Михин², А.В.Забусов²

¹ГБУЗ ВО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Владимир

²ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме. Цель исследования – оценить гастроинтестинальную дисфункцию после целенаправленной инфузионной терапии (ЦНТ) изо- или гиперосмолярными растворами у пациентов с тяжелой травмой.

Материал и методы. Обследованы 96 пострадавших с тяжелой травмой и послеоперационной артериальной гипотензией, SAPSII $53,6 \pm 9,05$ балла, ISS $50 \pm 10,08$ балла. При ЦНТ 48 пациентам применялись изоосмолярные растворы (контрольная группа), 48 пациентам вначале вводился гипертонический раствор (ГР) – 4 мл/кг массы тела 7,2–7,5% раствора натрия хлорида с коллоидом. Эффективность инфузионной терапии оценивалась по достижении целевых значений, динамике лактата и абдоминального перфузионного давления (АПД). После этого оценивались проявления острого гастроинтестинального повреждения по шкале A.Reintam.

Результаты. ЦНТ была эффективной у 39 больных основной и у 36 больных контрольной группы. Более высокие и стабильные показатели гемодинамики обеспечили в группе ГР поддержание АПД более 60 мм рт. ст., нивелируя влияние повышенного внутрибрюшного давления (ВБД). Положительный жидкостный баланс у больных с внутрибрюшной гипертензией был меньше при ЦНТ с ГР (2460 ± 1100 мл vs 4290 ± 1780 мл, $p=0,008$). В группе ГР наблюдалось более быстрое восстановление функций кишечника, что позволило большему числу пострадавших начать раннюю энтеральную поддержку в пределах 48 ч (64% vs 36% , $p=0,028$) при большем объеме вводимых смесей.

Заключение. Кишечник чувствителен к инфузионному воздействию, что можно выявить, используя шкалу A.Reintam. В сравнении с традиционной тактикой ЦНТ с ГР имеет органопротективное действие, которое проявилось в стабилизации АПД и ВБД, снижении тяжести острого гастроинтестинального повреждения, более быстром восстановлении функциональной активности кишечника с возможностью начать раннее энтеральное питание. Представленные данные могут иметь значение в дальнейшем изучении проблемы снижения инфекционно-септических осложнений при тяжелой травме.

Ключевые слова: гипотензия, целенаправленная терапия травмы, гипертонический раствор хлорида натрия, острое гастроинтестинальное повреждение.

The influence of fluid resuscitation on gastrointestinal dysfunction in major trauma

D.V.Neronov¹, P.S.Zhbannikov², D.V.Mikhin², A.V.Zabusov²

¹City Clinical Emergency Hospital, Vladimir

²Yaroslavl State Medical Academy

Summary. The purpose of our study is to evaluate the impact of hypertonic or conventional goal-directed fluid resuscitations of gastrointestinal dysfunction in severely injured patients. We studied 96 patients with posttraumatic hypotension, mean ISS $50 \pm 10,08$, SAPSII $53,6 \pm 9,05$. 48 patients were treated with conventional colloid and crystalloid solutions, the other 48 patients initially received 7,2% hypertonic colloid solution 4 ml/kg. The efficacy of fluid resuscitation had been estimated from the point of achieving targets of goal-directed therapy (GDT), lactate clearance and restoring of abdominal perfusion pressure (APP). Then we monitored gastrointestinal dysfunction by means of GIF scale (A.Reintam). The conventional GDT resulted in a simultaneous increase of abdominal perfusion and intra-abdominal pressures. The hypertonic goal-directed therapy led to recovery of abdominal perfusion pressure with IAH stabilization. The hypertonic group had less volume of positive fluid balance including IAH-cohort (2460 ± 1100 ml vs 4290 ± 1780 ml, $p=0,008$). The gastrointestinal recovery was better in the hypertonic group and we commenced

early enteral feeding for 64% patients versus 36% patients of the control group ($p=0,028$) within 48 hours. The analysis of the patients has shown that HS can really protect and improve gastrointestinal function. This protective action includes stabilization APP and IAH, reduction of gastrointestinal failure and well tolerance of early enteral feeding. It may also reduce the risk of infective complications in severity injured patients.

Key words: hypotension, goal-directed therapy, hypertonic solution, gastrointestinal dysfunction.

Сведения об авторах

Неронов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, гл. анестезиолог-реаниматолог ДЗО Владимирской области, зав. отд-ием анестезиологии-реанимации ГКБ СМП г. Владимира

Жбанников Петр Станиславович – канд. мед. наук, доц., зав. курсом анестезиологии и реаниматологии ИПДО ЯГМА. E-mail: yaroslavair@list.ru

Михин Денис Викторович – канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии с курсом ИПДО ЯГМА

Забусов Алексей Викторович – проф. каф. анестезиологии и реаниматологии с курсом ИПДО ЯГМА

Гнойно-септические осложнения сопутствуют тяжелой сочетанной травме и остаются основной причиной смерти у пациентов, выживших в первые 3 сут [1]. По результатам систематического обзора исследований, вошедших в базы данных MEDLINE (PubMed), Cochrane Library и ProQuest, частота сепсиса при травме составляет 2,4–16,9% с летальностью от 7 до 36,9% [2]. В развитии сепсиса существенная роль отводится гастроинтестинальной дисфункции с нарушением кишечного барьера и бактериальной транслокацией. Раннее энтеральное питание – один из методов коррекции этой дисфункции, имеющий доказанное влияние на снижение риска инфекционных осложнений при тяжелой травме [3, 4]. Необходимым условием для старта раннего энтерального питания является восстановление всасывательной и моторной функций кишечника в пределах 48 ч, что не всегда возможно, поскольку дисфункция кишечника может быть обусловлена как прямым, так и вторичным его повреждением (агрессивная хирургическая техника, высокобъемная инфузионная терапия, применение симпатомиметиков и др.). В условиях критического состояния характеризовать гастроинтестинальную дисфункцию позволяют рекомендации экспертной группы Европейского общества специалистов интенсивной терапии (ESICM Working Group on Abdominal Problems) [5]. Выделены 4 степени острого гастроинтестинального повреждения (ОГИП): 1-я степень ОГИП (**риск гастроинтестинальной недостаточности** – risk of developing gastrointestinal failure) – частичное нарушение функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

с временными симптомами гастроинтестинальных расстройств; 2-я степень ОГИП (**гастроинтестинальная дисфункция** – gastrointestinal dysfunction) – состояние, при котором ЖКТ становится не способным адекватно всасывать жидкость и усваивать нутриенты в соответствии с потребностями больного; 3-я степень ОГИП (**гастроинтестинальная недостаточность** – gastrointestinal failure) характеризуется полной утратой функций ЖКТ, при которой восстановление функциональной активности не достигается, несмотря на предпринятое лечение; 4-я степень ОГИП (**гастроинтестинальная недостаточность, вызывающая повреждение отдаленных органов** – gastrointestinal failure with severe impact on distant organ function) – жизнеугрожающая ситуация, связанная с крайне тяжелым повреждением ЖКТ и быстрым прогрессированием полиорганной недостаточности. Ранее ведущий эксперт этой группы A.Reintam для объективной оценки ОГИП выделила гастроинтестинальные синдромы, ассоциируемые с повышением летальности у критических больных, такие как внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) и толерантность к энтеральному питанию. На основе их комбинации была разработана шкала гастроинтестинальной недостаточности (Gastrointestinal Failure Score) [6], или, в данном контексте, ОГИП (табл. 1). Представленные рекомендации и шкала ОГИП создают базу для адекватной оценки проводимой интенсивной терапии с позиций протекции ЖКТ [5, 6]. В этой связи представляет интерес изучение инфузионного воздействия на функцию кишечника в условиях критического состояния. В эксперименте уста-

новлено разное влияние изоосмолярных и гиперосмолярных кристаллоидных и коллоидных растворов на микроциркуляцию, воспаление, отек и проницаемость кишечной стенки, контракtilность гладкой мускулатуры, состояние энteroцитов [7–9].

Цель работы – оценить в динамике гастроинтестинальную дисфункцию у больных тяжелой травмой в связи с целенаправленной инфузионной терапией (ЦНТ) изо- или гиперосмолярными растворами.

Материал и методы

В исследование вошли данные 96 пострадавших с тяжелой травмой. Средний возраст $41,5 \pm 10,7$ года, тяжесть состояния по SAPSII $53,6 \pm 9,05$ балла, тяжесть повреждений по ISS $50 \pm 10,08$ балла. В послеоперационном периоде у всех них наблюдалась артериальная гипотензия, гиперплактатемия, олигурия, низкая центральная венозная сатурация (табл. 2), что явилось показанием для ЦНТ. В контрольной группе из 48 больных она проводилась изоосмолярными растворами коллоидов и кристаллоидов, в основной группе из 48 больных ЦНТ начиналась с инфузии 4 мл/кг массы тела гипертонического (7,2–7,5%) раствора (ГР) натрия хлорида с коллоидом в виде препаратов ГиперХАЕС или Гемостабил. По показаниям в терапию включались дофамин (7–9 мкг/кг в минуту), свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса (при гематокрите ниже 0,25 л/л). Проводилась респираторная поддержка с поддержанием стабильных показателей. Эффективность инфузионной терапии оценивалась через 1, 6, 12, 24 ч по достижению целевых значений целенаправленной терапии травмы [10, 11]: центрального венозного давле-

Таблица 1. Шкала гастроинтестинального повреждения (A.Reintam и соавт., 2008)

Баллы	Клинические симптомы
0	Нормальная гастроинтестинальная функция
1	Энтеральное питание <50% от рассчитанной потребности или отсутствие энтерального питания в течение 3 сут после операции
2	Непереносимость энтерального питания (энтеральное питание невозможно вследствие большого объема застойного содержимого, рвоты, нарастания пареза, тяжелой диареи) или ВБГ
3	Сочетание непереносимости энтерального питания и ВБГ
4	Абдоминальный компартмент-синдром

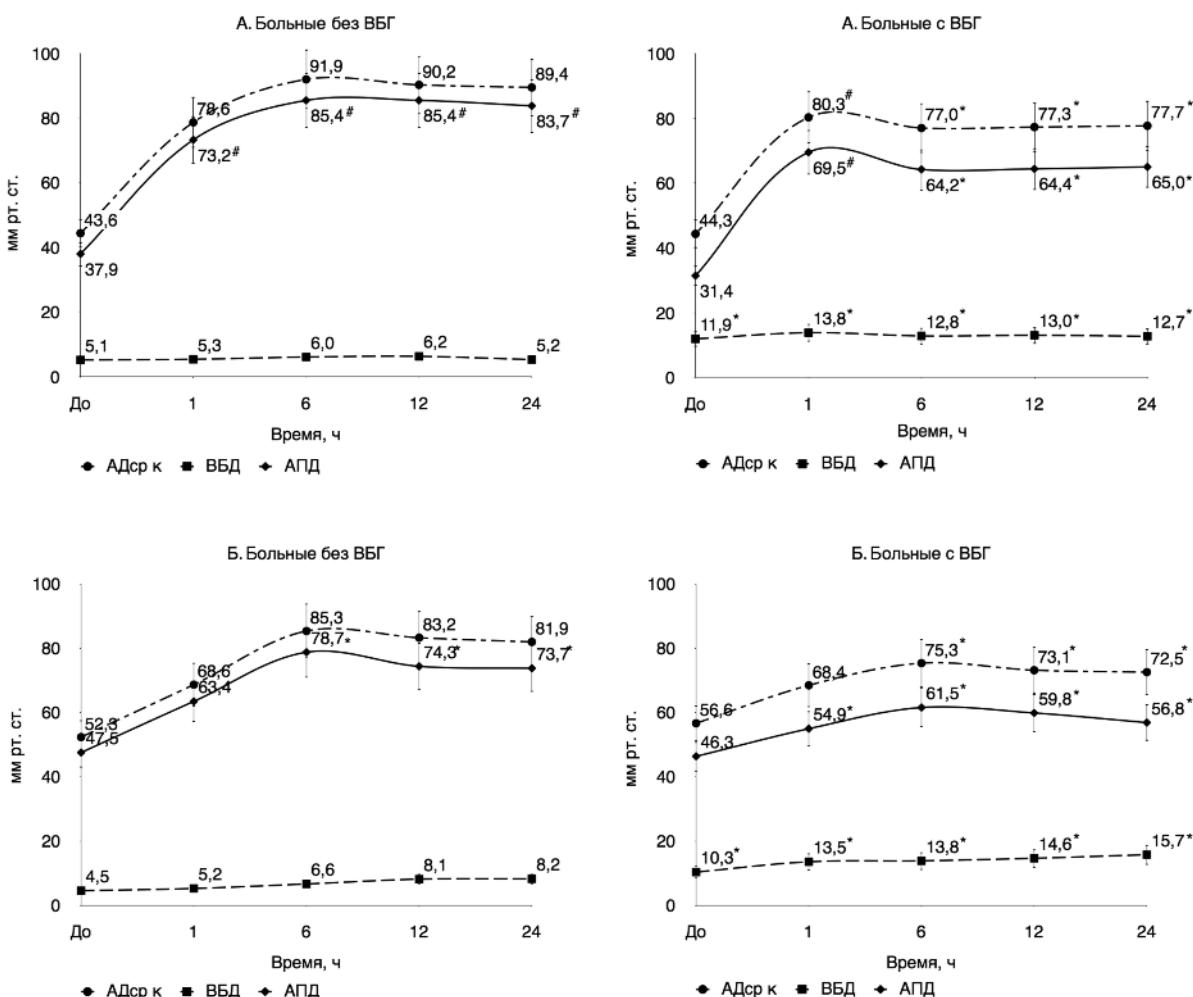
Таблица 2. Динамика показателей ЦНТ, ВБД, АПД и жидкостного баланса

Параметр	Исходно		1 ч		6 ч		24 ч	
	К	ГР	К	ГР	К	ГР	К	ГР
АДср, мм рт. ст.	53,3±9,1	43,4±19,49*	67,4±7,36	78,5±17,15*	85,2±13,0	91,4±16,22*	80,7±13,08	88,9±13,63*
ВБД, мм рт. ст.	5,6±3,9	6,1±4,5	6,2±3,6	6,4±4,4	7,6±3,8	5,9±3,9*	9,2±4,1	6,2±4,2*
АПД, мм рт. ст.	49,6±15,6	39,7±13,6*	67,2±11,8	77,1±15,1*	77,2±18,1	86,2±18,7*	72,9±13,8	85,0±14,1*
ScvO ₂ , %	55,8±6,59	54,0±10,63	60,1±5,41	63,0±12,77	63,9±8,91	66,5±11,72	65,9±8,80	69,1±7,77
Лактат, ммоль/л	4,2±1,95	4,7±2,43	3,51±1,82	3,73±2,08	2,83±2,04	2,24±1,43	2,19±1,69	1,70±1,29
Диурез, мл/кг в час	0,28±0,09	0,29±0,1	0,35±0,1	2,90±1,36*	0,92±0,18	2,2±0,78*	0,94±0,21	1,3±0,33*
Объем инфузии, мл	–	–	1100±230	900±150*	4060±1345	3060±950*	5640±1475	4990±1050*
Жидкостный баланс, мл	–	–	1050±190	740±90*	3670±780	1490±410*	4020±1160	2132±690*

* $p<0,05$; * $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Примечание. Здесь и далее в рис. 2, 3, 4 К – контрольная группа; ГР – основная группа.

Рис. 1. Динамика АДср, АПД и ВБД в основной (А) и контрольной (Б) группах.

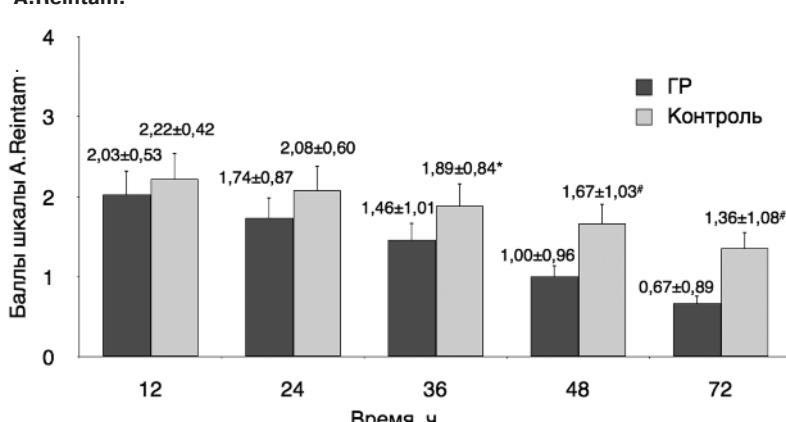
* $p<0,05$ – достоверность различий между подгруппами больных с ВБГ и без ВБГ; # $p<0,05$ – достоверность различий между подгруппами А и Б.

ния 8 мм рт. ст. и более, среднего артериального давления (АДср) ≥ 65 мм рт. ст., диуреза 0,5 мл/кг в час и более, ScvO₂ 65–75% и динамике лактата. При проведении ЦНТ и в последующем (до 3 сут) регистрировалось внутрибрюшное давление (ВБД) согласно рекомендациям WSACS/PACSH и рассчитывалось

абдоминальное перфузионное давление (АПД) как разность АДср [12, 13]. После стабилизации гемодинамики и достижения целевых значений ScvO₂ у больных оценивались в динамике проявления ОГИП по шкале A.Reintam [6]. Тolerантность к ранней энтеральной поддержке определялась на основании ре-

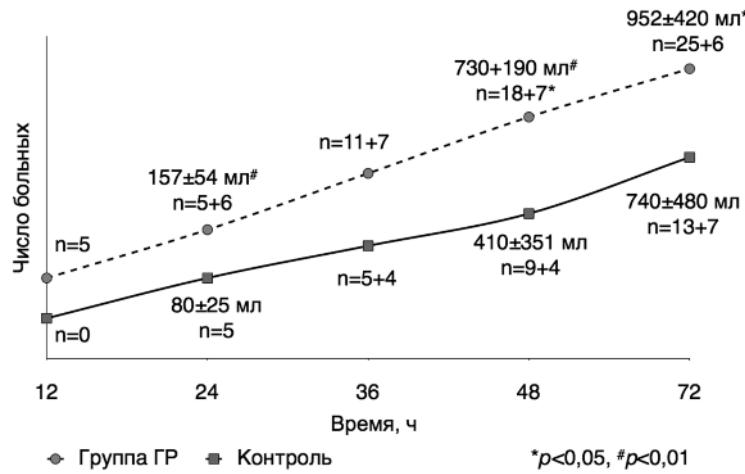
гистрации времени восстановления всасывательной функции кишечника, оценки резидуального объема и расчета количества усвоенного энтерального питания. Проба на всасывание заключалась в оценке остаточного объема глюкозо-электролитной смеси через 1 ч после ее введения в интести-

Рис. 2. Динамика гастроинтестинального повреждения в баллах шкалы A.Reintam.



* $p<0,05$; # $p<0,01$ – достоверность различий между группами

Рис. 3. Сроки и объемы энтерального питания в изучаемых группах.



* $p<0,05$, # $p<0,01$

нальный зонд в объеме 100 мл. При остаточном объеме менее 50% от введенного пребора на всасывание расценивалась как положительная, что служило начальной точкой назначения энтерального питания. В назоэноанальный зонд вводилась полуэлементная энтеральная смесь (25 мл/ч) с помощью перфузора. Результаты усвоения оценивались каждые 4 ч. За непереносимость энтерального питания была принята невозможность энтерального питания вследствие нарастающего пареза ЖКТ, рвоты, большого остаточного объема или тяжелой диареи (более 10 раз в сутки). Жидкостный баланс рассчитывался как разность между объемами инфузий и мочи с учетом выделенных объемов содержимого через зонды и дренажи. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corp., США) и Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Значимость различий между группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни с крити-

ческим уровнем значимости p , равным 0,05.

Результаты

Проведенная ЦНТ была эффективной у 36 больных контрольной и 39 больных основной группы. Перед ЦНТ у всех больных наблюдалось критическое снижение АПД (см. табл. 2). ВБГ 1–2-й степени отмечалась у 5 больных основной группы и у 4 больных контрольной группы. В ходе ЦНТ наблюдалось развитие ВБГ 1-й степени еще у 3 больных основной и у 7 больных контрольной группы. Больные с ВБГ перенесли лапаротомию по поводу повреждений органов живота и имели достоверно более высокие баллы по всем шкалам: ISS ($50,9\pm11,32$ vs $36,65\pm11,55$, $p<0,01$), SAPSII ($58,7\pm7,54$ vs $48,8\pm9,11$, $p<0,01$), SOFA ($9,1\pm2,51$ vs $6,3\pm3,13$, $p<0,01$). Изоосмолярная терапия в контрольной группе больных сопровождалась повышением как АПД, так и ВБД с достижением максимальных значений соответственно к 6 и 24 ч терапии (рис. 1). Нормализация АПД у этих больных бы-

ла связана с повышением АД. Однако нарастание ВБГ к концу суток снижало АПД по сравнению с ранее достигнутыми показателями.

ЦНТ сопровождалась существенным увеличением положительного жидкостного баланса, вызванным значительными объемами инфузий и относительно невысоким уровнем диуреза (см. табл. 2). В противоположность этому стартовая инфузия ГР приводила уже в течение 1-го часа к быстрому повышению АПД до цевлевых значений, которое оставалось на этом уровне до конца исследования на фоне стабилизации показателей ВБД. Обращают внимание и существенно меньшие величины положительного жидкостного баланса у больных с ВБГ при применении ГР за счет его выраженного диуретического эффекта (2460 ± 1100 мл vs 4290 ± 1780 мл, $p=0,008$).

У больных с положительными результатами ЦНТ исследовалась гастроинтестинальная дисфункция на протяжении первых 72 ч. Исходно степень гастроинтестинального повреждения в обеих группах не отличалась, но уже с 36 ч от начала исследования достоверно наблюдалось более быстрое восстановление функции кишечника по шкале A.Reintam в группе ГР (рис. 2). При применении ГР восстановление его всасывательной функции происходило достоверно быстрее и позволило большему числу пострадавших начать раннюю энтеральную поддержку в течение 48 ч (64% vs 36%, $p=0,028$) при хорошей переносимости объемов энтеральной смеси (рис. 3).

При оценке степени ОГИП не было отмечено крайне тяжелых гастроинтестинальных повреждений 4-й степени, представляющих непосредственную угрозу для жизни пострадавшего: отсутствовали случаи абдоминального компартмент-синдрома и значимые стрессовые желудочно-кишечные кровотечения. В группе ГР достоверно чаще наблюдалась нормальная функциональная активность кишечника (41% vs 16,7%, $p=0,04$), с тенденцией к снижению тяжелых форм гастроинтестинального повреждения 3-й степени (22,2% vs 10,3%, $p=0,28$); рис. 4.

Набранный клинический материал не позволил выявить достоверные различия в частоте инфекционных осложнений, длительности искусственной вентиляции легких и летальности в зависимости от типа ЦНТ. В целом 28-суточная летальность составила 20,8% (10 больных) в основной группе и 27,1% (13 больных) в контрольной группе. Из них 5 (50%) пострадавших в основной группе и 4 (30,8%) в контрольной



КОНТРОЛОР – КОГДА КОНТРОЛЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМ



- Надежный и предсказуемый результат¹
- Линейная фармакокинетика,
не требующая коррекции дозы^{2,3}
- Уменьшение количества рецидивов
после проведенного лечения⁴
- Отсутствие лекарственного
взаимодействия⁵
- Необратимое связывание с протонной
помпой^{2,5}

Активное вещество – пантопразол

Сокращенная информация по назначению: язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в т.ч. связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечебное, симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ – незерозивная рефлюксная болезнь); синдром Золлингера-Эллисона; эрадикации *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами; лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация). **Противопоказания:** гиперчувствительность, диспепсия невротического генеза, злокачественные заболевания ЖКТ. Препарат нельзя назначать детям, т.к. данных о его клиническом применении в педиатрической практике нет. **С осторожностью:** беременность, период лактации, печеночная недостаточность. **Способ применения и дозы:** язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивный гастрит – по 40-80 мг в сутки. Курс лечения – 2-4 недели при язвенной болезни ДПК и 4-8 недель – при язвенной болезни желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* – по 40 мг 2 раза в сутки. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, связанные с приемом НПВП, – по 40-80 мг в сутки. Курс лечения – 4-8 недель. Профилактика на фоне длительного применения НПВП – по 20 мг в сутки. Рефлюкс-эзофагит – по 20-40 мг в сутки. Курс лечения – 4-8 недель. Противорецидивное лечение – по 20 мг в сутки. Внутривенное применение препарата Контролор рекомендовано в случаях, когда невозможен пероральный прием препарата. Рекомендованной дозой является 40-80 мг в сутки. В случае применения препарата в суточной дозе выше 80 мг, доза может быть разделена и вводиться дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг пантопразола. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, анафилактические реакции, включая анафилактический шок), головная боль, диарея, тошнота, боли в верхней части живота, запор, метеоризм, болезненное напряжение молочных желез, гипертерmia; очень редко – депрессия, слабость, головокружение, нарушение зрения. Во время применения пантопразола у одного пациента из миллиона может появиться тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой или нарушение функции печени. Полная информация содержится в инструкции по применению.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Полная информация в инструкции по применению.

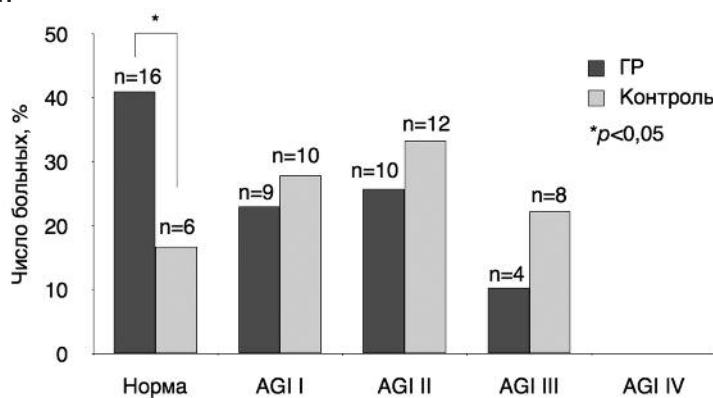
000 «Такеда Фармасьютикалс», 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: октябрь 2013.

Регистрационное удостоверение
Флаконы: ЛРС-004368/08-070608
Таблетки: П №011341/01-280408

1. Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg Is as Effective as Esomeprazole 40 mg to Relieve Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease after 4 Weeks of Treatment and Superior regarding the Prevention of Symptomatic Relapse Digestion. 2007;75 Suppl 1:69-78. 2. Sachs G et al. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. Drugs Today (Barc). 2003 Mar;39 Suppl A:11-4. 3. Scholten T et al. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Sep 15;18(6):587-94. 4. Night-time gastroesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jan;17(1):113-20. 5. Shin JM, Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. Gastroenterology. 2002 Nov;123(5):1588-97.

Рис. 4. Распределение пациентов по степеням ОГИП на 3-и сутки после ЦНТ.



Примечание. AGI – ОГИП.

группе скончались в первые 3 сут, еще 3 больных основной группы и 4 контрольной группы к концу недели; 2 больных основной группы и 5 больных контрольной группы умерли от поздних гнойно-септических осложнений (пневмония, раневая инфекция, абсцесс брюшной полости).

Обсуждение

Полученные нами данные показывают достоверные отличия в динамике ОГИП при разной тактике ЦНТ, которые можно объяснить особенностями самой ЦНТ и, возможно, органопротективными свойствами ГР. Включение в терапию ГР позволило сократить время достижения больными целевых значений ScvO_2 , АПД и продолжительности гиперлактатемии, т.е. оптимизировать восстановление кровообращения на системном, регионарном и тканевом уровнях.

Нельзя исключить положительное влияние такой оптимизации гемодинамики на поврежденный кишечник, учитывая его высокую чувствительность к гипотензии, гипоперфузии и гипоксии при травме [14]. С позиций доказательной медицины это продемонстрировано в метаанализе M.Giglio (2009 г.), в котором установлена связь эффективной ЦНТ со снижением частоты гастроинтестинальных осложнений [15].

Стабилизация ВБД, обнаруженная нами в группе ГР, вероятно, связана со значительно меньшей аккумуляцией жидкости в организме вследствие интенсификации экскреции натрия и воды почками [16]. Более высокие и стабильные показатели гемодинамики обеспечили в этой группе поддержание АПД в пределах оптимальных значений, нивелируя влияние повышенного ВБД. Это можно считать основным аргументом в пользу ГР, подкрепляя рекомендации

WSACS (2009 г.) нашими клиническими наблюдениями [17]. Протективные механизмы действия ГР на кишечник, установленные в эксперименте, – улучшающий микроциркуляцию, противоотечный, стимулирующий моторику и противовоспалительный, возможно, способствовали восстановлению перфузии и снижали степень его повреждения в условиях тяжелой травмы [18–21]. Обнаруженная нами рестриктивность ЦНТ с ГР снижает риск отека кишечника. По результатам исследовательской группы S.Shah (2011 г.), отек кишечника запускает активацию ядерных факторов STAT-3 и NF-kB, которые являются мессенджерами интестинального контрактильного комплекса. Это приводит к снижению фосфорилирования легких цепей цемозина и нарушению моторной функции кишки. Примечательно, что отек кишечника проявляет себя подобным образом независимо от причины, его вызвавшей (системное и регионарное ишемическое-реперфузионное повреждение или комбинация большеобъемной инфузионной терапии кристалloidами с мезентериальной венозной гипертензией) [22]. Данный факт во многом объясняет полученные нами результаты.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что кишечник чувствителен к инфузионному воздействию. В сравнении с традиционной тактикой, включение ГР в ЦНТ позволило выявить его органопротективные свойства. Они проявились в стабилизации АПД и ВБД, в снижении тяжести ОГИП, более быстрым восстановлении функциональной активности кишечника. При сравнении сроков и объемов введения энтеральных смесей отмечено более раннее (на 1–2 сут) начало энтеральной поддержки

при большем объеме вводимых смесей у больных, получивших ГР. Представленные данные могут иметь значение в дальнейшем изучении проблемы снижения инфекционно-септических осложнений при тяжелой травме.

Литература

1. Кузин А.А., Суборова Т.Н., Огарков П.И. и др. Этиологическая структура и пути улучшения профилактики инфекционных осложнений у пациентов с политравмой. Инфекции в хирургии. 2010; 2: 39–44.
2. Mann EA, Baum MM, Meining JC, Wade CE. Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature. Shock 2012; 37 (1): 4–16.
3. DiGiovine B et al. Early enteral feeding benefits Mechanically Ventilated Medical Patients. Chest 2006; 129: 960–7.
4. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. Injury 2011; 42 (1): 50–6.
5. Reintam Blaser A, Malbrain M, Starkopff J et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. Intensive Care Med 2012; 38: 384–94.
6. Reintam A, Parm P, Kitus R et al. Gastrointestinal Failure score in critically ill patients: a prospective observational study. Crit Care 2008; 12: R90. doi:10.1186/cc6958
7. Gao XY et al. Effects of two fluid resuscitations on the bacterial translocation and inflammatory response of small intestine in rats with hemorrhagic shock. Chin J Traumatol 2007; 10 (2): 109–15.
8. Vega D et al. The influence of the type of resuscitation fluid on gut injury and distant organ injury in a rat model of trauma/hemorrhagic shock. J Trauma 2008; 65 (2): 409–14.
9. Shah SK, Uray KS, Stewart RH et al. Resuscitation-Induced Intestinal Edema and Related Dysfunction: State of the Science. J Surg Res 2011; 166 (1): 120–30.
10. Шефф Ш., Пирс Р. Центральная венозная катетеризация (ScvO_2): польза и ограничения. В кн. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Под ред. Э.В.Недашковского. Вып. 14. Архангельск, 2009; с. 153–9.
11. Hosking C et al. Low central venous oxygen saturation in haemodynamically stabilized trauma patients is associated with poor outcome. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2011; 55 (6): 713–21.
12. Cheatham M, Malbrain M, Kirkpatrick A et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. Intensive Care Med 2007; 33: 951–62.
13. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии. Методические рекомендации

- ции под редакцией академика РАН и РАМН В.С.Савельева. Новосибирск, 2008.
14. Haan J, Lubbers T, Derikx JP et al. Rapid development of intestinal cell damage following severe trauma: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2009; 13 (3): R86.
 15. Giglio M et al. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complication in major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2009; 103 (5): 637–46.
 16. Жбанников П.С., Ганерт А.Н., Забусов А.В. Нормофундин Г-5 в коррекции ионовыделяющей функции почек при ма-
 - лообъемном восстановлении гемодинамики. *Новости анестезиологии и реаниматологии*. 2008; 4: 23–9.
 17. IAH/ACS medical management algorithm [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.sacs.org/Images/medical%20management.pdf
 18. Cox CS et al. Hypertonic saline modulation of intestinal tissue stress and fluid balance. *Shock* 2008; 29 (5): 598–602.
 19. Radhakrishnan RS. Hypertonic saline alters hydraulic conductivity and up-regulates mucosal/submucosal aquaporin 4 in resuscitation-induced intestinal edema. *Crit Care Med* 2009; 37 (11): 2946–52.
 20. Gonzalez EA. Conventional dose hypertonic saline provides optimal gut protection and limits remote organ injury after gut ischemia reperfusion. *J Trauma* 2006; 61 (1): 66–73.
 21. Zakaria R, Tsakadze NL, Garrison RN. Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Surgery* 2006; 140: 579–87.
 22. Shah SK, Uray KS, Stewart RH et al. Resuscitation-Induced Intestinal Edema and Related Dysfunction: State of the Science. *J Surg Res* 2011; 166 (1): 120–30.

Метод определения оксидантного потенциала нейтрофилов в оценке течения гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений

Т.А.Дружинина, Н.С.Рябин, Н.А.Ивачева, О.А.Левашова, Н.Ю.Алексеева
ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава России

Резюме. Предложен способ определения резерва реактивности нейтрофилов – разницы спонтанной светосуммы (РСС-тест) и способ диагностики течения панкреонекроза. Обследовано 30 больных с хроническими пиодермиями, 20 – с хроническим остеомиелитом, 41 – с острым деструктивным панкреатитом (из них 18 – с гнойно-некротическими осложнениями). Использованная методика позволяет оценить функциональное состояние нейтрофилов и особенности течения воспалительного процесса (наличие воспалительно-деструктивного компонента, присоединение к асептическому воспалению инфекционного компонента).

Ключевые слова: нейтрофилы, гнойно-воспалительные заболевания, панкреонекроз, хемилюминесценция.

Method for determination of neutrophils' oxidative potential in assessment of pyoinflammatory diseases' clinical course and complications

T.A.Druzhinina, N.S.Ryabin, N.A.Ivacheva, O.A.Levashova, N.Y.Alekseeva
Government Budget Education Institution of Additional Professional Education «Penza Institution of Advanced Medical Studies» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation

Summary. The method of definition of neutrophils' reactivity reserve (difference in spontaneous light sum (DSLS-test)) and the method of diagnosing of pancreatonecrosis' clinical course is offered. 30 patients with the chronic pyoderma, 20 patients with the chronic osteomyelitis, 41 patients with the acute destructive pancreatitis (18 patients of them with purulent necrotic complications) have been examined. The used method allows to assess a functional condition of neutrophils and features of inflammatory process course (existence of an inflammatory-destructive component, addition of an infectious component to an aseptic inflammation).

Key words: neutrophils, pyoinflammatory diseases, pancreatonecrosis, chemiluminescence.

Сведения об авторах

Дружинина Татьяна Анатольевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ ГБОУ ДПО ПИУВ.

E-mail: DrugininaM1992@mail.ru

Рябин Николай Сергеевич – хирург, аспирант каф. хирургии и эндоскопии ГБОУ ДПО ПИУВ. E-mail: rns1983@mail.ru

Ивачева Наталья Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. хирургии и эндоскопии ГБОУ ДПО ПИУВ.

E-mail: kniper2007@yandex.ru

Левашова Ольга Анатольевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ ГБОУ ДПО ПИУВ.

E-mail: olga.lewashowa@yandex.ru

Алексеева Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ.

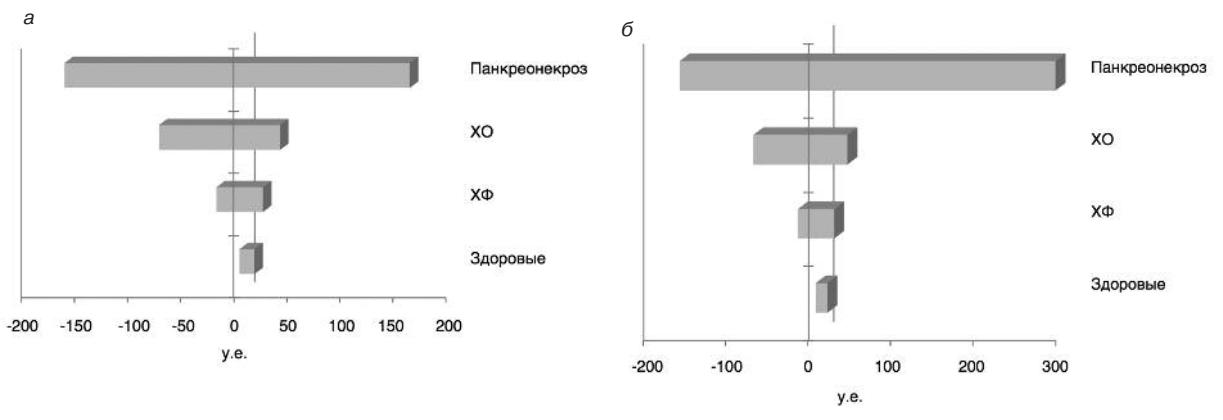
E-mail: alex-69nat@mail.ru

Введение

В настоящее время в связи с ухудшением экологической обстановки, увеличением числа больных с дисфункцией иммунной системы, повышением резистентности микроорганизмов к антибиотикам, происходит рост числа гнойно-

воспалительных заболеваний (ГВЗ). Особое место гнойно-воспалительные инфекции занимают в структуре заболеваний хирургического профиля. Так, 35% хирургических больных – это пациенты с ГВЗ и гнойными послеоперационными осложнениями [1]. Одним из наибо-

лее распространенных заболеваний хирургического профиля, дающих гнойно-некротические осложнения (ГНО), является острый панкреатит. Инфицирование очагов деструкции происходит у 40–70% больных с данной патологией [2]. Наиболее частым дефектом иммун-

Рис. 1. Диапазон значений РСС-теста у больных в различных нозологических группах (а) и здоровых доноров (б).

ной защиты у больных с ГВЗ являются нарушения в системе фагоцитоза. Одним из тестов, характеризующих функциональную активность нейтрофильных фагоцитов, является хемилюминесценция (ХЛ). Для выявления резерва реактивности нейтрофилов (их оксидантного потенциала) проводят исследование стимулированной ХЛ при воздействии на нейтрофины *in vitro* экзогенных индукторов: различных микробных тест-культур, частиц латекса и др. При этом наиболее важным является оценка резерва реактивности нейтрофилов под влиянием этиологически значимых микробных агентов, что на практике является сложной и трудновыполнимой задачей.

Целью работы явилась разработка метода определения оксидантного потенциала нейтрофилов под влиянием эндогенных биологических субстанций, а также оценка клинико-диагностической значимости указанного теста у больных с ГВЗ и осложнениями.

Материалы и методы

Разработан способ определения резерва реактивности нейтрофилов – разности спонтанной светосуммы – РСС-тест (патент на изобретение №2457488) и способ диагностики течения панкреонекроза (патент на изобретение №2463601).

Принцип РСС-теста заключается в оценке оксидантного потенциала нейтрофилов, регистрируемого по изменению люминолзависимой ХЛ при экспозиции гепаринизированной крови *in vitro*.

Проведение исследования

Венозная кровь в объеме 3,0 мл отбирается в пластиковую пробирку с гепарином (из расчета 100 ед/мл). Раствор люминола готовят на диметилсульфоксиде – 17,7 мг люминола на 10,0 мл диметилсульфоксида. Перед исследованием го-

товят рабочий раствор люминола из расчета 10,0 мл стерильного физиологического раствора и 0,01 мл люминола, раствор предварительно прогревается в термостате при 37°C. Затем к 2,0 мл рабочего раствора добавляется 100 мкл гепаринизированной крови. Измерение светосуммы спонтанной ХЛ крови проводили сразу после взятия на аппарате «Хемилюминомер 003» в следующем режиме: время исследования – 10 мин, кювета термостатируемая – 37°C. Дальнейшее хранение крови происходило при комнатной температуре – 18–25°C. По истечении 4 ч крови перемешивали ресуспензированием, после чего проводили повторное измерение светосуммы спонтанной ХЛ. Указанный 4-часовой интервал определен в работах Р.Р.Фархутдинова и соавт. как время, в течение которого сохраняется стабильность показателей при экспозиции крови *in vitro* [3].

Рассчитывают показатель РСС в условных единицах (у.е.) как разность значений результатов измерения спонтанной светосуммы (СС) ХЛ через 4 ч после экспозиции крови *in vitro* и результатов измерения, проведенного сразу после забора крови.

$$\text{РСС (у.е.)} = \text{СС (через 4 ч)} - \text{СС (сразу после взятия крови)}.$$

Обследовано 30 больных хроническими пиодермиями (ХП), 20 – хроническим остеомиелитом (ХО), 41 – острым деструктивным панкреатитом (из них у 18 были зарегистрированы ГНО). Больные с хроническими ГВЗ обследовались в период обострения, больные с панкреонекрозом – в динамике заболевания. Также обследована группа здоровых доноров (n=25). Значения спонтанной ХЛ в контрольной группе составили: медиана (Me) 2,61; 1–99% – 0,48; +13,68 у.е. Показатели РСС-теста в группе здоровых доноров составили соответственно: Me 1,86; 1% – -1 у.е., 99% +10,37 у.е.

Результаты и обсуждение

Оценка диапазона значений РСС-теста у больных в различных нозологических группах позволила установить следующие закономерности (рис. 1). У обследованных больных ХП 1–99% интервал значений РСС-теста составил – 22,12 у.е.; +21,68 у.е.; у больных ХО – 76,23 у.е.; +37,88 у.е., у больных панкреонекрозом – 165,3 у.е.; +190,19 у.е. Таким образом, диапазон значений РСС-теста у больных во всех нозологических группах намного преувеличивал таковой в группе здоровых доноров. Согласно данным литературы, изменение кинетики спонтанной ХЛ происходит за счет воздействия гуморальных эндогенных биологически активных веществ, резервного пула нейтрофилов, пара-/аутокринных клеточных взаимодействий, активации процессов свертывания крови [4].

Проведение частотного анализа результатов РСС-теста у больных с хроническими ГВЗ позволило установить повышение РСС-теста на 23,3% (n=7) в группе пациентов с ХП и на 40% (n=8) в группе больных ХО. Повышенные значения РСС-теста могут быть обусловлены возрастающим во время экспозиции крови процессом оксидантного стресса, снижением стабильности клеточных мембран, альтерацией клеток. Данные изменения наблюдали у больных с тяжелыми формами ГВЗ. При этом наиболее часто повышенные значения наблюдали у больных ХО с наличием выраженного деструктивного процесса. Оксидантный стресс и нарушение проницаемости клеточных мембран весьма характерны для тяжелых форм ХО, поскольку процессы свободнорадикального и перекисного окисления считаются одним из звеньев патогенеза этого заболевания [5, 6].

В ряде случаев (в 21% у больных ХП и в 20% у больных ХО) наблюдали отрицательные значения

МИКАМИН®

более одного миллиона пролеченных пациентов¹



МИКАМИН®
микафунгин

Реклама

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

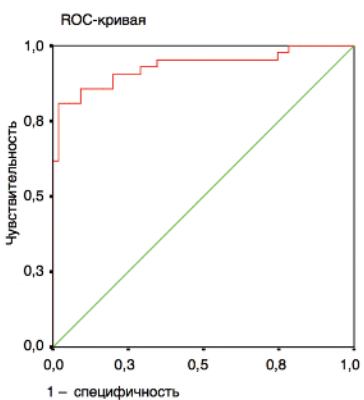
Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»
(Нидерланды) г. Москва, Россия, 109147, г. Москва,
ул. Марксистская, 16. Тел.: +7 (495) 737-07-55

Инструкция по применению лекарственного препарата
для медицинского применения Микамин®
РУ ЛСР-009005/09 от 29.04.2013

Информация для работников здравоохранения

- Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Нежелательные явления, наблюдавшиеся при использовании современных противогрибковых препаратов в лечении инвазивных микозов. Онкогематология. 2013. №2. С. 47-59.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Рис. 2. ROC-кривая РСС-теста.

РСС-теста (<1 у.е.). При этом было отмечено повышение спонтанной ХЛ. Данные показатели ХЛ наблюдали у больных, клиническое течение заболевания которых характеризовалось наличием несанированного гнойного очага инфекции и резко выраженной воспалительной реакции. Это свидетельствовало о гиперактивации клеток микробными антигенами *in vivo* и отсутствии резерва их активации. В работе [7] при исследовании торможения миграции лейкоцитов у больных рецидивирующим хроническим фурункулезом (ХФ) выявлены те же закономерности. А.В. Симонова и соавт. (2006 г.) при исследовании торможения миграции лейкоцитов у больных фурункулезом выявили также закономерности [8].

В 56,6% (n=17) случаев у больных ХП и 40% (n=8) – у больных ХО в период обострения заболевания значения как РСС-теста, так и спонтанной ХЛ находились в пределах значений контрольной группы. У этих больных воспалительный процесс характеризовался хроническим, вялотекущим течением. Это может быть связано с деактивацией нейтрофилов вследствие недостатка гуморальных активационных или повышения супрессорных факторов плазмы. Наиболее часто указанные показатели наблюдали у больных с ХП.

Особенно четко связь значений РСС-теста с развитием воспалительно-деструктивного и инфекционного компонента выявлена у больных деструктивным панкреатитом. Изначально панкреонекроз протекает как асептическое воспаление, сопровождающееся интоксикационным синдромом. При этом показатели РСС-теста находились в пределах нормы или были незначительно повышенны в пределах 20 у.е., что соответствовало воспалительно-деструктивным процессам в поджелудочной железе. В случае распространения некротического процесса и/или развития ГНО происходило,

как правило, нарастание показателей более 20 у.е. В нашем случае к такого рода осложнениям были отнесены: некроз парапанкреатической клетчатки, корня брыжейки тонкой и толстой кишки, забрюшинной клетчатки, некроз стенки желудка и двенадцатиперстной кишки с перфорацией, забрюшинная флегмона, абсцессы забрюшинной клетчатки, парапанкреатической области, хвоста поджелудочной железы, межпетельные абсцессы, гнойный парапанкреатит, разлитой гнойный перитонит, абдоминальный сепсис, полисегментарная пневмония. Для определения порогового значения РСС-теста, при котором диагностическая эффективность предлагаемого метода в верификации ГНО у больных панкреонекрозом будет наиболее достоверной, проводили ROC-анализ при помощи электронного статистического пакета SPSS 17.0 с построением ROC-кривой (рис. 2). При этом площадь под кривой составила 0,931, что статистически значимо отличается от 0,5 и рассматривается как показатель наивысшей информативности диагностического метода [4]. Если исходить из максимальной чувствительности и специфичности теста [$\max(\text{Sensitivity} + \text{Specificity}) = 1,792$], то пороговым значением РСС-теста следует признать 19,9 у.е. При этом чувствительность теста составила 81%, специфичность – 98,2%. Если исходить из требований баланса чувствительности и специфичности [$\min(\text{Sensitivity} - \text{Specificity}) = 0,016$], пороговым значением будет считаться 17,32 у.е. с чувствительностью 85,7% и специфичностью 87,3%. В данном случае следует исходить из требований наибольшей специфичности теста: при 98,2% специфичности чувствительность составит 81% и пороговое значение 19,9 у.е., информативность РСС-теста при этом достигает 90,7%.

Развитие у больных панкреонекрозом ГНО сопровождалось различной динамикой значений спонтанной ХЛ и РСС-теста. Так у 11 (61,1%) из 18 больных с ГНО повышение значений РСС-теста опережало повышение показателей спонтанной ХЛ, в дальнейшем происходило ее нарастание, тогда как значения РСС-теста становились отрицательными. Это указывало на наличие несанкционированного очага инфекции и отсутствие резерва активации нейтрофилов. У 3 больных с тяжелыми и распространенными формами ГНО были повышенны значения как спонтанной ХЛ, так и РСС-теста. В 27,7% (n=5) повышение значений РСС-теста сопровождалось нормальными значениями спонтанной ХЛ, как правило, это

наблюдали при распространенной деструкции тканей и наличии адекватно дренированного гнойного очага. В 3 случаях из 18 у больных отсутствовала или была слабо выражена реакция нейтрофилов на развитие ГНО. Нами выявлены сывороточные факторы, ингибирующие активность фагоцитов: в 2 случаях это была выраженная азотемия (уровень креатинина составил 367,7 и 326,4 ммоль/л; мочевины – 28,5 и 31,4 ммоль/л соответственно), в 3-м – высокие значения интерлейкина-10 в сыворотке крови (438,3 пг/мл).

Выходы

РСС-тест позволяет оценить функциональное состояние нейтрофилов (гиперактивации, деактивации, отсутствия резерва активации) и может быть использован в диагностике ГНО и их течения.

При этом исследование резерва реактивности нейтрофилов осуществляется без применения микробной тест-культуры (что упрощает проведение исследований), поскольку при наличии инфекционного компонента в крови могут содержаться как сами микроорганизмы, так и продукты их жизнедеятельности и распада. Также следует отметить простоту выполнения и низкую стоимость используемых реактивов и оборудования.

Литература

- Козлов Ю.А. Палиоксидоний – в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний. *Terra medica nova*. 2005; 1: 2–5.
- Бурневич С.З., Гельфанд Б.Р., Орлов Б.Б. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2000; 2: 116–23.
- Фархутдинов Р.Р. Исследование хемилюминесценции биологического материала и оценка антиокислительной активности на приборе ХЛМ-003. *Методические рекомендации*. Уфа, 2005.
- Корнелюк И.П. Учебник по медицинской информатике. 2-е изд. Самара: Изд-во СамГМУ, 2012.
- Али-Заде Ч.А. Отдаленные результаты комплексного лечения больных хроническим гематогенным остеомиелитом. *Хирургия*. 2000; 8: 42–4.
- Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. Руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- Федоров Г.Н., Леонов С.Д. Особенности хемилюминесценции цельной разведенной крови. *Электрон. матем. и медико-биол. журн.* 2007; 6 (4).
- Симонова А.В., Латышева Т.В., Чирвон Е.А. и др. Оценка специфического клеточного иммунитета с помощью современной модификации реакции торможения миграции лейкоцитов. *Иммунология*. 2006; 5: 304–7.

Влияние дрожжеподобного гриба рода *Candida* на течение инфекционного эндокардита при хирургическом лечении клапанных пороков сердца

В.Т.Селиваненко, В.А.Дудаков, С.Н.Шатохина, М.А.Мартаков
Отделение кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Резюме. Нами проанализированы изображения фаций сыворотки крови у 72 больных инфекционным эндокардитом (ИЭ) на разных стадиях лечения. За период работы клиники кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского оперированы 342 пациента с приобретенными пороками сердца на фоне текущего ИЭ в возрасте от 12 до 76 лет. Все больные, оперированные по поводу приобретенных пороков сердца на фоне ИЭ, были разделены на 5 групп. Первые 3 группы пациентов имели изолированное поражение 1 клапана: 1) инфекционное поражение аортального клапана у 135 (39,5%) больных; 2) митрального клапана у 116 (33,9%); 3) триkuspidального клапана у 65 (19%). Наиболее тяжелую категорию представляли пациенты 4 и 5-й групп с многоклапанными поражениями: митрально-аортальные пороки у 23 (6,7%) больных. В 3 (0,9%) случаях выполнена коррекция трехклапанных пороков сердца на фоне ИЭ. Морфологическую картину сыворотки крови у 72 больных (перед операцией, во время операции до основного этапа и в разные сутки послеоперационного периода) исследовали с помощью метода клиновидной дегидратации биологических жидкостей. Применяя инновационную технологию, удалось оценить интегральное состояние гомеостаза, включая маркеры генерализации кандидозной инфекции 18 больных, и разработать специфическую противогрибковую терапию.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, *Candida*, клиновидная дегидратация, фация

Candida yeast-like fungus effect on the infective endocarditis in surgical treatment of valvular heart disease

V.T.Selivanenko, V.A.Dudakov, S.N.Shatohina, M.A.Martakov

Department of cardiac surgery, M.F.Vladimirsky Moscow regional clinical institute of scientific research

Summary. We have analysed the blood serum facia of 72 patients with infectious endocarditis at different stages. During the work of the cardiosurgical clinic in MONIKI 342 patients aged 12–17 with acquired heart disease complicated by infectious endocarditis were operated. All patients are divided into 5 groups. The first three groups of patients had an isolated defect of one valve: 1) infectious defect of an aortic valve had 135 patients (39,5%), 2) mitral valve had 116 patients (33,9%); 3) 65 (19%) patients had the defect of tricuspid valve. The most difficult category includes the patients of the 4th and 5th groups with multivalve defects: mitral-aortic defects 23 patients (6,7%). In three cases (0,9%) tricuspid valve correction with bypass was performed. Morphologic imprint of blood serum of 72 patients (before the operation, during the operation and on some days after the operation) was examined with the help of the wedge-shaped dehydration of biological liquids. By means of innovative technologies integral condition of homeostasis including the markers of candidiasis infection of 18 patients was estimated and a special anti-fungus therapy was developed.

Key words: infectious endocarditis, *Candida*, wedge-shaped dehydration, facia.

Сведения об авторах

Селиваненко Вилор Тимофеевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф.Владимирского

Дудаков Владимир Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф.Владимирского

Шатохина Светлана Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. клинико-диагностической лаб. ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф.Владимирского

Мартаков Михаил Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф.Владимирского

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является актуальной медицинской и социальной проблемой в современной кардиохирургии. По мнению отечественных авторов, с 1980 по 2000 г. встречааемость указанной патологии возросла на 13%, а доля в объеме всего хирургического лечения клапанной патологии сердца увеличилась до 11,7% [7, 8]. На территории Российской Федерации частота клапанного ИЭ в среднем составляет от 3,6 [15] до 10,0% [9, 12] случаев на 100 тыс. населения в год.

За рубежом к 1997 г. в течение 25 лет его частота возросла в 3 раза и

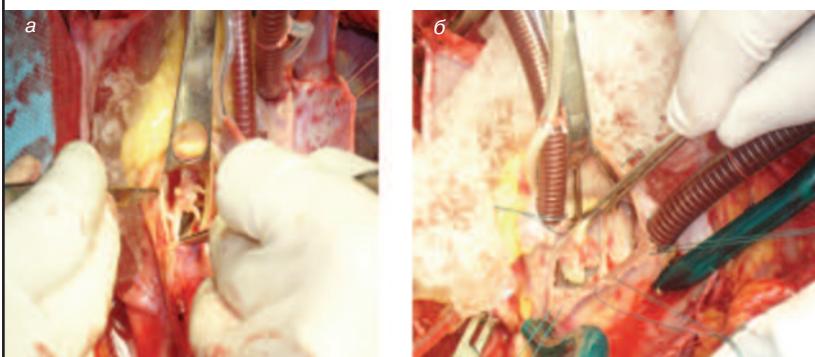
составляла в среднем от 15 до 20 клинических наблюдений на 1 млн населения в год [17]. В Западной Европе за последние 15 лет внутрибольничная летальность у пациентов с ИЭ увеличилась с 23,6 до 30,7%, при этом, несмотря на улучшение качества оказания медицинской помощи, госпитальная летальность при активном ИЭ не снижается, а положительные результаты лечения достигаются при стрептококковой инфекции [18].

Клапанный аппарат сердца чаще всего поражается при ИЭ, что приводит к тяжелым нарушениям внутрисердечной гемодинамики и раз-

витию декомпенсации кровообращения. Механическое воздействие крови на эндокард левых камер сердца имеет высокую интенсивность, поэтому патологический процесс прежде всего затрагивает митральный и особенно аортальный клапаны [5, 9]. Однако за последнее время с ростом инъекционной наркомании возросло количество пациентов с изолированной недостаточностью трикуспидального клапана [11, 16].

Один из информативных методов диагностики ИЭ – микробиологическое исследование крови и интраоперационного материала с це-

Рис. 1. Вегетации на клапанах сердца при ИЭ: а – грибовидные вегетации на створках аортального клапана; б – массивные булавовидные вегетации на передней створке митрального клапана.



лью выявления гемокультуры и определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Идентификация возбудителя в настоящее время представляет собой сложную задачу. Также бесконтрольная этиотропная терапия, несоблюдение правил забора крови и несовершенство микробиологических лабораторий снижают процент положительных посевов [8].

Описаны случаи эндокардитов, протекавших при участии грибов рода *Candida*. Из крови 3 из 14 больных были выделены грибы рода *Candida* и стафилококки [20]. Таким образом, возможно участие условно-патогенных грибковых инфекций в ассоциациях микробов, вызывающих осложнения при хирургических вмешательствах на сердце, а также при трансплантации искусственных и живых тканей и органов [10]. Указанное обстоятельство подтверждает тот факт, что за последние четверть века сменились акценты преобладания первичного и вторичного ИЭ, а особенно – морфологические проявления и бактериальная структура [3].

С каждым годом в разные области медицины все более активно внедряется новая диагностическая технология – морфология биологических жидкостей. Получение структур исследуемых биологических жидкостей достигается фазовым переходом их из жидкого состояния в твердое путем дегидратации. Применение в клинической практике метода клиновидной дегидратации биологических жидкостей с целью оценки морфологического состава плазмы крови больных позволит с новой точки зрения подойти к проблеме диагностики и лечения ИЭ.

Цель исследования – проведение профилактики и своевременное выявление ранних послеоперационных осложнений, связанных с жизнедеятельностью дрожжеподобных грибов рода *Candida* при хирургическом лечении ИЭ клапа-

нов сердца с применением методов клиновидной дегидратации биологических жидкостей, а также разработка с внедрением в клиническую практику этиотропной терапии.

Материалы и методы

В отделении кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского за время работы клиники оперированы 342 пациента в возрасте от 12 до 76 лет, из них мужчины – 240 (70,2%) и женщины – 102 (29,8%). Средний возраст составил 42 года. Сроки обращения за специализированной помощью колебались от нескольких недель до 12 лет от первой атаки ИЭ.

Метод клиновидной дегидратации сыворотки крови стали применять в клинической практике с 2006 г. и провели оценку патологических состояний у 72 оперированных больных. Технология заключается в следующем: перед операцией, во время операции до проведения перфузии и в разные сутки послеоперационного периода осуществляли забор пробы венозной крови больного. После центрифугирования полученную сыворотку наносили на предметное стекло в объеме 0,01–0,02 мл в форме капли, высушивали при температуре 17–25°C и относительной влажности 55–60% в течение 18–20 ч. При завершении дегидратации получали фацию сыворотки крови, т.е. высушеннную пленку, которую подвергали морфологическому анализу с помощью стереомикроскопа MZ12 фирмы Leica (Германия). В последующем выполнялась световая микроскопия в обычном и поляризованном свете с выявлением специфических патологических маркеров.

Все больные, оперированные по поводу приобретенных пороков сердца на фоне ИЭ, были разделены на 5 групп. Первые 3 группы пациентов имели изолированное поражение 1 клапана: 1) инфекционное поражение аортального клапана (рис. 1, а) у 135 (39,5%) больных; 2) митрального клапана у 116

(33,9%); 3) триkuspidального клапана у 65 (19%). Наиболее тяжелую категорию представляли пациенты 4 и 5-й групп с многоклапанными поражениями: митрально-аортальные пороки у 23 (6,7%). В 3 (0,9%) случаях выполнена коррекция трехклапанных пороков сердца на фоне ИЭ.

В процессе накопления опыта лечения больных ИЭ в клинике были разработаны и внедрены показания к хирургической коррекции:

- поражение створок клапана вегетациями, деструкцией, перфорациями и расщеплением створок;
- образование разрывов хордального аппарата или развитие вегетаций на них;
- регургитация на клапане 3 и 4-й степени;
- кардиомегалия;
- легочная гипертензия;
- нарушения ритма сердца;
- прогрессирующая сердечная недостаточность с декомпенсацией кровообращения;
- неконтролируемый сепсис;
- абсцессы фиброзного кольца и/или створок;
- эмболический синдром по большому кругу кровообращения в анамнезе;
- перенесенное нарушение мозгового кровообращения;
- эмболический синдром в бассейне легочной артерии;
- септическая пневмония.

Все больные оперированы по принятой в клинике методике из продольного стернотомического доступа в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. В 1-й группе с изолированным поражением аортального клапана при хирургическом лечении лишь у 5 пациентов удалось выполнить пластические операции, заключающиеся в удалении вегетаций менее 5 мм и ушивании расщеплений и перфораций створок. В остальных случаях произведено протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения. Во 2-й группе с изолированным поражением митрального клапана (рис. 1, б) у 9 больных выполнены пластические, реконструктивные, клапаносохраняющие операции, 107 больным митральный клапан протезировали, в 91 случае с сохранением тех или иных фрагментов клапана и подклапанных структур (рис. 2, а).

В 3-й группе больных с поражением триkuspidального клапана в 62 случаях выполнено протезирование клапана механическими или биологическими протезами (рис. 2, б) и лишь у 3 пациентов была успешно выполнена вегетэктомия и шовная

аннупластика по Амосову–Де Вега. В группе с двухклапанными пороками сердца оперативное лечение произведено у 23 больных: протезирование аортального клапана и пластика митрального клапана – 1; протезирование аортального и митрального клапана – 6; протезирование митрального клапана и пластика триkuspidального клапана – 15; пластика митрального и трикусидального клапанов у 1 больного. У 3 пациентов было выполнено одновременное протезирование 3 клапанов механическими протезами.

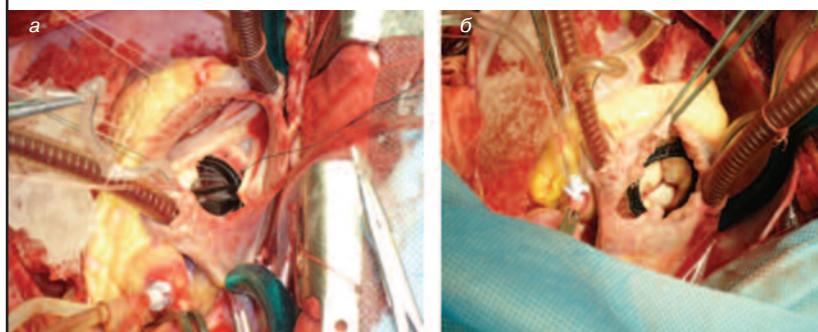
У всех больных выполнялось микробиологическое исследование биологических сред организма, чаще всего использовались многократные посевы крови и интраоперационного материала на разные питательные среды, применялись методики выявления чувствительности обнаруженных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Однако отрицательные результаты микробиологического исследования не могут исключать диагноза ИЭ [4].

Результаты работы

При хирургическом лечении больных ИЭ с поражением клапанного аппарата сердца 57 (16,7%) пациентов поступили в стационар в острой стадии инфекционного процесса, сопровождающегося гектической лихорадкой, явлениями септикопиемии, чаще всего проявляющейся наличием абсцессов в паренхиматозных органах, преимущественно в селезенке. Более 1/2 больных оперированы на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности с декомпенсацией кровообращения. При лабораторных исследованиях выявляли выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, анемию и высокие значения С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. Гипопротеинемия и гипоальбуминемия выявлена у 22 больных в предоперационном периоде. В нашем исследовании лишь у 51 (14,9%) пациента выявлены положительные результаты гемокультуры, представленные *Staphylococcus aureus* – 25 больных; *Staphylococcus epidermidis* – 16; *Staphylococcus saprophyticus* – 8 и *Enterococcus faecalis* у 2 больных. Указанное обстоятельство объясняется длительностью антибактериальной терапии широкого спектра действия, проведенной в предоперационном периоде в кардиологических и терапевтических отделениях при обследовании и выявлении пороков сердца.

Во всех случаях с целью предоперационной подготовки проводили

Рис. 2. Протезирование атриовентрикулярных клапанов при ИЭ: а – двухстворчатый механический протез в митральной позиции; б – биологический протез в трикусидальной позиции.

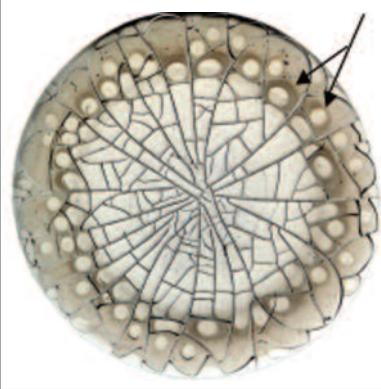


массивную кардиометаболическую терапию, введение сердечных гликозидов и петлевых диуретических средств, коррекцию водно-электролитного баланса и белково-заместительную терапию. В редких случаях в предоперационном периоде переливали компоненты крови, а при декомпенсации кровообращения назначали введение креатинфосфата, симпатомиметических средств, а также у 3 пациентов применяли левосимендан и у 1 больного внутриаортальную баллонную контрапульсацию. В случаях развития полиорганной недостаточности использовали экстракорпоральные методы детоксикации: ультра- и гемофильтрацию с целью подготовки к операции и по необходимости в раннем послеоперационном периоде.

С наибольшими трудностями при лечении указанной группы больных столкнулись в раннем послеоперационном периоде, когда при адекватно выполненной операции и проведении анестезиологического пособия определяли прогрессирующую сердечную недостаточность на фоне выраженной инфекционной интоксикации, как следствие выраженного септического процесса. Изложенные обстоятельства, а главное – отрицательные результаты гемокультуры заставили прибегнуть к определению морфологической картины не только на клеточном уровне, но и оценить состав биологических жидкостей. Используемая нами методика позволила выявлять наличие возбудителя и тем самым помочь с большей точностью устанавливать фактический диагноз, что определяет воздействие на процесс, основанный на количественных диагностических критериях.

Нами проанализированы изображения фазий у 72 пациентов с ИЭ на разных стадиях лечения и у 20 практически здоровых людей. При физиологическом состоянии организма фазия плазмы крови образована симметричными радиальными трещинами, отдельностями в

Рис. 3. Фазия сыворотки крови здорового человека. Радиальная симметрия трещин, стрелками показаны конкреции. Ув. 12.



форме прямоугольников и окружными конкрециями малого диаметра (рис. 3).

В случаях прогрессирования септицемии в раннем послеоперационном периоде, сопровождающейся сердечной и полиорганной недостаточностью у 18 больных, исследуя структуру плазмы крови, удалось выявить генерализацию кандидозной инфекции при отрицательных посевах крови. Так на 1–2-е сут после протезирования митрального и аортального клапана у больного 36 лет в фазии плазмы крови выявлены элементы гриба рода *Candida* в виде фрагментов спор, почекующихся клеток и псевдомицелия (рис. 4). При этом прицельный посев крови на сусло-агар и среду Сабуро был отрицательный. В последующем в подобных ситуациях с применением метода клиновидной дегидратации, исследуя структуру сыворотки крови, у остальных больных в раннем послеоперационном периоде выявили начальную стадию генерализации кандидозной инфекции в виде наличия хламидоспоры с формированием псевдомицелия (рис. 5, 6). Однако почекующиеся клетки грибов не определялись, что и объясняет отрицательные посевы при микробиологическом исследовании.

Рис. 4. Фрагмент фации сыворотки крови больного ИЭ. Маркер кандидемии в виде споры и псевдомицелия: а – спора дрожжеподобного гриба с псевдомицелием при обычной микроскопии; б – тот же фрагмент в поляризованном свете. Ув.40

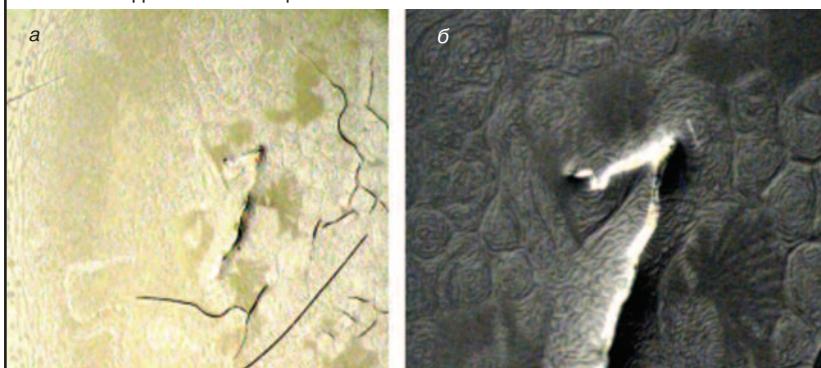


Рис. 5. Фрагмент фации сыворотки крови больного ИЭ: а – спора дрожжеподобного гриба с псевдомицелием при обычной микроскопии; б – тот же фрагмент в поляризованном свете. Ув. 90.

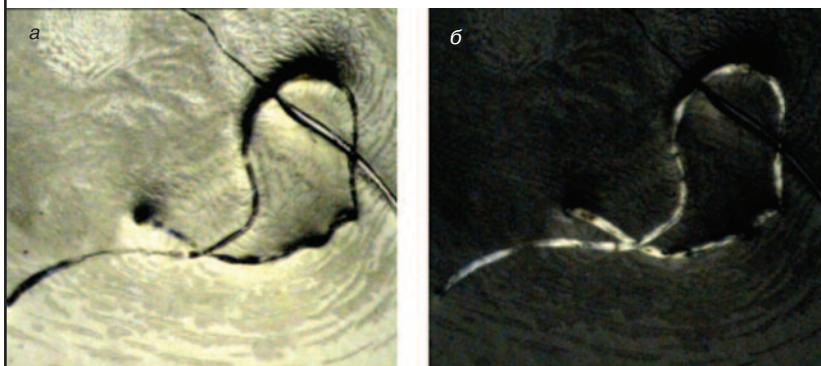
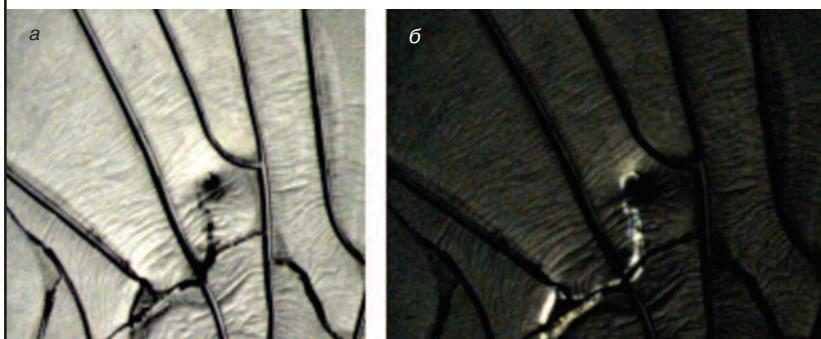


Рис. 6. Фрагмент фации сыворотки крови больного ИЭ: а – спора дрожжеподобного гриба с псевдомицелием при обычной микроскопии; б – тот же фрагмент в поляризованном свете. Ув. 90



Наличие кандидемии по морфологической картине сыворотки крови позволило разработать и с положительными результатами применять схему противогрибковой терапии у больных ИЭ:

- I этап – предоперационный период: на фоне внутривенного введения антибактериальных препаратов целесообразно использовать кандидостатический препарат флуконазол в дозе 12 мг/кг в сутки внутривенно капельно 1 раз в сутки за 3–5 дней до операции, если кандидемия подтверждена.

- II этап – операционный период: после проведения искусственного кровообращения интраоперационно вводится кандидоцидный препарат: липидный комплекс амфотерицина В в дозе 5 мг/кг в сутки на 400 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 0,4 мл/кг в час или вориконазол в дозе 6 мг/кг в 2 введения – после искусственного кровообращения и в первые часы после операции.
- III этап – послеоперационный период: в первые 1–5 сут послеоперационного периода вводится

кандиндоцидный препарат, например, липидный комплекс амфотерицина В в дозе 1–5 мг/кг в сутки на 400 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 0,4 мл/кг в час – применялся у 7 пациентов, или каспofунгин 70 мг/сут, далее 50 мг/сут в течение 2–3 сут (n=2). В последнее время у 9 пациентов применяется вориконазол в дозе 4 мг/кг в 2 введения.

В последующем необходимо повторить курс флуконазола в дозе 12 мг/кг в сутки внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 4–7 сут послеоперационного периода, если клиническая картина кандидемии регрессировала. В противном случае применяется длительный прием вориконазола с переводом на непероральные формы.

Применение современной схемы лечения позволяет в последующем избежать развития кандидозной септицемии в раннем послеоперационном периоде.

Обсуждение

Кандидоз является самым частым видом микоза. В зависимости от степени поражения в клинической практике различают поверхностный и глубокий кандидоз. Последний – наиболее опасный – составляет основной спектр кандидозных инфекций у иммунокомпромитированных больных и может быть классифицирован как фунгемия, диссеминированный кандидоз и кандидоз внутренних органов [3].

Клиническая картина кандидозного эндокардита отличается от бактериального торpidностью к терапии и более частыми рецидивами даже после хирургической операции [3]. Кандидозный эндокардит считается менее благоприятным в прогностическом плане. Особенностью этой локализации является его сочетание с кандидемией: до 80% пациентов имеют хотя бы однократный положительный посев. На фоне иммунодефицита могут развиваться микроабсцессы в миокарде, вызывающие снижение его сократительной способности, а также – развитие сложных жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Возможно развитие эмболии грибковыми эмболами коронарных артерий с развитием ишемии миокарда и сердечной недостаточности [6].

Крайне грозное состояние – диссеминированный или гепатолиэнальный кандидоз, характеризующийся формированием абсцессов и микроабсцессов в печени и селезенке на фоне длительной лихорадки. В таких ситуациях в крови отмечается высокий лейкоцитоз и выраженная гипербилирубинемия за-

счет прямой фракции. Без применения специфической кандидозной терапии у таких больных результат хирургического лечения, как правило, отрицательный [10].

Метод клиновидной дегидратации плазмы крови основан на получении структур исследуемых биологических жидкостей, которое достигается фазовым переходом их из жидкого состояния в твердое путем дегидратации. Согласно синергетике (теории, рассматривающей процессы самоорганизации, устойчивости, распада и возрождения структур живой и неживой материи) информация, содержащаяся в жидкой фазе на молекулярном уровне, при дегидратации переводится на макроуровень в виде разных структур, которые становятся доступными для наблюдателя [13].

В разных биологических жидкостях (сыворотка крови, моча, цереброспинальная жидкость, желчь, секрет предстательной железы, слеза и др.) описаны маркеры многих патологических состояний (воспаления, ишемии, интоксикации, камнеобразования, усиленного катаболизма, склерозирования и др.), которые имеют идентичные структурные характеристики. Вместе с тем в морфологической картине некоторых жидкых сред удается различить микроорганизмы (бактерии, грибы) или их элементы (споры, мицелий, протопласти). При ретроспективном исследовании морфологической картины сыворотки крови 64 беременных (34–36 нед гестации), страдающих сахарным диабетом, у 2 из них выявлены делящиеся клетки дрожжеподобного гриба и мицелий, что привело к развитию кандидозной септицемии и внутриутробной гибели плода во всех случаях [14].

Несмотря на рост публикаций о все возрастающей значимости грибковой микрофлоры в развитии осложнений при лечении острых и хронических очагов инфекции, у клиницистов нет настороженности в этом отношении при лечении больных, длительно получающих антибактериальные, цитостатические и гормональные препараты.

В настоящее время кандидозные заболевания характеризуются все более возрастающим распространением, клиническим полиморфизмом, существенной ролью в развитии смешанных инфекций и дисбактериозов, частыми осложнениями нерациональной антибиотической и иммунодепрессивной терапии.

Известны 3 группы факторов, способствующих активизации условно-патогенных грибов рода *Candida*:

- 1) факторы внешней среды, способствующие проникновению грибов в организм человека, снижая его реактивность;
- 2) эндогенные факторы, вызывающие снижение сопротивляемости организма вследствие длительных болезней и нарушения функций самого организма;
- 3) свойства грибов-возбудителей, обеспечивающие их патогенность.

Грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры клинически здоровых людей в редком и малом количестве. Качественные и количественные нарушения видового состава нормальной микрофлоры – дисбактериоз – развиваются как результат подавляющего действия антибиотиков на некоторые виды бактерий, размножение которых прекращается или тормозится, что приводит к созданию условий для интенсивного размножения грибов рода *Candida*, которые и заполняют «экологическую нишу».

Дисбактериоз возникает не только при грубом вмешательстве антибиотиков в обмен микрофлоры, но и тогда, когда макроорганизм не способен поддерживать гомеостаз из-за снижения защитных функций, что является следствием разных причин, а не только действия антибиотиков.

Известно, что полностью искоренить инфекцию можно лишь при уничтожении возбудителя как вида. Однако в борьбе с кандидозом этого достичь никогда не удастся: возбудитель широко распространен и играет второстепенную роль в патогенезе заболевания.

О существовании патогенных факторов у грибов рода *Candida* хорошо известно. В 1970-х годах высказывались предположения, что у грибов имеются гены, кодирующие факторы патогенности, но обычно находящиеся в репрессированном состоянии. Дерепрессия может наступить под влиянием одного или нескольких предрасполагающих факторов, а индуктором может оказаться вещество, которое появляется либо при изменении состава нормальной микрофлоры, уже не обеспечивающей своих ферментативных функций, либо образуется в тканях и жидкостях макроорганизма вследствие резкого снижения неспецифической защиты. Можно предположить, что эти индукторы образуются под влиянием антибиотиков и других лечебных препаратов в микробных ассоциациях или в тканях макроорганизма, а также сами антибиотики при определенных условиях становятся индуцирующим фактором, вызывающим дерепрессию генов вирулентности у

грибов. Нельзя исключить и возможности мутагенного воздействия на грибы рода *Candida* разных субстратов, в том числе антибиотиков, продуктов метаболизма микробов и собственных тканей организма. Возможности кандидозной инфекции определяются не только микроскопическими, серологическими, гистологическими и микологическими методами исследования. Обнаружение большого количества почекущихся клеток с псевдомицелием в нативном или окрашенном препарате из исследуемого материала – очень ценная для диагностики находка. Однако это опорный, но не абсолютный признак. Выявление при посевах грибов рода *Candida* со слизистых оболочек в небольших количествах расценивается как наводящий признак, в значительных количествах – как возможный опорный признак кандидоза. Однако это суждение необходимо подтвердить повторными посевами, в которых будет отмечено дальнейшее существенное увеличение количества грибов [1, 2].

Выделение культуры гриба рода *Candida* из крови и спинномозговой жидкости – абсолютный диагностический признак при условии безупречной техники посева.

Как видно из представленных результатов, диагностика кандидоза – не простая задача, так как многое зависит от настороженности клинициста в участии микотической микрофлоры в развитии осложненного течения заболевания, а также готовности микробиологов любой бактериологической лаборатории произвести посевы на культуральные среды для выявления грибов и их идентификации. К сожалению, следует констатировать факт диагностики кандидоза внутренних органов на поздних стадиях развития (генерализованный сепсис) или посмертно.

Решение вопроса противогрибковой терапии, по нашему мнению, имеет в своей сути определенную закономерность. Бессмысленно в предоперационном периоде применять фунгицидные препараты, так как в основных внутрисердечных очагах инфекции продолжаетться рост микроорганизмов, продукты жизнедеятельности которых являются субстратом роста грибов. На данном этапе целесообразно осуществлять задержку роста колоний, что обеспечивается назначением флуконазола. После механической и химической санации очагов инфекции во время операции показано применение фунгицидных препаратов. Амфотерицин В, являясь типичным представителем полиенов, оказывает свое фунги-

цидное действие путем связывания препарата с эргостеролом цитоплазматической мембранны грибов, что приводит к нарушению целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. Однако амфотерицин В обладает выраженной нефротоксичностью и его применение у больных ИЭ, сопровождающимся хронической почечной и полиорганной недостаточностью, крайне рискованно. Липидный комплекс амфотерицина В создает более высокую пиковую концентрацию препарата в крови, чем стандартный, и в меньшей степени проникает в ткань почек, поэтому менее нефротоксичен и обладает выраженными кумулятивными свойствами. Применение препарата у тяжелых больных ИЭ оправдано. Азолы имеют преимущественно фунгистатический эффект. Но современный препарат вориконазол за счет более активного подавления 14 α -диметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол – основную структуру мембранны гриба, обладает и высоким фунгицидным действием [6]. Также вориконазол обладает лучшей переносимостью терапии при сопоставимой эффективности с амфотерицином В [19].

Оценивая результаты проведенной работы за последние десятилетия, при хирургическом лечении клапанных пороков сердца на фоне ИЭ отмечается снижение госпитальной летальности с 28,3 до 5,6%. В 14 случаях причиной смерти явилась прогрессирующая сердечная и полиорганская недостаточность, у 2 больных – сложные нарушения ритма сердца и у 3 пациентов причина неблагоприятного исхода – кровотечение. Следует отметить, что за 2011 и 2012 г. отмечена 100% выживаемость больных на госпитальном этапе.

Выводы

Морфологическая картина сыворотки крови методом клиновидной дегидратации в динамике лечения больных ИЭ наглядно демонстри-

рует роль дрожжеподобного гриба рода *Candida* в развитии послеоперационных осложнений, сводящую на нет все достижения хирургической тактики, техники и современной аппаратуры. Нет смысла диагностировать начальную стадию кандидемии, когда инфекция в очень короткие сроки может принять генерализованный характер и служить причиной летального исхода. Только разработка профилактических мероприятий и настороженность клинициста в отношении возможного развития генерализации грибковой инфекции может быть эффективной при хирургическом лечении больных ИЭ. Разработанная и предлагаемая схема профилактики и лечения у больных с высоким риском развития кандидозного сепсиса уже показала эффективность ее применения в практической деятельности отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Литература

1. Билибин А.Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии и клинике человека. Клин. медицина. 1970; 2: 7–12.
2. Билибин А.Ф. Прошлое, настоящее и будущее инфекционных болезней. Тр. 2-го Московск. Мед. ин-та. Серия: Инфекционные болезни. 1974; 32 (7). 5–14.
3. Бокерия Л.А., Белобородова Н.В. Инфекция в кардиохирургии. М.: НЦССХ им. АНБакулева РАМН, 2007.
4. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Рецидивирующий инфекционный эндокардит. Терапевтический архив. 1991; 9:149–51.
5. Караськов А.М., Чернявский А.М., Порхалов В.А. Реконструктивная хирургия корня аорты. Новосибирск, 2006.
6. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: Руководство для врачей. 2-е изд. М: Виджет Групп, 2008.
7. Подзолков В.П., Гаджиев А.А., Рознерица Ю.В. и др. Хирургия при клапанном инфекционном эндокардите у больных с врожденными пороками сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 2: 4–7.
8. Поляков В.П., Шорохов С.Е. Инфекционный клапанный эндокардит (Современный взгляд на проблему). Самара: Оффорт–СамГМУ, 2004.
9. Приходько В.П., Синицын П.Д. Инфекционный эндокардит. Современные подходы к медикаментозному и хирургическому лечению. Челябинск, 2003.
10. Реброва Р.М. Грибы рода *Candida* при бактериальных инфекциях. М: Медицина, 1979.
11. Соловьев Г.М., Силаев А.А., Попов Л.В. Хирургическое лечение септического эндокардита у пациентов с наркотической зависимостью. Материалы 3-й ежегодной сессии НЦССХ им. АНБакулева. М, 1999: с. 32.
12. Тюрин В.Б. Инфекционные эндокардиты. М: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
13. Хакен Г. Информация и самоорганизация. Макроскопический подход к сложным системам. М, 2003.
14. Шатохина С.Н., Чугунова О.Л., Шабалин В.Н. и др. Диагностика кандидемии и кандидозной септицемии у беременных, страдающих сахарным диабетом. Врач. 2001; 4: 36–7.
15. Шевченко Ю.Л., Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита правых камер сердца. Материалы 6-го Всероссийского съезда кардиохирургов, М, 2000. с. 29.
16. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. СПб, 1995.
17. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendation by the American Heart Association. Circulation 1997; 96: 358–66.
18. Galvez-Acebal J et al. Evolution of prognostic factors in left-sided endocarditis: the multicentric GAEICV-SAEI study. 10-th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections, Naples, Italy 2009; p.4.
19. Kullberg BJ et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial. Lancet 2005; 366: 1435–42.
20. Phair YP, Watamakunakorn C, Linneemann C et al. Attempts to isolate wall-defective microbial variant from clinical specimens. Amer Y Clin Path 1974; 62: 601–3.

————— *

Оптимизация гемостазкорригирующей терапии у детей с сепсисом

И.Б.Заболотских¹, С.В.Синьков¹, Н.М.Бгане², А.В.Трембач²

¹Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар;

²ГБУЗ Детская краевая клиническая больница Минздрава Краснодарского края, Краснодар

Резюме. Проведено исследование у 132 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет с сепсисом и тяжелым сепсисом в сочетании с коагулопатиями. Установлено, что проведение экстракорпоральных методов терапии в зависимости от стадии септического процесса и варианта коагулопатии, а также использование рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови при клинической стадии коагулопатии в послеоперационном периоде позволяют оптимизировать гемостазкорригирующую терапию при сепсисе у детей. Результатом данного исследования являются: коррекция нарушений системы гемостаза и уменьшение потребности в гемо- и плазмогрануляции на ранних этапах терапии сепсиса; предотвращение манифестиации лабораторной стадии коагулопатии в клиническую; снижение летальности у детей младшего и старшего возраста с тяжелым сепсисом и клинической стадии коагулопатии на 40 и 30% соответственно; отсутствие летальности при сепсисе в обеих возрастных группах; уменьшение сроков пребывания в реанимационном отделении детей младшего возраста на 30%, старшего возраста – на 50%.

Ключевые слова: сепсис, экстракорпоральные методы терапии, коагулопатии, ДВС-синдром.

The optimizing of hemostasis correction in children with sepsis

I.B.Zabolotskikh¹, S.V.Sinkov¹, N.M.Bgane², A.V.Trembach²

¹Kuban state medical university, department of anaesthesiology, critical care medicine and transfusiology of professional and training development department, Krasnodar; ²Children's regional clinical hospital, Krasnodar

Summary. A total 132 children from 1 month to 17 years old with sepsis and severe sepsis associated with coagulopathy were included in this trial. We found the extracorporeal detoxification therapy and use of rVIIa clotting factor for coagulopathy treatment in post surgery period allows to optimize the hemostasis correction in patients with sepsis. It depends on the variant and stage of sepsis. This management resulted to hemostasis correction, decreasing of blood and plasma transfusions, avoiding the manifestation of clinical stage of coagulopathy, decreasing of mortality among the children with severe sepsis and clinical stage of coagulopathy by 40% (for infants) and 30% (for children and adolescents), avoiding the mortality among the children with sepsis, decreasing of ICU staying by 30% for infants and 50% for children and adolescents.

Key words: sepsis, extracorporeal therapy methods, coagulopathies, syndrome DIC.

Сведения об авторах

Заболотских Игорь Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. E-mail: pobeda_zib@mail.ru

Синьков Сергей Васильевич – д-р мед. наук, доц. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России

Бгане Нальбий Меджидович – зав. отд-ием анестезиологии и реанимации ГБУЗ ДККБ Минздрава Краснодарского края. E-mail: n.bgane@yandex.ru

Трембач Антон Владимирович – зав. отд-ием реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ДККБ МЗ Минздрава Краснодарского края

Введение

В последние годы проблеме сепсиса у детей уделяют самое пристальное внимание в современной медицине в связи с ее чрезвычайно высокой актуальностью. В отделениях реанимации и интенсивной терапии сепсис и септический шок являются теми состояниями, которые связаны с высокой заболеваемостью и летальностью и, несмотря на привлечение больших ресурсов здравоохранения, во всем мире остаются основной причиной госпитальной летальности среди детей [5, 26]. С определением в 2005 г. экспертной комиссией на конференции International pediatric sepsis consensus conference критерии диагностики и особенностей сепсиса у детей и внедрением международных рекомендаций по терапии сепсиса и концепции ранней целенаправленной терапии сепсиса у детей [19] показатели летальности при сепсисе снизились,

по данным разных авторов, до 10–25% [8, 10, 11].

Взаимосвязь сепсиса и системы гемостаза рассматривается сегодня как один из центральных патофизиологических факторов возникновения органной дисфункции и поддержания недостаточности органов при сепсисе и реализуется через общие цитокиновые механизмы, приводя к нарушениям гемостаза – коагулопатиям, которые, в свою очередь, способствуют развитию полиорганной недостаточности и наиболее высоким показателям летальности [13, 17].

Таким образом, оптимизация гемостазкорригирующей терапии у детей с сепсисом, которая будет влиять на течение коагулопатии и септического процесса, способствовать предотвращению развития или купированию полиорганный недостаточности и снижению показателей летальности, является актуальной задачей в педиатрии.

Цель исследования – разработать и апробировать рекомендации по оптимизации гемостазкорригирующей терапии у детей разных возрастных групп с сепсисом.

Материалы и методы исследования

Для разработки рекомендаций по оптимизации гемостазкорригирующей терапии у детей с сепсисом была выделена основная группа исследуемых пациентов, находившихся в отделении анестезиологии – реанимации ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница». Основная группа (n=132) включала в себя детей разных возрастных групп с сепсисом и тяжелым сепсисом, прооперированных по поводу гнойно-септических заболеваний органов грудной клетки и брюшной полости, костно-мышечной системы, головного мозга; исследования носили проспективный характер. С целью оценки эффективности приме-

Рис. 1. Динамика параметров гемостаза в условиях экстракорпоральных методов терапии при коагуляционном варианте ДВС-синдрома.

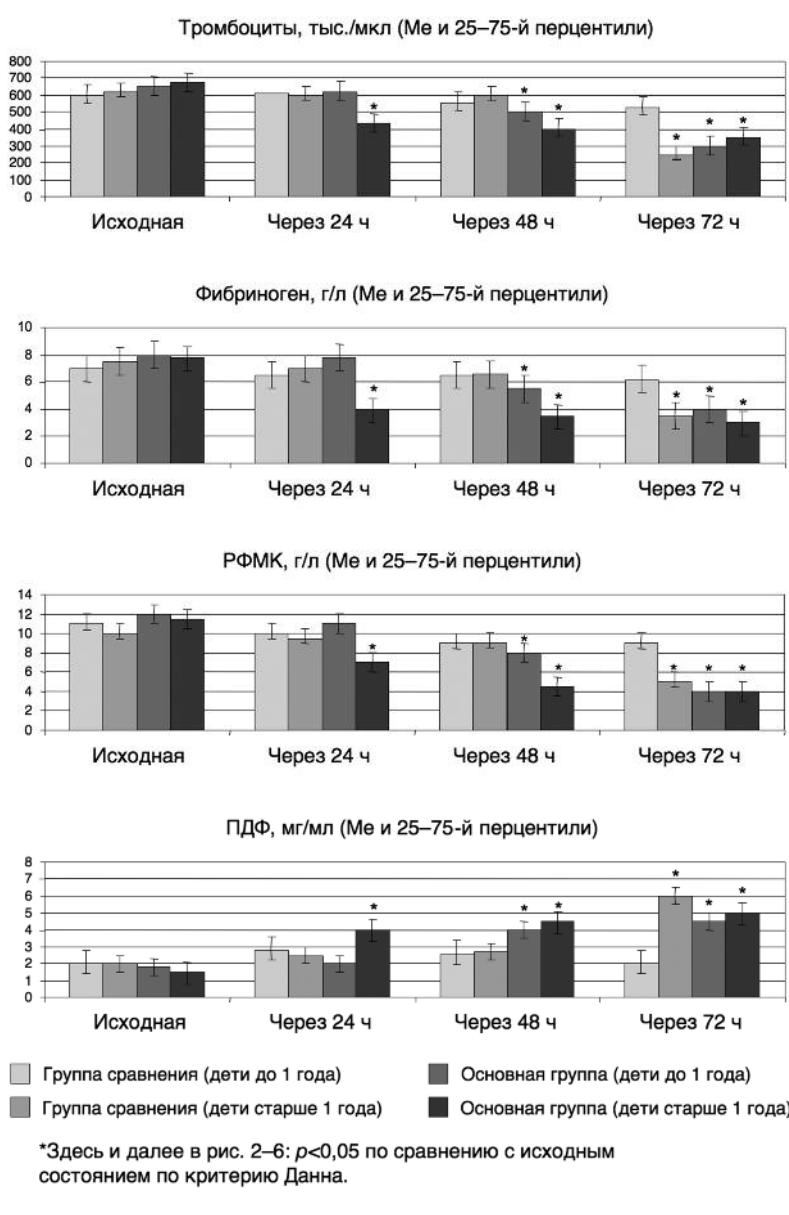


Таблица 1. Характеристика исследованных групп

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
Общие данные		
Возраст	1 мес – 17 лет	1 мес – 17 лет
Число (n)	204	123
Стадии септического процесса		
Сепсис (n)	105	33
Тяжелый сепсис (n)	99	90
Оценка тяжести состояния по шкале PELOD, баллы		
Сепсис	20 (17–23)	20 (17–23)
Тяжелый сепсис	27 (23–31)	27 (23–31)
Характеристика подгрупп		
Ia (n)	27	11
Ib (n)	36	26
IIa (n)	78	27
IIb (n)	63	68

нения данных рекомендаций и проведения сравнительного анализа с основной группой была выделена группа сравнения (ретроспективная), включающая в себя пациентов с разными стадиями септического процесса, находившихся на лечении в нашей клинике в период с 2003 по 2007 г. ($n=204$).

Учитывая возрастные особенности гемостаза, которые наблюдаются у детей до 1 года (в отличие от взрослых и детей от 1 года и до 18 лет) и обусловленные дефицитом факторов свертывания крови, относительно низким уровнем естественных антикоагулянтов, плазминогена и факторов контактной фазы свертывания [6, 21], исследованные пациенты основной группы и группы сравнения были разделены на 2 возрастные подгруппы: I – дети младшего возраста от 1 мес до 1 года; II – дети старшего возраста от 1 года до 17 лет.

В зависимости от стадии септического процесса исследованные дети основной и контрольной группы были разделены на 2 подгруппы: подгруппа а – пациенты с сепсисом; подгруппа б – пациенты с тяжелым сепсисом.

Оценка тяжести состояния у детей проводилась по педиатрической оценочной шкале PELOD Score, информационная ценность которой была доказательно обоснована в ходе мультицентрового исследования [14]. Выявлялись критерии диагностики, сепсиса и тяжелого сепсиса у детей [9], рекомендованные в 2005 г. экспертной комиссией на конференции International pediatric sepsis consensus conference. В табл. 1 представлена характеристика исследуемых пациентов.

Для оценки состояния системы гемостаза пациентов выполнялись следующие биохимические тесты автоматическим коагулометром ACL-9000, автоматическим гематологическим анализатором Celdin 3700:

- 1) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- 2) протромбиновое время;
- 3) тромбиновое время;
- 4) концентрация фибриногена в плазме крови;
- 5) содержание антитромбина III в плазме;
- 6) количество тромбоцитов;
- 7) ортофенантролиновый тест для определения уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

Для исследования биохимических параметров гемостаза кровь помещали в пластиковую пробирку, покрытую силиконом, с раствором 3,8% цитрата натрия и перемешива-

ли. Соотношение кровь/раствор цитрата натрия – 9:1. Для исследования общего анализа крови использовался автоматический гематологический анализатор крови Ms4 (США). Для комплексной оценки состояния системы гемостаза и ее компенсаторного состояния при воздействии патологических стимулов использовалась тромбоэластография (ТЭГ) с помощью тромбоэластографа TEG 5000 фирмы Haemoscope (США). При этом диагностическое и прогностическое значение ТЭГ было ранее исследовано у детей при синдроме системного воспалительного ответа и сепсисе [4].

При диагностике коагулопатий использовали:

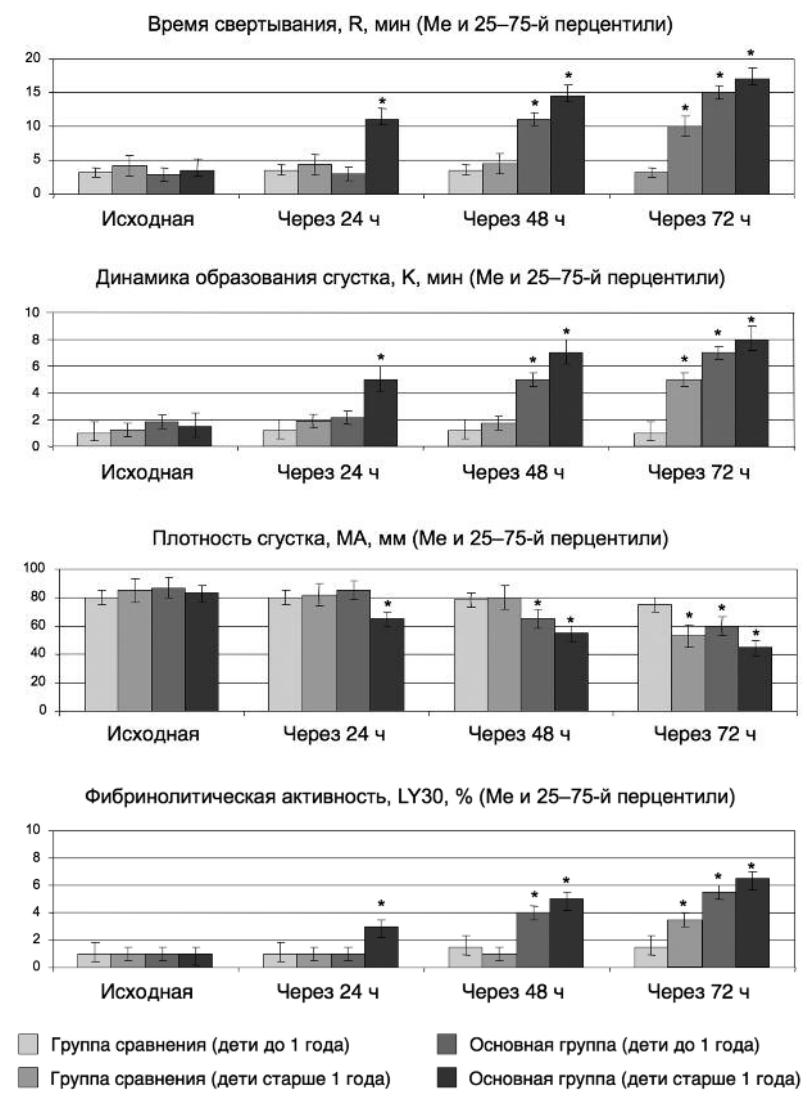
- алгоритм дифференциальной диагностики приобретенных коагулопатий [3];
- рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу по диагностике и интенсивной терапии ДВС-синдрома (2009 г.) [23];
- выделение варианта течения синдрома ДВС в зависимости от признаков превалирования активации коагуляционного или фибринолитического звеньев гемостаза [15].

Подробное исследование по изучению частоты встречаемости и дифференциальной диагностике исходных коагулопатий при различных стадиях септического процесса у детей разных возрастных групп было проведено нами ранее [1].

Всем детям группы сравнения и основной группы проводились коррекция основных звеньев гемостаза, а также специфическая гемостазиологическая коррекция и протекция компенсаторных механизмов системы гемостаза и/или протезирование дефицитов системы гемостаза в зависимости от варианта коагулопатии [12]:

- коагуляционный вариант ДВС-синдрома – антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином в дозе 10 Ед/кг в час внутривенно;
- фибринолитический вариант ДВС-синдрома – ингибиторы фибринолиза транексамовая кис-

Рис. 2. Динамика параметров тромбоэластограммы в условиях экстракорпоральных методов терапии при коагуляционном варианте ДВС-синдрома.



лота (у детей старше 12 лет) в дозе 10 мг/кг каждые 6–8 ч внутривенно болюсно, под контролем показателей тромбоэластограммы – фибринолитической активности LY30;

- коагулопатия потребления и печеночная коагулопатия;
- свежезамороженная плазма (СЗП) – 10–20 мл/кг в случае кровотечения, а также при протромбиновом времени более 40 с, каждые 6–12 ч

для предотвращения риска кровотечения;

- криопреципитат – 1–2 дозы на 5–10 кг при кровотечении или уровне фибриногена менее 1 г/л;
- тромбоконцентрат – 1–2 дозы на 5–10 кг при уровне тромбоцитов менее 50×10^9 /л.

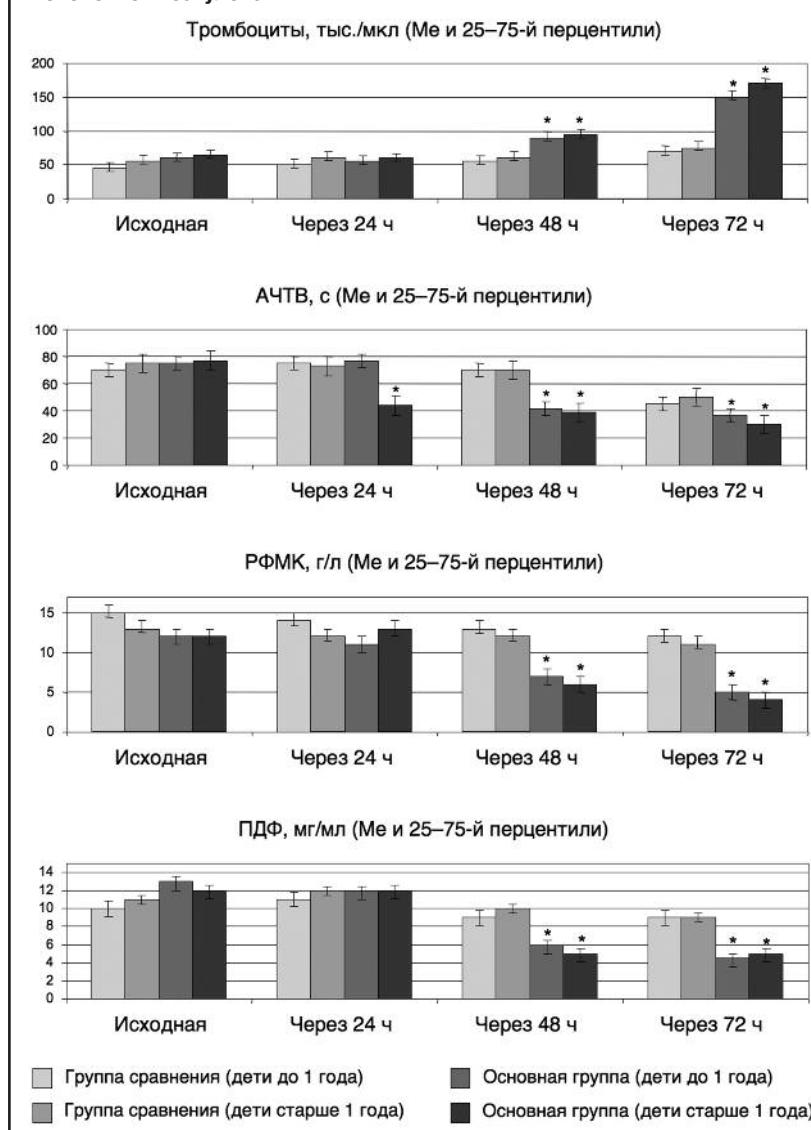
Детям основной группы в отличие от группы сравнения проводилась комплексная интенсивная терапия с использованием концепции ран-

Таблица 2. Структура коагулопатий у детей младшего и старшего возраста, %

Варианты коагулопатий	Группа сравнения				Основная группа			
	Ia	IIa	Ib	IIb	Ia	IIa	Ib	IIb
Коагуляционный вариант ДВС-синдрома	81*	82*	19	37	100*	78*	19	29
Фибринолитический вариант ДВС-синдрома	0	15**	0	5**	0	22**	0	16**
Изолированная тромбоцитопения	0	3**	0	5 **	0	0	0	0
Клиническая стадия ДВС-синдрома	0	0	70*	44*	0	0	77*	51*
Печеночная коагулопатия	19	0	11	9*	0	0	4*	4*

* $p<0,05$ при сравнении детей младшего или старшего возраста при разных стадиях септического процесса на основании критерия χ^2 ; ** $p<0,05$ при сравнении детей разных возрастных групп с сепсисом или тяжелым сепсисом на основании критерия χ^2 .

Рис. 3. Динамика параметров гемостаза в условиях экстракорпоральных методов терапии, при клиническом варианте ДВС-синдрома и печеночной коагулопатии.



ней целенаправленной терапии сепсиса согласно международному руководству по терапии сепсиса [19], с применением экстракорпоральных методов терапии.

При этом четких показаний у детей и взрослых по применению экстракорпоральных методов терапии при сепсисе до сих пор нет, поэтому мы ориентировались на показания у взрослых: согласно рекомендациям Американского общества афереза 2007 г. [29] рекомендовано проведение плазмообмена при сепсисе; также применение плазмообмена рекомендовано не только при сепсисе, но и при ДВС-синдроме [2, 16]. Метод плазмообмена – гравитационный, непрерывным способом у детей младшего возраста и мембранный, непрерывным способом у детей старшего возраста. В качестве антикоагулянта использовался ACD-A (1,5% цитратный раствор) и гепарин, экс-фузия плазмы 100% объема цирку-

лирующей плазмы у детей обеих возрастных групп, с замещением СЗП в соотношении 1:1.

Гемодиафильтрацию проводили при тяжелом сепсисе преимущественно по «почечным» показаниям [7, 19, 22] с применением «золотого стандарта» скорости замещающего раствора 35 мл/кг в час и диализата 50 мл/кг в час в течение 8–12 ч, при этом в качестве замещающего раствора и диализата использовали бикарбонатный раствор Accusol фирмы Baxter (США). В качестве антикоагулянта при экстракорпоральных методах терапии использовался гепарин в дозе 20–30 Ед/кг в час, при коагулопатии потребления – 1,5% раствор цитрата декстрозы ACD-A.

При проведении плазмообмена и гемодиафильтрации применяли:

- многофункциональный аппарат для экстракорпоральной гемокоррекции и детоксикации детей и взрослых Aquarius фирмы Ed-

wards (Германия);

- многофункциональный аппарат для эффеरентных методов терапии Prisma-Flex компании Gambro Medical (Швеция);
- многофункциональный аппарат для сепарации компонентов крови и плазмообмена Cobe Spectra (США).

У 17 детей младшего возраста и 21 пациента старшего возраста основной группы с тяжелым сепсисом, в сочетании с клинической стадией коагулопатии или печеночной коагулопатией, у которых в раннем послеоперационном периоде отмечались кровотечения разной локализации (по дренажам из различных полостей и пространств, желудочно-кишечные, легочные кровотечения), применялся рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови. При этом рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови использовался в качестве последнего средства для лечения тяжелых геморрагий, и показанием для его применения являлось сохраняющееся кровотечение и отсутствие эффекта от проводимой заместительной и гемостатической терапии (СЗП, криопреципитат) [18, 25, 27]. Рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови применялся в среднетерапевтической дозе 90–100 мкг/кг (у детей до 1 года) и у детей старшего возраста – 60–90 мкг/кг внутривенно болюсно, повторно через каждые 2 ч при продолжающемся кровотечении [28]. Критерием отмены препарата являлась остановка кровотечения, которая отмечалась в данной ситуации у большинства детей старшего возраста после однократного введения, а у детей младшего возраста – после двухкратного применения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Primer of Biostatistics 4.03 (McGraw Hill, США). Величины показателей приведены в виде медианы (Ме), 25 и 75-го перцентилей (25 и 75%, соответственно). Для межгруппового сравнения применялся критерий Крускала-Уоллиса и χ^2 , а для внутригруппового сравнения – критерий Данна.

Результаты исследования и обсуждение

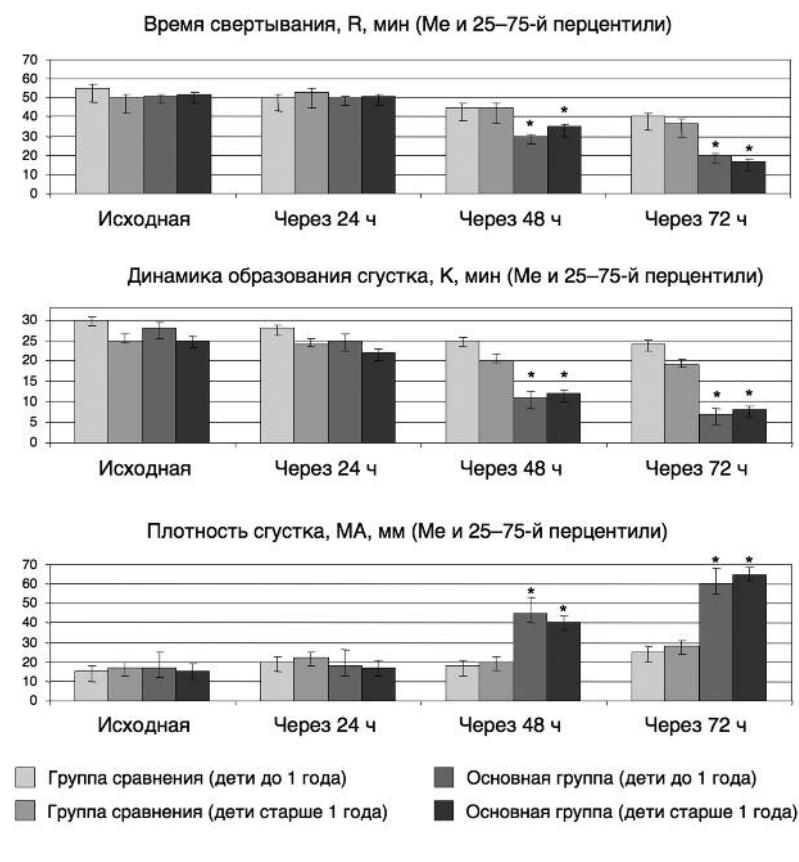
В результате проведенного исследования и дифференциальной диагностики у детей контрольной и основной групп были выявлены следующие исходные коагулопатии (табл. 2).

При сравнении исходных коагулопатий было выявлено, что у исследованных детей младшего и старшего возраста с сепсисом частота встречаемости коагуляционного варианта ДВС-синдрома была достоверно выше, а при тяжелом сепсисе наблюдалась клиническая стадия ДВС-синдрома или печеночная коагулопатия. Фибринолитический вариант ДВС-синдрома у детей младшего возраста и изолированная тромбоцитопения в основной группе не отмечались. Достоверных различий между основной и группой сравнения выявлено не было.

При изучении динамики маркеров гемостаза в условиях экстракорпоральных методов терапии у детей обеих возрастных подгрупп с сепсисом и тяжелым сепсисом основной группы и коагуляционным вариантом неявного (лабораторного) ДВС-синдрома наблюдали нормализацию коагуляционной активности в виде достоверного снижения гиперфибриногенемии, РФМК, тромбоцитоза (рис. 1), также отмечали достоверное изменение параметров тромбоэластограммы – увеличение времени R и K, уменьшение амплитуды MA, что отражает изменение прочности образовавшегося сгустка (рис. 2). Наряду с этим у данных пациентов, с исходным угнетением фибринолиза, после экстракорпоральных методов терапии наблюдали активацию фибринолитической системы в виде достоверного увеличения показателей фибринолитической активности: LY30 и продуктов деградации фибрина – ПДФ (см. рис. 1, 2).

При сравнении у детей старшего возраста перечисленные изменения наблюдали через 24 ч, а у детей младшего возраста – в течение 48 ч. В отличие от детей основной группы у детей старшего возраста группы сравнения аналогичные изменения показателей системы гемостаза отмечали на 3-и сутки, а у детей младшего возраста группы сравнения аналогичных изменений выявлено не было (см. рис. 1, 2).

Рис. 4. Динамика значений параметров тромбоэластограммы, при клиническом варианте ДВС-синдрома и печеночной коагулопатии.



У детей обеих возрастных подгрупп основной группы с тяжелым сепсисом в сочетании с клиническим вариантом ДВС-синдрома или печеночной коагулопатией в условиях гемодиафильтрации наблюдали достоверное уменьшение показателей частичного тромболистинового времени, РФМК и ПДФ, достоверное изменение параметров тромбоэластограммы – уменьшение времени R и K и увеличение амплитуды MA на фоне достоверного повышения тромбоцитов в течение 48 ч (рис. 3, 4). У детей младшего и старшего возраста группы сравнения аналогичных изменений основных параметров системы гемостаза в течение 72 ч выявлено не было (см. рис. 3, 4).

При исследовании детей старшего возраста основной группы с сепсисом и тяжелым сепсисом и фибринолитическим вариантом неявного (лабораторного) ДВС-синдрома в условиях экстракорпоральных методов терапии отмечали нормализацию коагуляционной и фибринолитической активности и достоверное снижение амплитуды MA и показателей фибринолиза: LY30 и ПДФ через 24 ч наблюдения. При этом аналогичные изменения показателей гемостаза в группе сравнения отмечали на 3-и сутки.

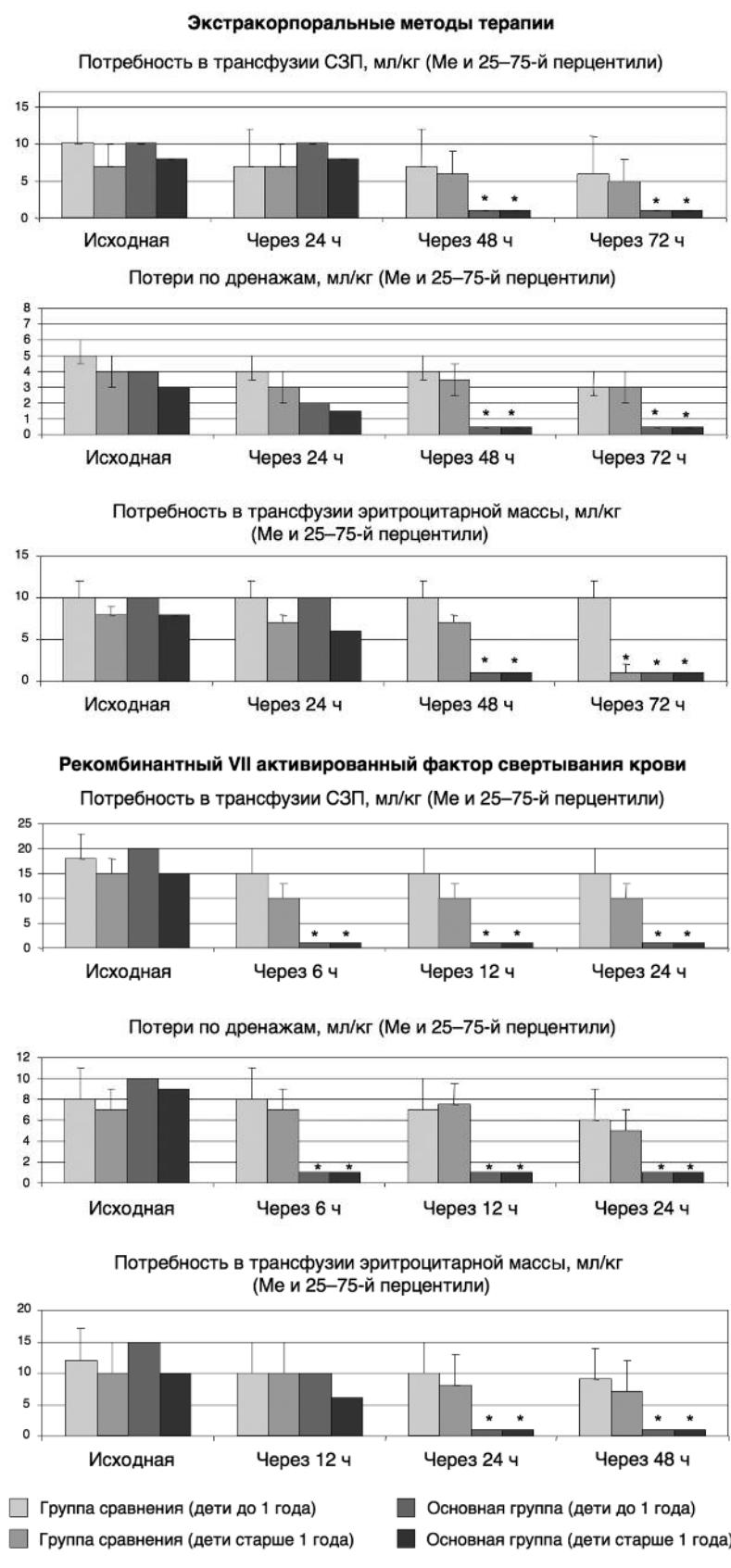
Перед проведением экстракорпоральных методов терапии у 100% детей младшего и старшего возраста основной группы и группы сравнения имелась потребность в

Таблица 3. Показатели летальности и койко-дней в реанимационном отделении

Группа	Подгруппа	Летальность, %	Сроки пребывания в реанимационном отделении, койко-дни
Группа сравнения	Ia	26*	14±3*
	Ib	53*	25±5*
	IIa	16**	10±4**
	IIb	46**	20±5**
Основная группа	Ia	0	9±2
	Ib	27	13±3
	IIa	0	7±2
	IIb	14	10±3

* $p<0,05$ при сравнении детей младшего возраста группы сравнения и основной, при разных стадиях септического процесса на основании критерия χ^2 ; ** $p<0,05$ при сравнении детей старшего возраста группы сравнения и основной, при разных стадиях септического процесса на основании критерия χ^2 .

Рис. 5. Динамика потребности в СЗП и гемотрансфузии, динамика геморрагических потерь по дренажам.



трансфузии СЗП и эритроцитарной массы. На 2-е сутки после проведения гемодиафильтрации потребность в трансфузии СЗП и гемотрансфузии у детей обеих воз-

растных подгрупп основной группы не отмечалась. У детей группы сравнения данная потребность сохранялась свыше 3 сут с уменьшением потребности на 3-и сутки у

детей старшего возраста до 70% (рис. 5).

Объем геморрагического отделяемого по дренажам у детей основной группы на 1-е сутки после гемодиафильтрации уменьшился в 2 раза, а на 2-е сутки отделяемого по дренажам не наблюдалось. В группе сравнения потери по дренажам сохранялись в течение 72 ч с уменьшением объема на 2 и 3-и сутки на 30% (см. рис. 5).

До назначения рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови у 100% детей младшего и старшего возраста основной группы и группы сравнения имелась потребность в трансфузии СЗП и эритроцитарной массы. Объемы кровопотери составляли до 10–12 мл/кг в час, и уровень гемоглобина снижался до 40–60 г/л. После применения препарата у детей обеих возрастных подгрупп основной группы наблюдали немедленную остановку кровотечения и отсутствие геморрагического отделяемого по дренажам. Потребность в трансфузии СЗП у всех детей основной группы через 6 ч не отмечалась, а потребность в гемотрансфузии сохранялась до 24 ч (см. рис. 5). В отличие от детей основной группы у детей младшего и старшего возраста группы сравнения потери по дренажам и потребность в трансфузии СЗП и гемотрансфузии сохранялись до 2 сут (см. рис. 5).

В отличие от детей основной группы, где изменений стадии и течения ДВС-синдрома не было выявлено, у 7 детей младшего возраста и у 9 детей старшего возраста группы сравнения с тяжелым сепсисом в сочетании с лабораторной стадией ДВС-синдрома наблюдалась манифестиация в клиническую стадию ДВС-синдрома.

При изучении динамики тяжести состояния при сепсисе в основной группе наблюдали достоверное снижение показателей по шкале PELOD Score у детей старшего и младшего возраста через 24 и 48 ч соответственно, а в группе сравнения аналогичные достоверные изменения отмечали на 3-и сутки (рис. 6). При тяжелом сепсисе у детей старшего возраста перечисленные изменения наблюдали через 48 ч, у детей младшего возраста – в течение 72 ч, при этом в группе сравнения достоверных изменений у детей младшего возраста в течение 72 ч не наблюдали (см. рис. 6).

У детей в группе сравнения показатели летальности и сроки пребывания на реанимационной койке были достоверно выше, при этом у детей младшего и старшего возраста с сепсисом летальности не отмечалось, а при тяжелом сепсисе наблю-

дали снижение показателей летальности у детей младшего возраста на 41%, у детей старшего возраста – на 32%, а также уменьшение сроков пребывания в реанимационном отделении в 2 раза (табл. 3).

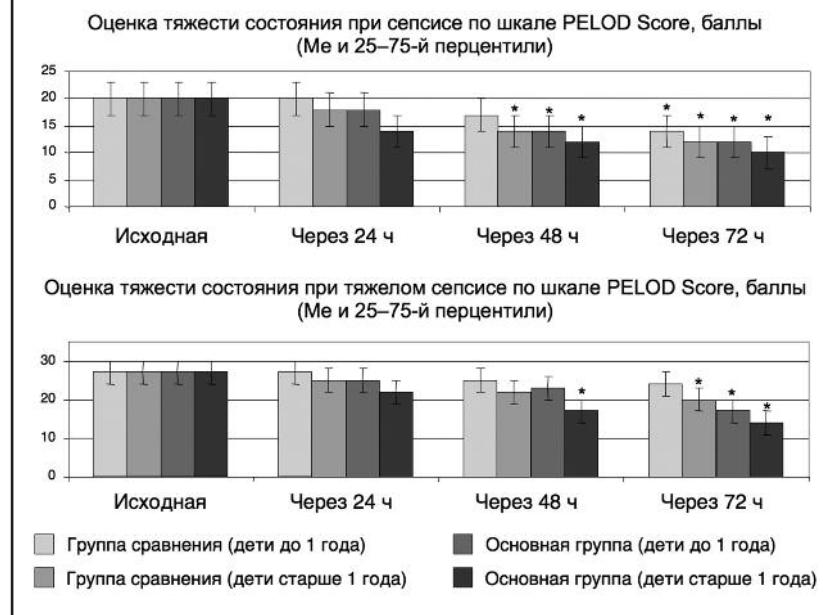
Полученные нами данные по применению рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови соответствуют литературным данным [20, 24], согласно которым рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови эффективен как гемостатический препарат при клинических признаках коагулопатий (кровотечениях) в послеоперационном периоде у детей с тяжелым сепсисом.

Полученные нами результаты исследования перекликются с литературными и свидетельствуют о том, что с внедрением в проспективной группе международных рекомендаций по терапии сепсиса, концепции ранней целенаправленной терапии, экстракорпоральных методов терапии, применение Новосевена при жизнеугрожаемых кровопотерях в послеоперационном периоде позволяет оптимизировать интенсивную терапию сепсиса и корректировать имеющиеся при этом нарушения гемостаза, повышает выживаемость и снижает показатели летальности и сроки пребывания в реанимации у детей разных возрастных групп [8, 10, 11].

Выводы

1. Проведение экстракорпоральных методов терапии у детей младшего и старшего возраста с сепсисом и тяжелым сепсисом в сочетании с лабораторной и клинической стадией коагулопатии нормализует показатели коагуляционного и фибринолитического звена на ранних этапах терапии сепсиса, снижает потребность в гемо- и плазмотрансфузиях и позволяет избежать прогрессирования лабораторной стадии коагулопатии в клиническую стадию.
2. Применение рекомбинантного VII активированного фактора свертывания крови при кровотечениях в послеоперационном периоде у детей разных возрастных групп с тяжелым сепсисом в сочетании с клиническим вариантом ДВС-синдрома или печеночной коагулопатией также позволяет на ранних этапах терапии сепсиса купировать клиническую стадию коагулопатии и снижает потребность в гемо- и плазмотрансфузиях и объем геморрагических потерь по дренажам.
3. Оптимизация гемостазкорригирующей терапии у детей младше-

Рис. 6. Динамика тяжести состояния по шкале PELOD Score при сепсисе и тяжелом сепсисе.



го и старшего возраста основной группы в отличие от детей группы сравнения приводит к отсутствию летальности при сепсисе и снижению показателей летальности при тяжелом сепсисе в 3 раза в обеих возрастных группах и уменьшению сроков пребывания в реанимационном отделении в 2 раза.

Литература

1. Бгане Н.М., Синьков С.В., Заболотских И.Б., Трембач А.В. Анализ коагулопатий у детей при различных стадиях септического процесса. Кубанский науч. мед. вестн. 2011; 5: 16–21.
2. Воробьев А.А., Недашковский Э.В. К вопросу об оптимизации интенсивной терапии остого ДВС-синдрома. Анестезиол. и реаниматол. 2003; 4: 50–4.
3. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. М.: Практическая медицина, 2008.
4. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Бгане Н.М., Трембач А.В. Прогнозирование развития сепсиса у детей различных возрастных групп с синдромом системного воспалительного ответа. Инфекции в хирургии. 2012; 10 (2): 38–42.
5. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. М: Мокеев, 2001.
6. Коколина В.Ф., Румянцев А.Г. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. Т. IV. М: Медпрактика, 2004.
7. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. М: Мед. информ. агентство, 2010; с.352.
8. Czaja AS, Zimmerman JJ, Nathens AB. Readmission and late mortality after pediatric severe sepsis. Pediatrics 2009; 123 (3): 849–57.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 2–8.
10. Graham C, Thompson SEPSIS in Canadian children: a national analysis using administrative data. Canadian J Emergency Med 2012; 14: 1.
11. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. Arch Dis Childhood – Fetal Neonatal Edition 2009; 94: 348–53.
12. Kirpalani H, Lennox H, Huang. Manual of pediatric intensive care. PMPH-USA, 2008.
13. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. Ann Med 2004; 36: 41–9.
14. Leteure S, Marinot A, Dubame A et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. Prospective, observational, multicenter study. Lancet 2003; 362: 192.
15. Matsuda T. Clinical aspects of DIC-disseminated intravascular coagulation. Pol J Pharmacol 1996; 48 (1): 73–5.
16. Oral M, Yilmaz A, Yilmaz D et al. The place of Plasmapheresis in septic patients complicated with disseminated intravascular coagulation. Critical Care 2004; 8 (1): 150.
17. Ören H, Cingöz I et al. Disseminated Intravascular Coagulation in pediatric patients: Clinical and laboratory features and prognostic factors influencing the survival pediatric. Hematol-Oncol 2005; 22 (8): 679–88.
18. Palmason R, Gisli H, Sigurdsson, Sigvaldason K, Brynjar Vidarsson et al. Onundarson Recombinant factor VIIa as last-resort treatment of desperate haemorrhage. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2012; 56 (10): 1291–7.

19. Phillip R, Dellinger MD et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock*: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36 (1): 296–327.
20. Reiter PD, Valuck RJ, Taylor RS. *Evaluation of off-label recombinant activated factor VII for multiple indications in children*. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007; 13: 233–40.
21. Rennie JM, Robertson NRC. *Manual of Neonatal Intensive Care*. Oxford Univ Pr 2001: 576.
22. Ronco C, Intini VD, Bellomo R et al. *The rationale for extracorporeal therapies in sepsis*. *Advances Sepsis* 2004; 4: 101–29.
23. [Guideline] Taylor FB Jr, Tob CH, Hoots WK et al. *Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation*. *Thromb Haemost* 2009; 86 (5): 1327–30.
24. Franchini M, Manzato F, Salvagno GL, Lippi G. *Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 589–93.
25. Hedner U. *Mechanism of action of factor VIIa in the treatment of coagulopathies*. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 77–85.
26. Watson RS et al. *The epidemiology of severe sepsis in children in the United States*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 695–701.
27. Veldman A, Hoffman M, Ebrenforth S. *New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa*. *Current Med Chem* 2003; 10: 797–811.
28. Villar A, Aronis S, Morfini M et al. *Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults*. *Haemophilia* 2004; 10: 352–9.
29. Zbigniew M, Szczepiorkowski et al. *Guidelines on use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based Approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis*. *J Clin Apheresis* 2007; 22: 106–75.

Хирургическая реабилитация больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта

Е.Г.Матякин¹, В.М.Иванов², О.В.Иванова³, М.В.Шейкин²

¹Отделение опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБУ Российской онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва;

²ГБУЗ АО Областной онкологический диспансер, Астрахань;

³ГБУЗ АО Стоматологическая поликлиника №4, Астрахань

Резюме. Проведен анализ лечения 112 больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта. Всем больным проводились операции в комбинированном варианте с сегментарной резекцией нижней челюсти в большинстве случаев. Замещение дефектов ротовой полости выполнялось при помощи комбинации кожно-мышечных лоскутов с кожно-мышечными или кожно-жировыми лоскутами. Эти оперативные вмешательства способствовали функциональной и косметической реабилитации данной категории больных, что в итоге повышает их качество жизни.

Ключевые слова: местнораспространенный, реконструктивно-пластиические, кожно-мышечные и кожно-жировые лоскуты.

Surgical rehabilitation of the patients with locally distributed cancer of oral cavity

E.G.Matyakin¹, V.M.Ivanov², O.V.Ivanova³, M.V.Shevkin²

¹Department of the tumors of upper respiratory and digestive tracts of ROSC after N.N.Blokhin of RAMS;

²State Budget Institution of Astrakhan Region Regional Oncologic Dispensary;

³Astrakhan Stomatological Clinic №4

Summary. Results of treatment of 112 patients with locally distributed cancer of oral cavity mucus are analyzed. All the patients were operated alongside with segment resection of lower maxilla in most cases. Oral defects were corrected with the help of the combination of skin – muscle grafts with skin – muscle or skin – fat flaps. Such operative interventions favoured functional and cosmetic rehabilitation of such patients, thus improving quality of their life.

Key words: locally distributed cancer of oral cavity, reconstructive plastic surgery, skin – muscle grafts, skin – fat flaps.

Сведения об авторах

Матякин Евгений Григорьевич – д-р мед. наук, проф. отд-ния опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей РОНЦ им. Н.Н.Блохина. Тел.: 8(499)324-94-90

Иванов Вячеслав Михайлович – д-р мед. наук, зам. глав. врача ГБУЗ АО Областной онкологический диспансер. E-mail: ood85@mail.ru

Иванова Ольга Вячеславовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием терапевтической стоматологии ГБУЗ АО Стоматологическая поликлиника №4, врач-стоматолог ГБУЗ АО Областной онкологический диспансер. E-mail: ood85@mail.ru

Шейкин Максим Владимирович – врач-онколог, лучевой терапевт радиологического отд-ния ГБУЗ АО Областной онкологический диспансер. E-mail: ood85@mail.ru

Введение

Заболеваемость населения России раком слизистой оболочки полости рта постоянно возрастает, и эти показатели у мужчин на 100 тыс.

населения составляют 10,5%, а у женщин – 1,7% [1, 2].

Злокачественные опухоли, возникшие в полости рта, – это преимущественно разные виды плос-

коклеточного рака, и лечение их до настоящего времени остается трудной проблемой [3, 4]. Это связано с тем, что чаще всего рак слизистой оболочки полости рта имеет ин-

Таблица 1. Характеристика больных раком слизистой оболочки полости рта

Объективный статус (степень)	Возраст больных, годы												Всего	
	<29		30–39		40–49		50–59		60–69		>70			
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	абс.	%
0	2	1	5	1	9	1	7	—	—	—	—	—	26	23,2
1-я	2	—	7	1	10	2	12	—	4	—	—	—	38	33,9
2-я	1	—	5	1	8	1	11	2	6	—	—	—	35	31,3
3-я	—	—	1	—	2	1	2	1	3	1	2	—	13	11,6
Итого	5	1	18	3	29	5	32	3	13	1	2	—	112	100

Таблица 2. Распределение больных по локализациям и степени распространенности опухолевого процесса

Локализация опухоли	Число больных	Степень распространенности					Рецидивы
		T3N0M0	T4N0M0	T3N1M0	T3N3M0		
Подвижная часть языка	66	29	4	22	8		3
Корень языка	17	7	3	2	3		2
Дно полости рта	29	15	2	8	4		—
Всего...	112	51	9	32	15		5

фильтративную форму роста, отличаясь агрессивным течением и ранним метастазированием. Несмотря на то, что данные опухоли относятся к так называемым опухолям визуальной локализации, большинство пациентов поступают на лечение с опухолями T3 и T4 [5–8]. При лечении этой группы больных возникают разные сложности, которые обусловлены как степенью распространенности новообразований, так и клиническими проявлениями болезни. Имеются трудности с нарушением актов жевания и глотания, которые вызывают алиментарные расстройства и истощение больных.

При локализации в ретромолярной области имеются контрактуры нижней челюсти.

Общепринятым считается метод комбинированного лечения больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта, при этом операция является основным этапом [2, 9].

Операция заключается в адекватном удалении пораженных тканей органов полости рта, а также краевой либо сегментарной резекции нижней челюсти. Показанием к выполнению краевой резекции нижней челюсти является опухоль языка или слизистой оболочки дна полости рта с распространением на язычную борозду, или опухоловая инфильтрация слизистой оболочки дна полости рта с распространением на язычную борозду, либо опухоловая инфильтрация слизистой оболочки альвеолярного отростка с минимальной кортикальной эрозией. При данной операции сохраняется непрерывность нижнечелюстной дуги, что не приводит к функциональным и косметическим нарушениям. При значительной инвазии нижней челюсти и при опухолях больших размеров, пора-

жающих тело нижней челюсти, выполняется сегментарная резекция нижней челюсти. Эта операция приводит к выраженным косметическим и функциональным нарушениям. Реконструктивные операции по замещению дефекта нижней челюсти (ауто- и аллогранплантация, использование металлических конструкций) позволяют устранить указанные нарушения.

Материалы и методы

Нами проведен анализ результатов лечения 112 больных раком слизистой оболочки полости рта, находившихся на лечении в Астраханском онкологическом диспансере и хирургическом отделении опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Удельный вес мужчин по сравнению с женщинами был больше во всех возрастных группах. Основной контингент составили больные в возрасте от 40 до 60 лет.

Для оценки степени нарушений в объективном статусе больных при поступлении была использована 5-степенная шкала Всемирной организации здравоохранения [2].

Большинство пациентов имели нарушения общего состояния не выше 2-й степени (табл. 2).

Наиболее часто был диагностирован язвенно-инфилтративный характер роста опухоли.

Морфологическая верификация опухоли была выполнена у всех больных до начала лечения. Был диагностирован плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки, наиболее часто умеренно дифференцированный рак.

Перед операцией больные получили следующие виды противоопухолового лечения: 44 – 2 курса по-

лихимиотерапии (750–1000 мг 5-фторурацила в 1, 2, 3-й дни, 120 мг/м² платидиама с водной нагрузкой на 4-й день) 52 – лучевую терапию в суммарной дозе 40–46 Гр; 16 – лучевую терапию в суммарной дозе 60–70 Гр.

После окончания указанных видов лечения оценивали полученный эффект и намечали план операции. При этом обязательно учитывали изменения со стороны органов ротовой полости с целью проведения предоперационной подготовки. Это в большей степени касалось больных с сопутствующей патологией и разными осложнениями, возникшими во время противоопухолового лечения.

Так, у 28% больных отмечены явления разной степени мукозита, 32 больным проведен комплекс мероприятий, направленный на профилактику послеоперационных осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта и раневой инфекции.

В него входили, помимо общеприменимых препаратов, иммунофан, алфит (местно), биопарокс в виде аэрозоли, цефалоспорины.

Практически всем больным проводились операции в комбинированном варианте, которые приводили к возникновению значительных дефектов, требующих восстановительных операций.

В зависимости от характера оперативного вмешательства на нижней челюсти они были разделены на 4 группы: 1-я группа – 52 больным во время операции проведена краевая резекция нижней челюсти разной протяженности с последующим пластическим закрытием дефекта мягких тканей и опиля нижней челюсти кожно-жировым и кожно-мышечным лоскутами; 2-я группа – 28 больным произведена срединная мандibuлотория для

Таблица 3. Варианты комбинаций сложных лоскутов для замещения послеоперационных дефектов

Комбинация лоскутов	БГМ	ГКСМ	ТРМ	ДПЛ	ЛТЗЛ	ЭПЛ	НГЛ	Всего
БГМ	14	17	2	18	6	12	—	69
ГКСМ	—	—	2	—	—	—	1	3
ДПЛ	—	8	—	—	—	—	1	9
НГЛ	—	—	—	—	1	—	6	7
Итого	14	25	2	20	7	12	8	88

Примечание. БГМ – лоскут с включением большой грудной мышцы; ГКСМ – лоскут с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы; ТРМ – лоскут с включением трапециевидной мышцы; ДПЛ – дельтопекторальный лоскут; ЛТЗЛ – лобно-теменно-затылочный лоскут; НГЛ – лоскут из носогубной складки; ЭПЛ – «эполетный» лоскут.

Таблица 4. Выживаемость больных раком слизистой оболочки полости рта

Время наблюдения, мес	Число больных	Выживаемость, М±т
12	108*	96,0±2,5
24	94	83,9±2,8
36	82	73,2±4,2
48	54	48,2±3,6
60	41	36,6±1,7

*4 больных не прослежены, поэтому они не вошли в анализируемую группу.

создания оптимального оперативного доступа при опухолях, поражающих всю подвижную часть языка либо при распространении новообразования на корень языка или ротоглотку; 3-я группа – 14 больным произведена сегментарная резекция нижней челюсти с одномоментным замещением дефекта в 10 случаях титановой реконструктивной пластиной, в 2 случаях костно-мышечным лоскутом с включением медиальной порции трапециевидной мышцы и ости лопатки; 4-я группа – 18 больным операция была выполнена с сохранением нижней челюсти.

Наличие регионарных метастазов являлось показанием для соответствующих им радикальных вмешательств на шее (фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи, операция Крайла).

Замещение дефектов ротовой полости имеет свою специфику и нередко требует пластического моделирования того или иного удаленного органа при помощи комбинации кожно-мышечных лоскутов с кожно-мышечными или кожно-жировыми лоскутами.

В табл. 3 представлены возможности комбинаций сложных лоскутов, использованных у 88 (78,6%) больных исследуемой группы.

Чаще всего при комбинированной пластике использовался лоскут с включением большой грудной мышцы – (80,6%), который сочетали как с кожно-мышечными, так и кожно-жировыми лоскутами.

У больных пожилого и старческого возраста хорошие результаты дала пластика носогубным лоскутом в сочетании с другими кожно-жировыми лоскутами (с носогубным лоскутом у 6, лобно-теменно-затылочным лоскутом – у 1). В по-

следнем случае реконструкцию сочетали со свободной кожной пластикой.

Результаты и обсуждение

При анализе послеоперационных осложнений обращает на себя внимание довольно высокая частота остеомиелита нижней челюсти (у 12–10,7%) у больных, которым выполнялись операции на нижней челюсти.

Это заставило нас в последнее время сочетать парентеральное введение антибиотиков с внутримантибулярным введением их с первых часов после операции.

Полный некроз лоскутов отмечен у 2 больных, частичный – у 10. Свищи образовались у 11 больных. Отдаленные результаты лечения прослежены нами от 1 года до 6 лет. При этом около 84% больных наблюдались свыше 2 лет.

Данные о выживаемости больных после проведенных операций приведены в табл. 4.

Учитывая то, что в настоящее время качеству жизни онкологических больных придается такое же значение, как и ее продолжительности, одномоментные реконструктивно-пластиические операции стали неотъемлемой частью хирургического лечения данного контингента больных. Комбинированная пластика обширных дефектов органов полости рта с использованием комбинаций сложных кожно-мышечных лоскутов позволила расширить показания к проведению хирургических способов этому тяжелому контингенту больных.

На современном этапе оперативное лечение у больных раком органов полости рта должно не только носить радикальный характер, но и способствовать функциональной и

косметической реабилитации данной категории больных, что в итоге повышает качество их жизни.

Выводы

- Сложные комбинированные дефекты, образующиеся после удаления местнораспространенных опухолей органов полости рта, требовали в 78,6% случаев нестандартных пластических операций.
- Для реконструкции этих дефектов наиболее универсальным материалом является кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы, который можно комбинировать с кожно-жировыми или кожно-мышечными лоскутами.
- Расширение показаний к выполнению комбинированных операций при местнораспространенном раке органов полости рта с пластикой сложными артериализованными лоскутами будет способствовать значительному облегчению реабилитации больных с указанной патологией и еще большему развитию восстановительной хирургии этой области.

Литература

- Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. М.: Изд-во ММА, 2004.
- Подвязников С.О., Пачес А.И., Пустынский И.Н., Таболиновская Т.Д. Эпидемиология рака слизистой оболочки полости рта и состояние онкологической помощи населению с данной патологией в Российской Федерации. Мат. научн. конф. «Современные методы диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта». Самара, 16–17 апреля 2010 г. М., 2011: с. 42.
- Афанасьев В.В., Воробьев Ю.И., Титова О.Н. Хирургическая санация полости

- рта у больных со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области до, во время и после проведения дистанционной гамма-терапии.* Рос. стоматол. журн. 2002; 2: 26–37.
4. Пилев АВ, Грачева ТМ. Значение стоматологических мероприятий у больных раком полости рта и языка для профилактики и лечения острых лучевых реакций. Бюл. стоматологии: сб. ст. Казань, 1995: с. 23–5.
5. Любашев ВЛ. Хирургический метод в лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1985.
6. Матякин ЕГ. и др. Материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 2000: 296–8.
7. Brunis H, Koole R, Jolly D. Pretherapy dental decisions in patients with Head and neck cancer. Oral Surg 1998; 86 (3): 256–68.
8. Toth B, Chambers MS, Fleming F. Prevention and management of oral complications associated with cancer therapies radiotherapy (Chemotherapy). Texas dent J 1996; 113 (6): 23–9.
9. Двойрин ВВ, Клименков АА. Методика контролируемых клинических испытаний. М., 1995.

Влияние фармаконутриентов на эффективность метаболической терапии при тяжелом сепсисе

А.А.Звягин, В.С.Демидова, С.С.Родионова

ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России, Москва

Резюме. Метаболическая терапия в настоящее время является одним из обязательных компонентов лечения пациентов с тяжелым сепсисом. В статье изложены результаты проспективного исследования, посвященного оценке эффективности применения фармаконутриентов (внутривенных форм глутамина и омега-3 жирных кислот) в программе метаболической терапии 80 больных с тяжелым хирургическим сепсисом.

Включение в программу нутритивной терапии фармаконутриентов позволило более эффективно корректировать выраженную метаболические нарушений при хирургическом сепсисе.

Ключевые слова: тяжелый сепсис, метаболическая терапия, фармаконутриенты.

Influence of pharmaconutrients on effectiveness of metabolic therapy in severe sepsis treatment

A.A.Zvyagin, V.S.Demidova, S.S.Rodionova

Institut of surgery by A.V.Vishnevsky, Moskow

Summary. Nowadays metabolic therapy is one of the obligatory parts in the treatment of patients with severe sepsis. In this paper there are results of prospective clinical trial of 80 patients with severe surgical sepsis. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of pharmaconutrients (iv glutamine and omega-3 fatty acids) when included to metabolic treatment of such patients. Inclusion of pharmaconutrients allowed effectively correct metabolic disorders during surgical sepsis.

Key words: severe sepsis, metabolic therapy, pharmaconutrients.

Сведения об авторах

Звягин Альфред Аркадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-ием анестезиологии реанимации отдела ран и раневых инфекций ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России

Демидова Валентина Семеновна – д-р биол. наук, зав. клинико-диагностическим отделом ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России

Родионова Светлана Сергеевна – канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России

Развитие синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе, как правило, сопровождается перестройкой метаболических процессов. Основная характеристика – сочетание повышенной потребности организма в разных субстратах для адаптации к возрастающим затратам энергии и толерантности тканей к этим субстратам [1–4]. Покрытие энергетических и пластических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур.

Кatabолический тип обменных процессов характеризуется развитием выраженной белково-энергети-

тической, трофической недостаточности и невозможностью адекватно обеспечить организм необходимыми питательными веществами естественным путем. Исходные нарушения питания и дополнительные белково-энергетические потери, возникающие в результате травмы, ожогов, обширных оперативных вмешательств и т.д., приводят к метаболическим расстройствам и увеличивают риск развития септических и инфекционных осложнений [1, 2, 5, 6]. Снижается эффективность лечебных мероприятий, увеличиваются сроки пребывания боль-

ных в стационаре, возрастает летальность. В клиническом исследовании международной группы по изучению сепсиса было доказано, что ранняя адекватная метаболическая терапия при сепсисе является одной из четырех методик, достоверно влияющих на летальность больных с септическим процессом [7, 8].

Современные возможности нутриционной терапии позволяют использовать не только аминокислоты, донаторы энергии, витамины и микроэлементы, но и фармаконутриенты, способные влиять на метаболические, иммунные и воспали-

Таблица 1. Структура причин развития хирургического сепсиса

Хирургическая патология	Число больных	Общее число больных, %
Несостоительность анастомозов желудочно-кишечного тракта	20	25
Хирургическая инфекция мягких тканей	20	25
Кишечные свищи	14	17,5
Нагноение послеоперационных ран	10	12,5
Послеоперационный панкреатит	8	10
Послеоперационный стерноМедиастинит	4	5
Эмпиема плевральной полости	4	5

Таблица 2. Характеристика пациентов 1 и 2-й групп

Показатели	1-я группа – Дипептиден (n=23)	2-я группа – сравнительная (n=22)	p
Возраст, лет	54,80±2,55	52,33±3,61	0,57
Пол, мужчины/женщины	14/8	15/7	0,72
ИМТ, кг/м ²	27,06±1,14	22,99±1,53	0,12
Общий белок, г/л	51,34±2,16	53,29±1,88	0,50
Альбумин, г/л	27,02±0,83	27,58±1,03	0,67
Трансферрин, мг%	100,00±5,71	104,43±4,19	0,56
АЧЛ, тыс.	1,30±0,13	1,48±1,17	0,77
SAPS, баллы	17,00±4,24	15,91±4,22	0,64
SOFA, баллы	14,55±2,09	14,45±2,34	0,22

Примечание. АЧЛ – абсолютное число лимфоцитов.

Таблица 3. Характеристика пациентов 3 и 4-й групп

Показатели	3-я группа – Липоплюс (n=18)	4-я группа – Липофундин (n=17)	p
Возраст, годы	54,79±2,43	57,07±2,85	0,55
Пол, мужчины/женщины	12/5	14/3	0,78
ИМТ, кг/м ²	25,47±1,52	24,27±1,11	0,51
Общий белок, г/л	54,12±1,98	54,62±2,07	0,86
Альбумин, г/л	26,72±1,35	26,77±1,45	0,98
Трансферрин, мг%	126,37±6,64	126,45±9,58	0,99
АЧЛ, тыс.	1,40±0,23	1,44±0,17	0,31
SAPS, баллы	15,59±0,84	16,01±0,57	0,64
SOFA, баллы	15,12±0,87	14,82±0,64	0,74

тельные процессы [4–6, 9–12]. К классу фармаконутриентов относят аминокислоты (глутамин, аргинин), омега-3 жирные кислоты, антиоксиданты.

Включение фармаконутриентов в программу нутритивной терапии – наиболее перспективный вариант при синдроме системного воспалительного ответа [10–12].

Несмотря на большое количество публикаций в отечественной и зарубежной литературе, недостаточно освещенными остаются вопросы, связанные с особенностями проведения фармаконутритивной поддержки при тяжелом течении хирургической инфекции, эффективностью терапии в коррекции нарушений основных видов обмена, ее влиянием на динамику органной недостаточности.

Выполнен анализ результатов лечения 80 больных (57 мужчин и 23 женщины) при проведении интенсивной терапии хирургического сепсиса. Средний возраст пациентов составил 54,64±1,46 года.

Критерием включения в исследование являлось сочетание клинико-лабораторных признаков тяжелого хирургического сепсиса и отсутствия противопоказаний для проведения нутритивной поддержки. Исключались пациенты, находящиеся в агональном, шоковом состоянии, с неоперабельными злокачественными новообразованиями, декомпенсированной сердечной недостаточностью, коагулопатическими кровотечениями, непереносимостью компонентов парентерального и энтерального питания.

Развитие сепсиса у больных диагностировали по критериям Американской коллегии торакальных хирургов и Общества специалистов интенсивной терапии – ACCP/SCCM (1992 г.), Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям – РАХИ (2004 г.), которые включают наличие очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа (гипер- или гипотермия, тахикардия 90 уд/мин и бо-

лее, одышка, лейкоцитоз более $12\times10^9/\text{мл}$ с палочкоядерным сдвигом более 10% или лейкопения менее $4\times10^9/\text{мл}$). Тяжелый сепсис характеризовался сочетанием признаков сепсиса с органной дисфункцией или недостаточностью, гипотензией и нарушениями тканевой перфузии.

Развитие сепсиса у включенных в исследование пациентов в большинстве случаев было связано с осложненным течением послеоперационного периода. Пациенты включались в исследование после выполнения санационных оперативных вмешательств. Состав больных в зависимости от хирургической патологии приведен в табл. 1.

Пациенты, включенные в исследование, были распределены на 4 группы в зависимости от способа проведения парентерального питания (флаконная методика или система «3 в 1») и включения дополнительных компонентов из класса фармаконутриентов (глутамин или омега-3 жирные кислоты).

Первую группу (n=23) составили пациенты с тяжелым хирургическим сепсисом, парентеральное питание которых включало комбинацию системы «3 в 1» (Оликлиномель – 2000 мл) и фармаконутриента глутамина в количестве 0,3–0,4 г/кг массы тела (в среднем по 200 мл 20% раствора Дипептивен на протяжении 7 дней). Энергетическое обеспечение в первые сутки интенсивной терапии составляло $28,78 \pm 1,87$ ккал/кг массы тела.

Вторая группа (группа сравнения относительно 1-й группы) включала 22 пациента с тяжелым хирургическим сепсисом, парентеральное питание которым проводилось с использованием трехкомпонентного контейнера (Оликлиномель – 2000 мл) без включения фармаконутриента глутамина. Стартовое энергетическое обеспечение составило $29,44 \pm 2,46$ ккал/кг в сутки.

Больные обеих групп исходно были сопоставимы по полу и возрасту, тяжести состояния по шкале упрощенной оценки физиологических расстройств – SAPS (Simplified acute physiology score) и шкале оценки органной недостаточности SOFA (Sepsis-related Organ Failure), индексу массы тела (ИМТ), степени выраженности недостаточности питания, а также по белково-энергетическому обеспечению (табл. 2).

Третья группа (n=18) включала пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, которые в течение 7 сут получали парентеральное питание следующего состава: 500 мл 20% раствора глюкозы, 500 мл аминокислот (10% Аминоплазмаль), и 500 мл жировой эмульсии III поколения (20% Липоплюс), содержащей 20 г/л омега-3 жирных кислот. Энергетическое обеспечение на начальных этапах составляло $29,08 \pm 3,92$ ккал/кг в сутки.

В четвертую группу (группу сравнения относительно 3-й группы) было включено 17 пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, парентеральное питание которым проводилось на протяжении 7 дней флаконным способом с включением жировой эмульсии II поколения, не содержащей омега-3 жирных кислот (20% Липофундин, 500 мл), 20% раствора глюкозы (500 мл), 10% раствора препарата Аминоплазмаль (500 мл/сут). Таким образом, обеспечивалось поступление энергии в объеме $26,95 \pm 2,31$ ккал/кг в сутки.

Пациенты 3 и 4-й групп также исходно были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния по шкалам SAPS и SOFA, степени нутритивной недостаточности и белково-энергетическому обеспечению (табл. 3).

Методы исследования

Трофологический статус пациентов оценивали по антропометрическим и лабораторным данным. При поступлении определяли массу тела, рост и ИМТ. Для определения базальной интенсивности обмена веществ пациентов использовалась формула Харриса–Бенедикта с коэффициентами метаболической поправки.

Общая тяжесть состояния больных исходно и в процессе лечения оценивалась по системе SAPS. Оценка функциональной органно-системной состоятельности осуществлялась по шкале SOFA.

Лабораторное обследование включало проведение клинического и биохимического анализов крови на 1, 5, 7, 10 и 14-е сутки лечения.

Клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Swelab AutoCounter AC 970EO+ фирмы Boule Medical AB (Швеция) с подсчетом лейкоцитарной формулы крови при микроскопировании.

Биохимический анализ крови осуществлялся на анализаторе ILab 650 фирмы Shimadzu (Япония–Италия) с использованием коммерческих наборов фирмы Instrumentation Laboratory для определения биохимических показателей.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Statistica 6,0.

СМОФКабивен® КОМПОЗИЦИЯ ЖИЗНИ

СМОФКабивен® – новое поколение препаратов «3-в-1»

Аминовен®

- Качественный и количественный состав, наличие таурина соответствуют повышенным потребностям пациента

СМОФлипид®

- Уникальное сочетание четырех видов жировых эмульсий для нормализации метаболических процессов у пациентов в критических состояниях

Глюкоза

- Соотношение жиров и углеводов соответствует международным рекомендациям



- **СМОФКабивен® центральный** позволяет удовлетворить умеренно повышенные и высокие потребности в аминокислотах и энергии
- **СМОФКабивен® периферический** позволяет удовлетворить обычные и умеренно повышенные потребности в аминокислотах и энергии

Поколение препаратов СМОФКабивен® – все, что необходимо пациенту

Представительство
«Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ»
125167 г. Москва,
Ленинградский проспект, д. 37, корпус 9
тел: +7 (495) 988-45-78
факс: +7(495) 988-45-79
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

Таблица 4. Динамика показателей белкового обмена у пациентов 1 и 2-й групп ($M \pm m$)

Показатели (норма)	1-я группа – Дипептивен						2-я группа – сравнительная				
	Дни исследования										
	1	5	7	10	14	1	5	7	10	14	
Общий белок (64–83 г/л)	51,34±2,16	60,00±2,20*	61,31±2,46*	62,40±2,23*	64,00±2,66*	53,29±1,88	58,39±1,33*	60,00±1,65*	60,50±2,34*	62,00±1,59*	
Альбумин (39–49 г/л)	27,02±0,83	30,99±1,34*	33,28±1,73*	34,59±1,49*	34,94±1,34*	27,58±1,03	29,89±1,08	30,27±1,20	30,96±1,65	33,66±1,52*	
Трансферрин (200–360 мг%)	104,20±6,61	114,70±5,38	111,30±8,86	114,00±6,58	107,80±8,58	104,40±4,19	107,50±11,50	106,30±0,33	107,00±8,00	102,70±6,98	

*р<0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 5. Динамика показателей функции печени у пациентов 1 и 2-й групп ($M \pm m$)

Показатели (норма)	1-я группа – Дипептивен						2-я группа – сравнительная				
	День исследования										
	1	5	7	10	14	1	5	7	10	14	
АЛТ (13–40 ед/л)	30,25±3,60	34,47±7,10	58,70±14,00*	52,60±12,30	41,62±8,21	28,85±4,70	36,82±5,86	37,42±6,25	60,40±13,70*	53,21±12,10	
АСТ (15–48 ед/л)	40,10±5,07	30,21±4,20	43,92±5,39	34,43±6,10	30,19±4,50	30,86±4,21	36,79±4,80	45,71±6,24	45,66±7,18	46,40±7,68	
ПХЭ (4500–12 000 ед/л)	2808,50±298,70	3099,20±339,60	3228,00±294,90	3725,40±416,60	4202,50±532,00	3062,30±356,60	3041,80±310,40	3108,60±282,00	3240,10±384,30	3581,60±543,10	
Билирубин (3,0–20,5 мкмоль/л)	17,60±4,83	16,01±4,59	14,63±4,61	16,65±6,23	16,80±7,35	19,17±4,02	19,93±5,91	14,03±4,47	19,11±5,59	12,60±3,72	
ПТИ (80–107%)	62,10±2,50	68,58±2,46	66,25±3,70	65,93±2,62	71,10±4,00*	62,67±2,70	64,24±3,29	65,00±3,78	66,73±4,21	62,87±3,69	

*р<0,05 по сравнению с исходными данными. Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 6. Динамика показателей активности воспаления у пациентов 1 и 2-й групп ($M \pm m$)

Показатели (норма)	1-я группа – Дипептивен						2-я группа – сравнительная				
	День исследования										
	1	5	7	10	14	1	5	7	10	14	
С-реактивный белок (до 5 мг/л)	122,25±14,64	79,80±16,95	89,95±19,20	80,23±19,90	80,64±23,10	127,50±25,80	116,90±51,20	78,72±21,20	81,75±60,70	98,57±50,30	
Фибриноген (2–4 г/л)	5,34±0,34	5,33±0,28	5,03±0,42	4,08±0,50*	4,71±0,56	5,20±0,38	5,25±0,42	5,09±0,43	5,21±0,49	4,49±0,58	
Лейкоциты (4–9×10 ⁹ /л)	11,45±1,18	10,40±0,88	10,33±1,04	9,66±0,98	9,98±0,59	11,25±0,93	10,40±0,55	10,45±0,51	9,96±0,99	9,27±0,87	
Палочкоядерные лейкоциты (1–6%)	15,71±1,42	13,10±0,92	13,09±0,71	11,97±0,01*	12,00±1,03	15,38±1,23	13,17±1,37	12,03±1,26	12,62±1,19	10,74±1,22*	
ЛИИ (до 1,5)	4,56±1,82	2,68±0,67	2,00±0,35	1,90±0,32	1,86±0,40	3,13±0,45	2,75±0,82	1,88±0,27	2,27±0,39	2,03±0,51	
Сывороточное железо (11,6–30,4 мкмоль/л)	3,74±0,46	3,54±1,08	3,97±1,13	7,82±2,42	8,15±0,65*	3,88±0,91	2,45±0,35	2,85±0,95	7,10±0,84	7,30±0,92	

*р<0,05 по сравнению с исходными данными.

Результаты исследования

Результаты лечения больных оценивались по динамике клинико-лабораторных показателей, отражающих основные звенья обмена веществ, а также общей тяжести состояния и органной дисфункции (сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной и почечной и т.д.). Разрешение синдрома кишечной недостаточности определяло тактику нутритивной поддержки, что выражалось в постепенном увеличении объема энтерального питания.

Исходно у всех больных, согласно клинико-лабораторным данным, имелись признаки недостаточности питания (гипо- и диспротеинемия, гипохолестеринемия, лимфо-

пения), несмотря на то, что индекс массы тела в среднем был близок к норме.

В группе, получавшей парентеральную форму глутамина в дозе 0,4 г/кг в сутки, тенденция к уменьшению выраженности катаболизма происходила в более ранние сроки, чем в сравнительной группе. Так, увеличение показателя альбумина в группе, получавшей глутамин, было статистически достоверно уже к 5-м суткам, в группе сравнения – лишь к 14-му дню. В ходе исследования выявлена положительная тенденция в изменении уровня трансферрина: после 7 сут инфузии раствора глутамина уровень трансферрина возрастал на 6,8% (в группе сравнения – на 1,8%). Уровень

общего белка в обеих группах достоверно возрастал по сравнению с исходными данными к 5-м суткам лечения (табл. 4).

Увеличение потерь белка (выраженный катаболизм, наличие обширных раневых поверхностей, повторные операции и перевязки) усугублялось сниженной белково-синтетической функцией печени. Активность фермента псевдохолинэстеразы (ПХЭ) исходно была снижена в 1,5–1,6 раза относительно нижнего предела референтного интервала в сравнительной и основной группах соответственно. Проведение комбинированного питания сочеталось с возрастанием белково-синтетического потенциала печени в обеих группах (табл. 5).

Таблица 7. Динамика показателей жирового обмена на фоне использования жировых эмульсий II и III поколений ($M \pm m$)

Показатель (норма)	3-я группа – Липоплюс						4-я группа – Липофундин				
	Дни исследования										
	1	5	7	10	14	1	5	7	10	14	
Холестерин (3,1–5,2 ммоль/л)	2,38±0,21	2,94±0,26	3,33±0,28	3,27±0,23	3,547±0,240*	2,686±0,370	3,495±0,380	3,62±0,35	3,93±0,41*	3,996±0,340*	
ЛПНП (0,4–3,36 ммоль/л)	1,42±0,23	1,633±0,250	2,003±0,260	2,05±0,19*	2,23±0,22*	1,57±0,22	2,173±0,250	2,36±0,27	2,56±0,30*	2,45±0,34*	
ЛПВП (0,9–1,94 ммоль/л)	0,728±0,140	0,73±0,07	0,747±0,130	0,744±0,110	0,766±0,070	0,737±0,160	0,721±0,070	0,663±0,080	0,723±0,070	0,728±0,050	
Триглицериды (0,8–2,1 ммоль/л)	1,43±0,26	1,47±0,20	1,65±0,23	1,435±0,260	1,316±0,190	1,42±0,21	1,807±0,240	1,97±0,22	2,03±0,24	1,657±0,130	
Липаза (8–57 ед/л)	24,40±4,24	33,20±9,48	37,30±6,58	29,50±1,04	31,80±2,75	22,50±3,80	35,89±3,56*	27,60±4,51	23,70±1,91	32,47±9,21	

* $p<0,05$ по сравнению с исходными данными. Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

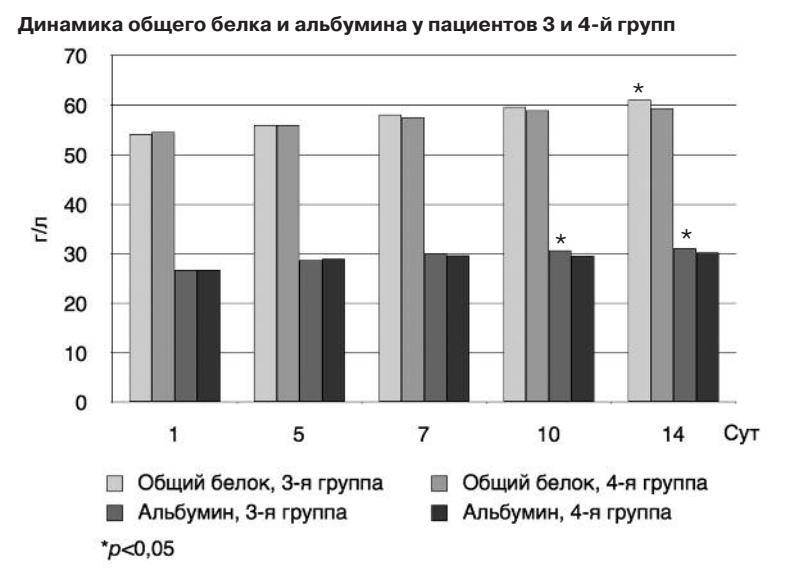
Активация белково-синтетической функции печени на фоне применения глутамина также подтверждена достоверным возрастанием протромбинового индекса (ПТИ) на 14,4% к 14-м суткам (см. табл. 5).

В обеих группах выявлена тенденция к снижению уровня лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига, лейкоцитарного индекса интоксикации – ЛИИ (табл. 6). Значимое снижение уровня палочкоядерных лейкоцитов в основной группе происходило в более короткие сроки, чем в сравнительной группе.

На фоне внутривенного введения глутамина в основной группе отмечена более быстрая нормализация моторно-эвакуаторной и всасывающей функций желудочно-кишечного тракта, что позволило увеличить объем энтерального питания до 500–700 мл на сутки раньше, чем в группе сравнения. Средние сроки включения энтерального питания в комплексную интенсивную терапию в 1 и 2-й группе составили соответственно $3,75\pm0,68$ и $4,53\pm0,85$ сут. Однако следует отметить, что перевести к 14-м суткам на энтеральное питание в полном объеме удалось только 4 (17,39%) пациентов из основной группы и 2 (9,09%) пациентов из группы сравнения.

В 3-й группе в процессе исследования 18 пациентов получали сбалансированную жировую эмульсию III поколения Липоплюс на протяжении 7 сут в сочетании с растворами аминокислот и глюкозы. В 4-й группе сравнения (n=17) парентеральное питание проводилось также флаконным способом с включением жировой эмульсии II поколения Липофундин, не содержащей омега-3 жирных кислот.

Применение омега-3 жирных кислот в составе комбинированного питания сопровождалось достоверным улучшением показателей бел-



кового обмена – общего белка, альбумина (см. рисунок). Уровень трансферрина к 10–14-м суткам в обеих группах также достоверно возрастал, однако его значения не достигали к этим срокам нижней границы нормы (200 мг%).

В ходе исследования получены результаты, демонстрирующие нормализацию некоторых показателей жирового обмена – холестерина и липопротеидов в более ранние сроки в 3-й группе, получавшей сбалансированные жировые эмульсии с омега-3 жирными кислотами. Параметры, характеризовавшие переносимость организмом жировых эмульсий (триглицериды, трансаминазы, уровень липазы и т.д.), не имели достоверных отличий между группами (табл. 7).

В качестве маркеров воспалительной реакции оценивался спектр клинико-лабораторных параметров (табл. 8). Уровень С-реактивного белка исходно был выше нормы (в 18,5–19,6 раза) в обеих группах и оставался высоким на протяжении

всего этапа наблюдения. Однако в группе, получавшей омега-3 жирные кислоты, статистически значимое ($p=0,03$) снижение показателя отмечено в более короткие сроки (на 10-е сутки лечения против 14-х суток в сравнительной группе).

У пациентов 3-й группы на фоне введения омега-3 жирных кислот статистически достоверное ($p=0,01$) снижение лейкоцитов крови до нормальных цифр выявлено к 14-м суткам наблюдения. В группе сравнения данная тенденция также имела место, однако статистически не получила подтверждения. Значимое снижение уровня ($p=0,02$) палочкоядерных лейкоцитов как индикатора степени выраженности острой воспалительной реакции в обеих группах подтвердилось на 10 и 14-е сутки исследования; достоверное снижение ЛИИ практически в 2 раза отмечено к 7-м суткам лечения в обеих группах.

Показатели летальности значимо не отличались между группами, средний койко-день также не имел

Таблица 8. Динамика показателей воспаления у пациентов 3 и 4-й групп ($M \pm m$)

Показатели (норма)	3-я группа – Липоплюс					4-я группа – Липофундин				
	Дни исследования									
	1	5	7	10	14	1	5	7	10	14
С-реактивный белок (до 5 мг/л)	92,32±9,70	85,89±9,30	72,30±11,80	57,89±11,40*	57,84±17,80	97,90±14,20	96,80±17,40	77,80±12,10	75,60±15,00	52,60±14,80*
Лейкоциты ($4\text{--}9 \times 10^9/\text{л}$)	10,83±1,20	10,704±1,1000	9,35±1,10	8,94±0,96	7,15±0,72*	10,50±1,50	10,40±1,05	10,20±0,90	9,40±1,12	8,50±0,90
Палочкоядерные лейкоциты (1–6%)	14,20±1,10	12,40±0,90	11,96±1,20	10,50±0,96*	10,10±0,92*	15,75±1,80	12,75±1,40	11,77±1,00	10,20±1,00*	9,56±1,04*
Лимфоциты (19–37%)	12,97±1,70	13,70±1,30	17,80±1,60*	19,50±2,20*	21,40±2,80*	12,00±1,50	16,10±1,50	16,70±1,85	22,20±1,74*	17,86±1,70*
ЛИИ (до 1,5)	2,77±0,70	1,90±0,57	1,33±0,24*	2,11±0,62	1,29±0,26*	2,93±0,60	1,92±0,34	1,54±0,35*	1,89±0,66	2,05±0,56
Сывороточное железо (11,6–30,4 мкмоль/л)	5,28±0,55	6,24±1,06	7,18±0,66*	6,58±1,36	6,27±0,66	5,34±0,92	5,66±0,70	6,41±0,85	5,96±0,76	6,17±0,32

* $p<0,05$ по сравнению с исходными данными.**Таблица 9. Частота возникновения осложнений и результаты лечения**

Критерий	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=22)
Койко-день пребывания в ОРИТ, сут	31,12±5,46	29,00±5,09
28-дневная выживаемость, %	95,65 (n=22)	90,9 (n=20)
Летальность, %	21,7 (n=5)	22,7 (n=5)
Нозокомиальная пневмония, %	43,48	45,45
Желудочно-кишечное кровотечение, %	8,7	13,6
Пролежни, %	21,7	27,3
Повторные операции, %	43,48	63,6

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

статистически значимых отличий. Тем не менее в основной группе выявлены более высокие показатели 28-дневной выживаемости и меньшая частота развития осложнений (табл. 9).

Также следует отметить, что развитие летального исхода во всех случаях происходило в отдаленном периоде. Основной причиной летальных исходов служила прогрессирующая полиорганская недостаточность на фоне появления новых очагов инфекции, стимулировавших выраженную системной воспалительной реакции.

Выявлена разница на 6% показателя 28-дневной выживаемости, снижение частоты развития нозокомиальной пневмонии на 8,5%, а также случаев повторных операций в группе, получавшей омега-3 жирные кислоты (27,7 и 35,3% соответственно).

Выводы

- Нутритивная терапия с использованием фармаконутриентов более эффективно снижает выраженность гиперметаболизма–гиперкатаболизма.
- Выключение глутамина в программу метаболической терапии пациентов с сепсисом приводит к нормализации показателей белкового и углеводного обмена, функции печени. На фоне применения глутамина к 7-м суткам до-

стоверно возрастает уровень общего белка (на 19,4%), альбумина (на 23,13%), ПТИ – на 14,4% (к 14-м суткам), вдвое снижается частота развития стрессорной гипергликемии.

3. Включение фармаконутриентов – глутамина и омега-3 жирных кислот в программу нутритивной терапии способствует снижению активности системной воспалительной реакции – уменьшается количество палочкоядерных лейкоцитов, уровень фибриногена и С-реактивного белка.

Литература

- Звягин А.А., Ларионов И.Ю. и др. Парентеральное питание у больных с хирургическим и ожоговым сепсисом. Вестник интенсивной терапии. М., 2007; 1: 34–41.
- Попова Т.С., Свиридов С.В., Шестопалов А.Е. Парентеральное питание в интенсивной терапии. Методич. рекомендации. М., 2006.
- Daren K, Heyland DK et al. Optimizing the dose of glutamine dipeptides and antioxidants in critically ill patients. JPEN 2007; 31 (2): 109–18.
- Kieft H, Roos A, Bindels AJ et al. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. Intensive Care Med 2005; 31: 524–32.
- Зингеренко В.Б. Эффективность глутамина в коррекции метаболических нарушений у больных перитонитом. Инфекции в хирургии. 2008; 1: 45–9.
- Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober LA et al. L-alanyl – L-glutamine dipeptide – supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicentre study. Crit Care Med 2006; 34 (3): 598–604.
- Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. и др. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. М.: МИА, 2010.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung JL et al. Sepsis in European Intensive Care Units: Results of the SOAP Study. Crit Care Med 2006; 34 (2): 344–53.
- Гельфанд Б.Р., Мамонтова О.А., Белоцерковский В.З. и др. Эффективность ди-пептидена как компонента нутритивной терапии у больных с абдоминальным сепсисом (краткий обзор литературы и результаты собственных исследований). Cons. Med. 2005; 2: 3–7.
- Лейдерман И.Н., Гири А.О. Жировые эмульсии в парентеральном питании. Вчера, сегодня, завтра. СПб.: Сервис-Принт, 2008.
- Friescke S, Lotze C, Kohler J et al. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomized controlled trial. Intensive Care Med 2008; 4: 1411–20.
- Wichmann M, Thiel P, Czarnetzki H-D et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF 541): Data from a prospective, randomized, multicenter trial. Crit Care Med 2007; 35 (3): 700–6.

Европейский день знаний об антибиотиках: в поддержку расширения знаний о рациональной антимикробной терапии

**European Antibiotic Awareness Day:
supporting the rational antimicrobial therapy knowledge expansion**



18 ноября в Европе отмечается День знаний об антибиотиках, призванный еще раз напомнить как работникам сферы здравоохранения, так и широкой общественности о проблеме роста устойчивости бактерий к антибиотикам. В России и во многих других странах мира она признана угрозой национальной безопасности.

Европейский день знаний об антибиотиках проводится по инициативе Европейского центра профилактики и контроля заболеваний в поддержку информационных компаний, повышающих осведомленность общественности разных стран о рациональном использовании антибиотиков, которое является залогом эффективного лечения инфекционных заболеваний*. Осознание мировым сообществом угрозы антибактериальной резистентности нашло свое отражение в принятии Всемирной организацией здравоохранения в 2001 г. документа «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности». Для Российской Федерации характерны общемировые тенденции развития антибактериальной резистентности, однако уровень устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам в РФ в ряде случаев существенно выше, чем в других регионах мира.

Ситуация с распространением антибактериальной резистентности среди возбудителей инфекцион-

ных заболеваний усугубляется и тем, что появляется недостаточно новых эффективных лекарственных препаратов, направленных на борьбу с тяжелыми резистентными инфекциями. Количество исследований и разработок в области антибактериальной терапии в последние 2 десятилетия снижается.

Понимание этой проблемы отражено в международной инициативе IDSA (Infectious Diseases Society of America) – «Инициатива 10×20» – цель которой разработать 10 новых антибиотиков к 2020 г. Чтобы достичь целей «Инициативы 10×20», сформирована совместная Рабочая группа Европейского Союза и США [1]. Цефтаролина фосамил (Зинфоро™) – первый антибиотик, выпущенный в рамках международной инициативы «10 новых антибиотиков к 2020 г.» [1].

Цефтаролина фосамил – инновационный β-лактамный антибиотик, отличающийся от применяемых в настоящее время антибиотиков этого класса более высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам грамположительных бактерий, в том числе *Staphylococcus aureus* (включая резистентные к метициллину штаммы – *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) и *Streptococcus pneumoniae* [2].

Цефтаролин, активный метаболит цефтаролина фосамила, обладает выраженной бактерицидной активностью и широким спектром действия против грамположительных бактерий, в том числе *S. aureus*, включая резистентные к метициллину штаммы (MRSA), а также *S. pneumoniae*, в том числе нечувствительные к пенициллину штаммы, и эффективен по отношению к грамотрицательным патогенам, включая *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [2].

S. aureus – наиболее актуальный патоген в лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей. Эффективность лечения стафилококковых инфекций затрудняется вследствие широкого распространения в стационарах штаммов MRSA. Инфекции, вызванные MRSA (65% в среднем в стационарах России), имеют большое медицинское и социальное значение, так как сопровождаются более высокой летальностью и требуют значительных материальных затрат на лечение. Госпитальная летальность при инфекциях, вызванных MRSA, достигает 36% [3].

Цефтаролина фосамил – единственный β-лактамный антибиотик, эффективный для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей (ОИКМТ), вызванных MRSA, в монотерапии [2], в отличие от стандартных схем терапии ОИКМТ, вызванных MRSA, с применением 2 антибиотиков [3].

Литература

1. Goodman JJ, Martin SI. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2012; 8: 149–56.
2. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЗИНФОРО™ РУ № ЛП-001912 выдано 20.11.2012. Инструкция по медицинскому применению препарата Зинфоро™.
3. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. акад. РАН и РАМН В.С. Савельева. Российское общество хирургов, Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям, Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антибактериальной химиотерапии, Ассоциация флейбологов России, 2009.

*Более подробная информация представлена на сайте: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/Home.aspx>

Правила подготовки рукописей для авторов

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Инфекции в хирургии» – официальный научно-практический журнал Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:
 - название статьи;
 - фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
 - полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
 - фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.
2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.
3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (WebofScience это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводимого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.
2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках;
3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:
 - цель исследования;
 - материалы и методы;
 - результаты;
 - заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах;

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы.
 - 4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.
 - 4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.
 - 4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует

упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

- 4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».
- 4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.
5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.
- Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:
 - автора(ов);
 - название;
 - выходные данные.
- При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepere G et al.
- В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).
- Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиасфера, 2009; с. 34–59.
- При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.
6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.
7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.
8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.
9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.
10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.



Зинфоро™ — новый бета-лактам с анти-MRSA активностью:

- анти-MRSA активность при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей¹
- активен в отношении проблемных штаммов *S.pneumoniae* при внебольничной пневмонии²



Регистрационное удостоверение: ЛП-001912 от 20.11.2012.

Торговое название: Зинфоро™ (Zinforo™)

Международное непатентованное название: цефтаролина фосамил.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат Зинфоро™ показан для лечения у взрослых следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Escherichia coli*.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к цефтаролина фосамилу или L-аргинину. Повышенная чувствительность к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактамную структуру (например, цефалоспоринам, пенициллином или карбапенемам). Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) ≤ 30 мл/мин) или терминальная стадия почечной недостаточности. Детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Судорожный синдром в анамнезе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у ≥ 3% больных, получавших цефтаролин, были диарея, головная боль, тошнота и зуд, и были обычно слабо или умеренно выраженным.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по медицинскому применению.

Литература:

1. Louis D. Saravolatz, Gary E. Stein, and Leonard B. Johnson. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Diseases 2011;52(9):1156–1163.
2. David J. Farrell, Mariana Castanheira, Rodrigo E. Mendes, Helio S. Sader, and Ronald N. Jones. In Vitro Activity of Ceftaroline Against Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: A Review of Published Studies and the AWARE Surveillance Program (2008–2010). Clinical Infectious Diseases 2012;55(S3):S206–14.