

инфекции в хирургии

В ВЫПУСКЕ:

- Абдоминальная хирургическая инфекция
- Эффективность активированного протеина С при сепсисе
- Исследование системы протеина С при хронической венозной недостаточности
- Периоперационное назначение антибиотиков в хирургических стационарах
- Инфекционно-воспалительные заболевания грудной стенки. Обзор литературы

РАСХИ

Российская Ассоциация Специалистов
по Хирургическим инфекциям

[www. sia-r.ru](http://www.sia-r.ru)

www. surgical-infections.spb.ru

РАСХИ

ИЗДАНИЕ
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



Издатель: НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН

Россия, 119991, Москва,
Ленинский просп., д. 8
тел.: 236-92-87
тел./факс: 236-99-76
Лицензия ИД № 03847
от 25.01.01

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати.
Рег. номер ПИ 7713526

Главный редактор
И. А. Ерюхин
Зам. гл. редактора
А. М. Светухин, С. А. Шляпников
Редакционная коллегия:
Ю. А. Амирасланов
В. Г. Абашинов
В. Б. Белобородов
Л. И. Винницкий
В. М. Волжанин
Б. Р. Гельфанд
Н. А. Ефименко
А. А. Зайцев
А. А. Звягин
Л. П. Зуева
Н. Н. Климов
Д. Н. Проценко (отв. секретарь)
В. А. Руднов
С. В. Сидоренко
В. В. Федорова
А. П. Чадаев
С. В. Яковлев

Оригинал-макет подготовлен
в НЦССХ им. А. Н. Бакулева
РАМН

Корректор
Н. В. Щеткина
Компьютерная верстка
О. В. Слыш

Сдано в набор 16.06.2005
Подписано в печать 21.06.2005
Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,5
+ обложка. Тираж 1000 экз.
Отпечатано в НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН
Для медицинских
учреждений — бесплатно

СОДЕРЖАНИЕ

АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И БЛИЖАЙШЕЕ БУДУЩЕЕ В РЕШЕНИИ АКТУАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ И. А. Ерюхин, С. Ф. Багненко, Е. Г. Григорьев, С. А. Шляпников, С. Р. Еремин	2
ВЛИЯНИЕ АКТИВИРОВАННОГО ПРОТЕИНА С НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ПРИ СЕПСИСЕ Г. М. Галстян, А. Л. Берковский, С. А. Васильев, А. А. Дрожжин, В. Е. Рудакова, Е. В. Сергеева, И. И. Серебрянский, В. С. Шавлохов, В. М. Городецкий	7
ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРОТЕИНА С У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В. В. Егорова, Ю. А. Амирасланов, А. М. Светухин, Н. Г. Аскеров, М. И. Титова, Л. П. Доронина, А. Л. Берковский, Е. В. Сергеева, С. А. Васильев	13
РУТИННАЯ ПРАКТИКА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ В ХИРУРГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В. Г. Плешков, А. В. Голуб, А. В. Беденков, Москалев, Л. С. Страчунский	18
ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГРУДНОЙ СТЕНКИ Г. А. Вишневская, В. В. Головтеев, А. А. Вишневский	24
НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ФАСЦИИТ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПЛАНОВОГО ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА (клиническое наблюдение) С. А. Шляпников, В. В. Федорова	30
ЕЩЕ РАЗ К ВОПРОСУ О СЕПСИСЕ Б. С. Брискин	33

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАСХИ АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ Москва, 29 июня — 1 июля 2005 г.

Место проведения: Культурный центр Российской Армии
(Москва, Суворовская пл., 2)

Председатель конференции: *акад. В.С. Савельев* — президент ВНМОХ и РАСХИ
Заместители председателя: *проф. Б.Р. Гельфанд, проф. Н.А. Ефименко*

Основные темы:

- Определение, эпидемиология, классификация и этиологическая структура перитонита.
- Диагностика перитонита и объективная оценка тяжести больных.
- Осложнения перитонита
- Хирургическое лечение перитонита
- Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств при перитоните.
- Синдром интраабдоминальной гипертензии.
- Интенсивная терапия при перитоните.
- Антимикробная терапия при перитоните.

К участию в конференции приглашаются специалисты в различных областях хирургии, анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии, антимикробной химиотерапии, клинической микробиологии, клинической химиотерапии, ультразвуковой и лучевой диагностики.

Тезисы принимаются только в режиме **on-line** до 15 апреля 2005 г. Правила оформления, требования и регистрация на сайте РАСХИ www.sia-r.ru. Редакционная коллегия оставляет за собой право отклонения тезисов, не соответствующих идеологии и содержанию конференции. Более двух тезисов с участием одного автора приниматься не будет.

В рамках конференции будет проведена образовательная мультидисциплинарная программа «Школа РАСХИ» с выдачей соответствующих сертификатов.

Адрес Оргкомитета: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 1
(Хирургическая клиника)

Телефон: (095) 236-74-90, факс: (095) 236- 99-34

e-mail: TORAgelfand@mtu-net.ru (проф. Б.Р. Гельфанд)
drprots@mail.rur (Д.Н. Проценко)
bazarov@krasno.ru (А.С. Базаров)

АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И БЛИЖАЙШЕЕ БУДУЩЕЕ В РЕШЕНИИ АКТУАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ

И. А. ЕРЮХИН, С. Ф. БАГНЕНКО, Е. Г. ГРИГОРЬЕВ, С. А. ШЛЯПНИКОВ, С. Р. ЕРЕМИН

Абдоминальную хирургическую инфекцию можно рассматривать от совокупности утвердившихся в клинической медицине нозологических форм, отражающих осложненное течение острых хирургических заболеваний и повреждений, но допустимо и иначе – с позиций единой клинической проблемы перитонита. Как известно, брюшина непременно отвечает воспалением на любой патологический процесс, индуцированный инфекционно-воспалительной или травматической деструкцией органов живота и таза. При этом обширная площадь брюшинного покрова, достигающая двух квадратных метров, его сложное строение, реактивность, а также важность физиологических функций – экссудативной, резорбтивной и барьерной – не оставляют сомнений в опасности распространенного воспаления брюшины для жизнедеятельности организма.

В последние годы стали проявляться факторы, способные определить перспективные тенденции и перемены в исследовательских и практических подходах к проблеме перитонита. С известной долей условности можно выделить несколько таких факторов. Прежде всего, это антропогенное влияние на внешнюю и внутреннюю микроэкологию организма человека, на его естественные внутренние и пространственно ограниченные внешние микробиоценозы. Среди внутренних ведущее место принадлежит кишечному микробиоценозу, а среди внешних – госпитальным микробиоценозам. Именно в них совершается сопряженное эволюционное развитие организма людей и микромира, которое подчиняется общим закономерностям внутренней регуляции эпидемического процесса. Эти закономерности легли в основу формулы соответствующего открытия академика АМН СССР В. Д. Белякова, зарегистрированного в 1983 году. Ныне особенности взаимодействия организма людей и микромира определяются достаточно мощными негативными факторами. Особенно важная роль принадлежит неупорядоченному применению антибактериальных препаратов. Нерациональное использование антибиотиков по причине отсутствия необходимой информации у практикующих врачей, отсутствие антибиотиков резерва, не поступающих в широкую продажу, значительно ограничивают возможность противостояния тяжелым формам хирургических инфекций вообще и абдоминальной хирургической инфекции, эндогенной по своей природе – в первую очередь [1, 3, 6, 7, 10, 13].

Другим фактором, способным усугубить проблему перитонита в последующие годы служит нерациональное питание двух альтернативных социальных категорий – людей с избыточным достатком, неспособных ограничить свои потребности, и людей, находящихся за чертой бедности или на грани ее, потребляющих продукты низкого качества и суррогаты алкоголя. У представителей одной и другой социальной группы неизбежно развиваются прямые и опосредованные ферментативными расстройствами нарушения состава пребиотиков и пробиотиков желудочно-кишечного внут-

реннего микробиоценоза, порождающие дисбактериоз и способствующие экспрессии формирования новых штаммов микропатогенов [10, 15].

Противодействие означенным негативным тенденциям составляют научные изыскания, порождающие новые концепции. Так, в клинической этиологии перитонита стали выделяться не только *вторичные перитониты*, развивающиеся в ответ на появление источника, но также – *первичные* и *третичные перитониты*. Что касается последней классификационной категории, то она признается не всеми отечественными клиницистами и остается дискуссионной, хотя определенный резон в выделении первичных и третичных перитонитов прослеживается. Первичные перитониты не имеют источника в брюшной полости. Они являются обычно моноинфекциями и служат либо проявлением системного инфекционного заболевания (туберкулеза, сальмонеллеза), либо возникают вследствие гематогенного распространения из отдаленных очагов так называемой «дремлющей» инфекции (одонтогенной, урогенитальной и др.). В этой же рубрике нередко выделяются «спонтанные» перитониты детей, наблюдающиеся у новорожденных или детей в возрасте 4–5 лет, преимущественно – девочек, и «спонтанные» перитониты взрослых, развивающиеся в форме асцит-перитонита при циррозе печени или на фоне перитонеального диализа, проводимого в стерильных условиях, по поводу хронической почечной недостаточности. Среди трех обозначенных форм первичные перитониты составляют от 1 до 5 % [3, 8, 9, 10, 13].

Третичные перитониты рассматриваются как своеобразный «промежуточный исход» лечения тяжелого вторичного распространенного перитонита, когда через двое-трое суток после адекватной хирургической операции, стартовой антибактериальной терапии и интенсивной общесоматической терапии в состоянии пациента не наблюдается положительной динамики. Третичные перитониты представляют одну из клинических форм оппортунистической инфекции. Нередко они определяются как персистирующие или *рекуррентные перитониты*. Для них характерны подавление местной воспалительной реакции (отсутствие или слабая выраженность так называемых «перитонеальных симптомов»), присутствие в экссудате нозокомической и эндогенной микрофлоры, проявление клинической значимости синегнойной инфекции и грибов *Candida spp.*, а также – несостоятельность иммунной защиты. Частота третичных перитонитов – около 10%. Летальность при них достигает 60–70% [8, 9, 13].

За последние годы произошли изменения и в клинической классификации наиболее распространенной категории – вторичных перитонитов. Изменения эти затронули практически все главные классификационные рубрики. В клинической этиологии вторичных перитонитов более четко обозначилось разделение перитонитов, обусловленных острыми воспалительно-деструктивными процессами

ми органов живота и забрюшинного пространства, с одной стороны, и посттравматических перитонитов — с другой. Для первых характерно наличие первой фазы, вызванной развитием инфекционно-деструктивного процесса, формирующего источник и, соответственно, индуцирующего иммуноцитогенез. Прорыв местного инфекционного очага и распространение инфекционно-воспалительного процесса в условиях высокой реактивности брюшины вызывает обычно гиперергическое воспаление со всеми его последствиями. При посттравматических перитонитах начало воспалительного процесса развивается, напротив, на фоне иммуносупрессии, физиологический смысл которой состоит в подавлении аутоиммунной реакции на поврежденные ткани. Такая реакция обычно удерживается не более одной недели, а затем иммуноцитогенез восстанавливается. При тяжелой травме этот процесс может затянуться, переходя в иммунодепрессию и даже в несостоятельность иммунной защиты, что требует целенаправленного воздействия на иммуно-физиологические механизмы [6, 7, 12].

Важным этапом согласования и унификации клинической классификации вторичного перитонита по распространенности стало четкое выделение двух его форм — местного (ограниченного и неограниченного) и распространенного. До последнего времени этому препятствовало использование рубрики «диффузный» перитонит, который в англоязычной литературе соответствует русскоязычному обозначению «распространенный перитонит», но большинством отечественных хирургов слово «диффузный» воспринимается как распространяющийся (то есть незавершивший процесс распространения воспалительных изменений) перитонит. В таком понимании диффузный перитонит не может служить понятием, разграничивающим принципы хирургической тактики, а при более четком разграничении понятий такая возможность проявляется [8, 9, 10].

Некоторые уточнения претерпело и распределение перитонитов по характеру патологического содержимого брюшной полости. Ранее эта рубрика была ориентирована на распределение «по характеру экссудата». Однако экссудат (или иначе — воспалительная жидкость) не может быть «желчным», «каловым» или «геморрагическим». Такие обозначения соотносятся с патологическими примесями к экссудату. Вместе с тем, исключать их из клинической классификации нецелесообразно, поскольку они в известной мере определяют характер и тяжесть процесса. Поэтому проще изменить рубрику, переориентировав ее на характер патологического содержимого брюшной полости [8, 9, 10].

Радикальному изменению подверглась классификация перитонита по тяжести патологического процесса. Более 30 лет в отечественной хирургии существовала классификация по фазам перитонита (реактивная, токсическая и терминальная фазы), предложенная профессором НИИ им Н. В. Склифосовского К. С. Симоняном в 1971 году. Она выполняла свою положительную роль, однако в условиях внедрения принципов доказательной медицины проявила несостоятельность в связи с недостаточной определенностью признаков разграничения фаз, особенно — токсической и терминальной. Положение существенно исправилось, когда в конце 90-х годов прошлого века на кафедре факультетской хирургии им С. И. Спасокукоцкого РГМУ под руководством академика РАН и РАМН В. С. Савельева было разработано концептуальное положение об абдоминальном (перитонеальном) сепсисе, в основу которого положено решение Чикагской Согласительной конференции

1991 г. по сепсису. С этих позиций, под абдоминальным (перитонеальным) сепсисом разумеется такая форма распространенного перитонита, которая проявляется двумя или более признаками синдрома системной воспалительной реакции (CCBP, SIRS) и сопровождается развитием полиорганной несостоятельности. Утверждению такого концептуального положения существенно способствовали два обстоятельства. Во-первых, в 1998 году была опубликована работа J. Marshall и соавт., показавшая что три из четырех признаков SIRS служит генерализованными аналогами местной сосудистой воспалительной реакции из тетрады Цельса, сформулированной в I веке до нашей эры (rubor, tumor, calor), четвертый компонент тетрады (dolor) в генерализованном выражении отражает общую реакцию ЦНС на воспаление, а обозначение, дополненное Галеном столетие спустя, в I веке нашей эры, (functio laesa) в генерализованном выражении есть не что иное, как синдром полиорганной несостоятельности (СПОН). Вторым обстоятельством, закрепившим представленный выше подход, стала публикация в 2003 году, концептуальной статьи руководителя Уральского отделения РАН академика В. А. Черешнева «Системное воспаление — миф или реальность?» [3, 4, 5, 8, 9, 10, 14].

Сам автор отвечает на поставленный вопрос положительно и высказывает предположение, что, в отличие от местного инфекционно-воспалительного процесса, реализующегося под контролем иммунокомпетентных клеток — мигрантов, системное воспаление должно реализоваться через диффузную цитокиновую сеть, объединяющую резидентные макрофаги (МФ), лимфоциты и другие иммунокомпетентные клетки в пределах ретикуло-эндотелиальной системы. Если принять это положение, то становится понятным естественный (природный) алгоритм развития системного воспаления. А представление о единой нейро-эндокринно-иммунной регуляторной системе, сформулированное тем же В. А. Черешневым, помогает понять механизм «запуска» и развития полиорганной несостоятельности, которая всегда сопутствует генерализации инфекционно-воспалительного процесса [12].

В целом же, уточнение клинической классификации перитонита, осуществляемое в течение последнего десятилетия, формирует четкие ориентиры и как следствие — создает базис для исследования путей совершенствования диагностики и лечения проблемных форм первичного, вторичного и третичного перитонита. Если же ограничивать обсуждение наиболее распространенной этиологической классификационной категорией — вторичным перитонитом, то такой проблемной формой можно считать вторичный распространенный гнойный перитонит, сопровождающийся развитием абдоминального сепсиса.

Судя по публикациям в англоязычной медицинской литературе, определенные перспективы совершенствования профилактики и лечения проблемных форм перитонита в настоящее время связываются с обновленной формулировкой ключевых принципов лечения, обозначаемых теперь как «source control» и «damage control», то есть «контроль источника» и «контроль повреждения». Видимо, броское обозначение терминов призвано привлечь к ним внимание практических хирургов и исследователей, а также — создать некую интригу, пробуждающую интерес к раскрытию их смысла. Несмотря на использование в обоих случаях одного и того же ключевого слова «контроль» (control), смысловое содержание терминов отнюдь не однозначно.

Принцип «damage control» соотносится исключительно с первичной неотложной операцией, ее объемом.

При этом речь идет, как правило, о тяжелой, чаще — сочетанной травме, известной в хирургии западных медицинских школ как «политравма». В отечественной литературе используется согласованный травматологами и хирургами термин «сочетанная травма», что предполагает одновременное повреждение двух или более из семи условно выделенных областей тела: головы, шеи, груди, живота, таза, позвоночника, конечностей. Условность такого выделения проявляется в том, что верхние и нижние конечности в совокупности принимаются за одну анатомическую область, а позвоночник, являющийся структурным образованием, также рассматривается как область тела. Тем не менее, многолетняя практика в неотложной хирургии и травматологии подтвердила целесообразность выделения данного вида травмы в особую рубрику. Такая травма обладает высокой шокогенностью, запускает развитие своеобразного синдрома взаимного отягощения повреждений и часто сопровождается в остром периоде проявлением критического, экстремального состояния, создающего высокую степень риска раннего летального исхода. Вероятность летального исхода в этом случае существенно усугубляется длительным и травматичным первичным, неотложным по своей сути, хирургическим вмешательством, если его выполнять в полном востребованном объеме. Отсюда естественное стремление ограничить первичное вмешательство устранением лишь явной непосредственной опасности для жизни пациента, связанной с продолжающейся интенсивной кровопотерей, повреждением жизненно важных внутренних органов, нестабильными нарушениями костного скелета и разрушением мягких тканей, а также — развившимся шоком. Цель предлагаемой тактики состоит в достижении, конечно же — неустойчивой, но все-таки — стабилизации состояния за счет сохранения перфузии «функционального ядра» организма — сердца, легких, органов ЦНС. Такая стабилизация достигается проведением рациональной интенсивной терапии, прежде чем продолжить и завершить хирургическое вмешательство в более благоприятных условиях. В приложении к травме живота и таза реализация принципа «damage control» выражается в остановке (нередко — временной) кровотечения из паренхиматозных органов и сосудов, в первичном, заведомо — временном, укрытии дефектов полых органов или в их резекции, но без выполнения восстановительно-реконструктивного этапа. Именно такая сознательно «редуцированная» по объему хирургическая тактика и составляет содержательный смысл предлагаемого ключевого принципа «damage control» [6, 7, 14].

Совершенно иное содержание вкладывается в принцип «source control». Здесь речь идет о *радикальном устранении* источника вторичного или третичного перитонита. Конечная цель «source control» состоит в полной ликвидации патоморфологического субстрата источника, способного создавать почву для инфекционного процесса и поддерживать его в виде персистирующей, рацидивирующей либо «наслаивающейся» инфекции («суперинфекции»).

Следует заметить, что в ходе реализации принципа «source control» иногда также приходится решать задачу по ограничению объема первичного хирургического вмешательства. Так бывает, если первичная операция по устранению источника перитонита, имеющего воспалительно-деструктивную природу, выполняется на фоне развивающегося септического шока или его реальной угрозы. В данном случае «damage control» соотносится не с исходным повреждением, а непосредственно с операционной травмой.

Сложность обсуждения перспективы внедрения обозначенных двух принципов состоит в том, что, согласно современным тенденциям, сложившимся в мировой клинической медицине, любые принципы и методы лечения, включая и хирургические, подлежат сравнительной оценке эффективности с позиций доказательной медицины. Такая оценка предполагает группировку методов на основе идентификации обобщающих признаков и анализ их эффективности применительно к объективно сопоставимым контингентам пациентов с использованием двойных или тройных «слепых», рандомизированных исследований, принятых в доказательной медицине. Если относительно стандартизированных методов интенсивной терапии подобные исследования могут быть реализованы, хотя и со значительными организационными трудностями, то с объективной оценкой эффективности мероприятий, призванных реализовать хирургические принципы, дело обстоит значительно сложнее. Правда, и здесь есть различие между двумя обозначенными подходами.

При реализации принципа «damage control» все-таки удастся с учетом неизбежных индивидуальных отклонений разработать обобщающую стандартизацию применительно к типовым формам повреждений внутренних органов живота и их сочетаниям. По предварительным данным исследования, проводимого на кафедре военно-полевой хирургии Российской Военно-медицинской академии под руководством профессора Е. К. Гуманенко, внедрение принципа «damage control» снижает раннюю летальность при тяжелой и крайне тяжелой травме живота с 70 до 50%. Это если не решение проблемы, то важный шаг к ее решению.

Что же касается внедрения принципа «source control» при вторичном распространенном гнойном перитоните и особенно — при третичном перитоните, то здесь на практике приходится использовать значительно более разнообразный набор подходов и способов их реализации. Такое разнообразие путей реализации упорно не поддается стандартным обобщениям. Тактическое разнообразие диктуется главным образом неоднозначной патоморфологией источников перитонита. При этом каждый из подходов и способов приходится применять в нестандартных условиях. Высказанное положение не требует доказательств, если привести лишь наиболее часто встречающиеся ситуации и обобщенно обозначить пути их решения: ушивание перфоративных гастродуоденальных язв, резекция тонкой кишки после странгуляции, удаление секвестров при инфицированном панкреонекрозе, дренирование интраабдоминальных абсцессов, устранение перфораций толстой кишки вследствие осложненного дивертикулеза, изоляции и отграничения очага деструкции опухоли ректосигмоидного отдела или прямой кишки [8, 10 14].

Кроме того, при распространенном гнойном перитоните в качестве источника, требующего полноценной санации, рассматривается вся полость брюшины. Основным методом её санации в ходе первичной операции служит лаваж. С этой целью большинство хирургов используют теплые изотонические растворы при температуре 36–38 °С, которыми брюшная полость активно промывается «до чистых вод». Отдельные авторы рекомендуют увеличивать объем такого промывания до 20–30 л стерильных растворов и утверждают, что в этом случае в 90% наблюдений удастся избежать запрограммированных релапаротомий.

Поиск методов эффективной санации полости брюшины продолжается. В последние годы появились публикации, свидетельствующие о высокой эффективности продленного фракционного протеолиза с помощью синтетических иммо-

билизованных протеаз (иммозимазы и др.) с экспозицией до 3 часов. По данным авторов (Григорьев Е. Г., Коган А. С.), благодаря использованию рекомендуемого метода летальность при распространенном гнойном перитоните удается снизить с 47,4% до 27,3% [2].

Сегодня с целью внедрения методологических принципов доказательной медицины в обобщающий анализ эффективности лечения проблемных форм перитонита активно привлекается *клиническая эпидемиология* с ее фундаментальными составляющими, уходящими своими корнями и истоками в эпоху античности, к Гиппократу и Галену. Современная интерпретация клинической эпидемиологии своеобразным образом «оживляет» труды древних медицинских корифеев своей актуальностью. Главным условием привлечения клинической эпидемиологии к решению практических задач в рамках проблемы абдоминальной хирургической инфекции служит разработка определений *эпидемиологических случаев* первичного, вторичного и третичного перитонитов на базе стратифицированных факторов риска. Разработка осуществляется междисциплинарной научной группой в составе хирургов, эпидемиологов, клинических бактериологов и специалистов по интенсивной терапии, достигших взаимопонимания и готовых к конструктивному взаимодействию. Правда, обольщаться скорой реализацией светлой перспективы в данном случае не приходится: слишком сложная задача в постановочном ее выражении. Достаточно привести лишь отдельные примеры, демонстрирующие сложность объективного многокомпонентного анализа и рациональной стандартизации таких подходов [3, 10].

Один из примеров характеризует ситуацию, связанную с разработкой объективных критериев эффективности «source control» в том случае, если источник обусловлен деструкцией дивертикулов ободочной кишки. Диапазон рекомендуемых методов чрезвычайно широк: от консервативной выжидательной тактики до обширных резекций и многоэтапных операций. Сторонники консервативного лечения рекомендует его, если абсцесс, образовавшийся в результате перфорации дивертикула, не достигает в диаметре 5 см и не имеет тенденции к увеличению. Считается, что такие абсцессы обычно располагаются между листками брыжейки сигмовидной кишки и должны опорожняться в просвет кишки без дополнительных манипуляций. Далее следуют рекомендации по хирургическому лечению. Среди них — обычное ушивание дефектов стенки, выведение источника внебрюшинно, резекция сегмента кишки с первичным анастомозом после лаважа приводящих и отводящих отделов, резекция с формированием временного отводящего одностольного свища без наложения анастомоза или с отсроченным наложением анастомоза и, наконец, — STAR (stage abdominal repair). Последняя из перечисленных методик состоит в последовательном поэтапном применении местных санационных методик с временным защитным укрытием области хирургического воздействия мобилизованными участками фасции брюшной стенки. При такой методике ликвидация источника может затянуться на несколько недель и даже месяцев [2, 14].

Еще большее разнообразие и сложность характеризуют использование принципа «source control» в лечении третичного перитонита. Здесь в полной мере проявляется зависимость исхода от распознавания природы конкретных факторов риска развития третичного перитонита у отдельных больных и от умелого целенаправленного воздействия на эти факторы. Вместе с тем, необходимо учитывать и общие черты, характерные для третичного перитонита как *оппортунистической инфекции* и прежде всего — доминирующую роль

полирезистентной нозокомиальной микрофлоры, демонстрирующей нередко неожиданные и недостаточно изученные механизмы патогенности [3, 8, 10, 14].

Следует заметить, что отмеченному факту сегодня есть объективное объяснение. Руководителю отдела молекулярной генетики микроорганизмов ИЭМ академику А. А. Тотояну на примере стафилококков удалось показать, что экспрессируемая часть генома патогенных микроорганизмов состоит из двух разновидностей генов — гены вирулентности и «гены домашнего хозяйства» (house keeping genes). Последние ответственны за адаптацию микроорганизмов к условиям существования. При определенных параметрах среды обитания во внутренних микробиоценозах организма экспрессия house keeping genes реализуется в соответствующих механизмах патогенности, в том числе — и недостаточно изученных. В теоретическом плане этот факт объясняет механизм *условной патогенности* (т. е. патогенности, соответствующей условиям существования), а в практическом плане данное свойство патогенов определяет особую потребность в адекватном выборе антибактериальных препаратов. От этого в решающей мере зависит исход лечения [8, 10, 12].

Кроме того, по мере прогрессирования третичного перитонита снижается устойчивость пациентов к объемным открытым хирургическим вмешательствам и переносимость таких операций. Лечение третичных перитонитов, приводящее к их излечению — очень сложный, трудоемкий и длительный процесс.

Оценивая новые возможности лечения тяжелых форм абдоминальной хирургической инфекции, следует отметить и обнадеживающие перспективы. Они связаны прежде всего с внедрением новых методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ, ЯМРТ). Методики спиральной реконструкции серийных томограмм и современные УЗИ позволяют получить объемное изображение и четко лоцировать глубокие очаги деструкции и ограниченные гнойные процессы. Современные методы малоинвазивной «навигационной хирургии» позволяют дренировать такие гнойники, не прибегая к травматичным обширным доступам.

Столь же значительные перспективы связаны с использованием малоинвазивных эндовидеохирургических методов. Это одно из наиболее перспективных направлений в хирургии абдоминальных инфекций, а интенсивность его развития позволяет надеяться на быстрые и существенные преобразования в неотложной абдоминальной хирургии [2, 10].

Поскольку тяжелые формы вторичного и третичного перитонита в настоящее время связываются с абдоминальным сепсисом, лечение их без привлечения современных методов интенсивной терапии неосуществимо. Оценка эффективности этих методов также проводится с использованием методологии доказательной медицины, которая предусматривает несколько уровней объективности и доказательности (табл. 1).

В приложении к лечению абдоминального сепсиса можно выделить три группы интенсивных лечебных мероприятий, различающихся по уровню доказательности (табл. 2).

Завершая краткий обзор перспективных направлений развития хирургии абдоминальной инфекции, допустимо заключить, что сложившееся сегодня положение в диагностике и лечении проблемных форм перитонита требует междисциплинарного подхода, а также — совершенствования подготовки всех специалистов РАСХИ в области эпидемиологии, клинической бактериологии, хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии, а также — интенсивной терапии и нутрициологии.

Таблица 1

**Уровни доказательности данных
и объективности рекомендаций****Доказательность данных**

- I. Большие рандомизированные исследования с отчетливыми результатами, низкий риск ложноположительных и ложноотрицательных ошибок
- II. Небольшие рандомизированные исследования с неопределенными результатами. Риск ложноположительных и ложноотрицательных ошибок от умеренного до высокого
- III. Нерандомизированные, с одновременным контролем
- IV. Нерандомизированные, с ретроспективным контролем (анализ историй болезни, мнение экспертов)
- V. Анализ серии случаев, неконтролируемые исследования, мнения экспертов

Объективность рекомендаций

- A. Основанные, по крайней мере, на двух исследованиях I уровня
- B. Основанные на одном исследовании I уровня
- C. Основанные на исследованиях только II уровня
- D. Основанные, по крайней мере, на одном исследовании III уровня
- E. Основанные на исследованиях IV–V уровня доказательности

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляков В. Д.* Саморегуляция паразитарных систем и механизм развития эпидемического процесса // Вестник АМН СССР. — 1983. — № 5. — С. 3–9.
2. *Григорьев Е. Г., Коган А. С.* Хирургия тяжелых гнойных процессов. — Новосибирск: «Наука», 2000. — С. 72–94.
3. *Еремин С. Р., Зуева Л. П.* Актуальные проблемы эпидемиологии интраабдоминальных инфекций // Инфекции в хирургии. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 58–62.
4. *Ерюхин И. А.* Инфекции в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия. (Часть I) // Вестник хирургии. — 1998. — № 1. — С. 85–91.
5. *Ерюхин И. А.* Инфекции в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия. (Часть II) // Вестник хирургии. — 1998. — № 2. — С. 87–93.
6. *Ерюхин И. А.* Проблема экстремального состояния организма в хирургии повреждений // Медицинский академический журнал СЗО РАМН. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 9–16.
7. *Ерюхин И. А., Шляпников С. А.* Экстремальное состояние организма: элементы теории и практические проблемы. — СПб: Эскулап. — 1997. — 287 с.
8. *Ерюхин И. А., Шляпников С. А., Ефимова И. С.* Перитонит и абдоминальный сепсис // Инфекции в хирургии. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 2–8.
9. *Федоров В. Д., Гостищев В. К., Ермолов А. С., Багницкая Т. Н.* Современные представления о классификации перитонита и системной оценке тяжести состояния больных // Хирургия. — 2000. — № 4. — С. 58–62.

Таблица 2

**Распределение методов интенсивной терапии
абдоминального сепсиса по уровням доказательности****1. Методы, прошедшие проверку своей эффективностью в многоцентровых исследованиях высокого уровня доказательности.**

- A. Использование антибиотиков
- B. Проведение нутриционной поддержки
- C. Использование «Активированного протеина С» при лечении тяжелого сепсиса
- D. Использование поливалентных иммуноглобулинов для заместительной иммунотерапии

2. Методы, прошедшие проверку в ряде исследований, но не в многоцентровых испытаниях.

- A. Использование антикоагулянтов при лечении сепсиса
- B. Применение малых доз гидрокортизона (300 мг в сутки) при рефрактерном септическом шоке
- C. Контроль и коррекция уровня гликемии
- D. Использование малых объемов респираторной вентиляции

3. Методы, которые не могут быть рекомендованы к использованию в широкой клинической практике, как не имеющие достаточных доказательных оснований.

- A. Ультрафиолетовое и лазерное облучение крови
- B. Гемосорбция
- C. Лимфосорбция
- D. Дискретный плазмозферез
- E. Электрохимическое окисление крови, плазмы, лимфы
- F. Инфузия ксеноперфузата
- G. Инфузия озонированных растворов кристаллоидов
- H. Эндолимфатическая антибиотикотерапия
- I. Иммуноглобулины для внутримышечного введения

10. Хирургические инфекции / Руководство для врачей под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. — СПб: «Питер».
11. *Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н.* Системное воспаление — миф или реальность? // Вестник РАН. — 2004. — Т. 74, № 3. — С. 219–225.
12. *Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Клименко В. Г., Лебедева Е. В.* Иммунофизиология. — УрОРАН, 2002. — 223 с.
13. *Шляпников С. А.* Сепсис. — В кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей. Ред. В. П. Яковлев, С. В. Яковлев. — Москва: «Литтерра», 2003 — С. 435–442.
14. *Shein M., Marshall J.* (Eds) Source control. A Guide to Management of Surgical Infection. — Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2002. — 467 p.
15. *Tannock G. W.*, editor “Probiotics and Prebiotics: Where are We Going?” — Caister Academic Press, Wymondham U. K., 2002. — 336 p.

ВЛИЯНИЕ АКТИВИРОВАННОГО ПРОТЕИНА С НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ПРИ СЕПСИСЕ

Г. М. ГАЛСТЯН, А. Л. БЕРКОВСКИЙ, С. А. ВАСИЛЬЕВ, А. А. ДРОЖЖИН, В. Е. РУДАКОВА, Е. В. СЕРГЕЕВА,
И. И. СЕРЕБРОВСКИЙ, В. С. ШАВЛОХОВ, В. М. ГОРОДЕЦКИЙ

Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

Сепсис — одна из актуальных проблем современной медицины. Улучшение диагностики инфекционных осложнений, создание новых антибактериальных препаратов, совершенствование хирургической эрадикации очага инфекции не привели к снижению заболеваемости сепсисом, а летальность при нем остается высокой. Более того в США число случаев сепсиса, регистрируемых ежегодно, с 1979 по 2000 г. повысилось с 164 072 до 659 935 [23], а смертность среди больных сепсисом, у которых развилась полиорганная недостаточность, составляет 30-70% [6]. Очевидно, что подход к лечению сепсиса только как микробиологического феномена исчерпан [5, 27]. Поэтому в 80-90-ые годы прошлого столетия было предпринято более 80 крупных клинических исследований, в которых изучалась возможность лечения сепсиса не путем уничтожения или удаления болезнетворных микроорганизмов, а воздействием на основные звенья

патогенеза сепсиса: применение антител к эндотоксину, фактору некроза опухоли, растворимых рецепторов фактора некроза опухоли и т. д. [27].

Другим направлением лечения сепсиса явилось воздействие на систему гемостаза. Нарушения гемостаза являются «узловым патогенетическим звеном развития органной патологии при сепсисе» [2]. У больных с сепсисом происходит активация свертывания, ослабление фибринолитической активности, нарушается тромбоцитарный гемостаз. Происходящее микротромбирование играет важную патогенетическую роль в развитии полиорганной патологии при сепсисе. Однако попытки лечения сепсиса, воздействуя на систему гемостаза с помощью ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), введением ацетилгидралазы тромбоцитарноактивирующего фактора (PAF-AH), проведением заместительной терапии антитромбином III, оказались unsuccessful (табл. 1) [27].

Таблица 1

Результаты контролируемых исследований по изучению эффективности различных препаратов при сепсисе (из [1])

Исследование	Исследуемый препарат	Число больных	28-суточная летальность			Побочные эффекты
			Больные	Контроль	Разница	
CHESS	HA-1A человеческие антитела против эндотоксина	1578* 621**	41 33	37 32	4% 1%	Высокая смертность среди больных, у которых подозревался, но затем не подтвердился грамотрицательный сепсис
INTERSEP T	Антитела к фактору некроза опухоли альфа	564	37,3	39,5	2,2%	Сывороточная болезнь, гипотензия
PAF-AH	Гидролаза фактора, активирующего тромбоциты (PAF)	1425	25%	24%	-1%	Исследование прекращено после промежуточного анализа результатов лечения 1261 больного
KyberSept	Антитромбин III	2314	38,9%	38,7%	-0,2%	Высокий риск кровотечения, смертность при комбинированном лечении AT III + гепарин выше, чем в плацебо (36,6% против 39,4%)
OPTIMIST	Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI)	1754	34,2%	33,9%	-0,3%	Серьезные кровотечения (6,5% против 4,8%)
PROWESS	Активированный протеин С	1690	24,7%	30,8%	6,1%	Серьезные кровотечения (3,6% против 2%) (при комбинированном применении с гепарином — 3,7%)

Примечания. * — больные с шоком без подтвержденной грамотрицательной бактериемии, ** — подтвержденный грамотрицательный сепсис.

Единственным препаратом, который, действуя на систему гемостаза, позволил в контролируемом рандомизированном исследовании снизить 28-дневную летальность при сепсисе с 30,8% до 24,7% явился активированный протеин С (табл. 1). У большинства больных сепсисом наблюдается снижение уровня протеина С в плазме, причем это снижение ассоциируется с неблагоприятным исходом заболевания [16, 21]. Более того, имеются данные о том, что при сепсисе, помимо дефицита протеина С, нарушается процесс его активации на поверхности эндотелиальных клеток [15, 21].

Эндогенный активированный протеин С является одним из ключевых регуляторов процессов коагуляции, фибринолиза и воспаления при сепсисе. Он циркулирует в крови в неактивном состоянии и конвертируется в активную форму при взаимодействии с эндотелиальными рецепторами протеина С (ЕРСR), тромбином и тромбомодулином [13, 14]. Активированный протеин С вместе с кофактором, в роли которого выступает протеин S, инактивирует факторы Va и Villa [13, 14]. Инактивируя факторы Va и Villa, активированный протеин С ограничивает образование тромбина, оказывая тем самым антитромботическое действие [13, 14].

Влияние активированного протеина С на систему фибринолиза проявляется в способности подавлять высвобождение из эндотелиальных клеток ингибитора тканевого активатора плазминогена (РАI-I), образуя стабильный комплекс с уже выделившимся РАI-I, тем самым инактивируя его [13]. Кроме того, снижая концентрацию тромбина, активированный протеин С ограничивает активацию ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (ТАFI) [7, 13]. Таким образом, в результате активированный протеин С приводит к усилению фибринолитической активности. Помимо действия на систему гемостаза сообщается и о противовоспалительном действии активированного протеина С [17, 25, 29].

В клинических исследованиях, в которых анализировалась эффективность лечения активированным протеином С больных сепсисом [8, 9, 28], сообщается об удлинении АЧТВ, повышенном риске геморрагических осложнений, снижении уровней D димеров, интерлейкина 6, РАI-I при лечении активированным протеином С [22].

Но на какие показатели гемостаза, ориентироваться врачу, когда он вводит препарат конкретному больному? Какие коагулологические показатели необходимо мониторировать? Как оценить эффективность препарата? К сожалению, большинство эффектов активированного протеина С на систему гемостаза изучены, как правило, либо *in vitro*, либо в экспериментах на животных [12]. Более того, имеются сообщения, что при острой эндотоксинеми активированный протеин С оказывает минимальный эффект на систему коагуляции и фибринолиза [11, 12].

В нашей клинике активированный протеин С был применен для лечения тяжелого сепсиса лишь у одного больного. Цель настоящей работы — анализ эффектов активированного протеина С на систему гемостаза у больного сепсисом и *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало мониторинг показателей гемостаза у больного К. с сепсисом, получавшего активированный протеин С (Зигрис, «Эли Лили», Германия), а также оценка эффектов препарата *in vitro*.

Диагноз сепсиса у больного был установлен на основании принятых критериев [5, 24]. Диагноз подтвержден данными микробиологического исследования. Уровень прокальцитонина составлял 2–10 мг/мл (наборы «PCT-Q», фирма

«Brahms»). Концентрация эндотоксина в плазме крови — 0,6 Ед/л (ЛАЛ-тест). За 8 ч до начала введения активированного протеина С больному была прекращена инфузия гепарина. Обследование не выявило у него тромбофилии: методом полимеразной цепной реакции не обнаружено аномалии Лейден и мутации в генах метилентетрагидрофлат редуктазы, и протромбина. Активированный протеин С вводился, согласно инструкции по применению, в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов со скоростью 24 мкг/кг час. Тяжесть состояния больного оценивалась по шкале APACHE II [19].

С целью изучения влияния на систему гемостаза активированного протеина С *in vitro* препарат добавлялся в различных дозах в образцы плазмы крови 2 больных с сепсисом и в плазму крови здорового донора. Для этого были взяты до введения активированного протеина С образцы плазмы больного К. с сепсисом, вызванным *Pseudomonas aeruginosa*, а также больной Л. с сепсисом, вызванным *Klebsiella pneumoniae*. В образцы плазмы препарат «Зигрис» добавляли таким образом, чтобы концентрации активированного протеина С в образцах составляли от 12,5 до 1600 нг/мл.

Методы исследования

В образцах плазмы больного К, которому проводилась постоянная внутривенная инфузия препарата «Зигрис» в течение 96 часов непосредственно перед началом инфузии, а также каждые 12 ч до окончания введения препарата измеряли время свертывания крови по Ли-Уайту [1], АЧТВ [1], активность антитромбина III (АТ III) с помощью хромогенного субстрата [1], протромбиновый индекс [1], активность фактора VIII одностадийным методом [1] (наборы НПО «Ренам») и фактора Виллебранда (метод агглютинации, фирма «Bering», Германия [10]), активность протеина С хромогенным субстратом (набор «Реахром—Протеин С», НПО «Ренам») [1] и общую активность системы протеина С (протеин С, протеин S, Va) с помощью набора «Протеин С-тест (НПО «Ренам»), активность плазминогена хромогенным субстратом (набор «Реахром—Плазминоген» НПО «Ренам»),

ХПа-зависимый фибринолиз [1], концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов — по орто-фенантролиновому тесту [1], фибриногена по Клаусу, агрегацию тромбоцитов с АДФ, ристомидином, коллагеном (реагенты НПО «Ренам») [1], велся подсчет количества тромбоцитов.

Одновременно выполнялась тромбоэластография (ТЭГ) на аппарате «TEG analyzer 5000» («Haemoscope Corporation», США). Анализировались 4 следующих основных параметра тромбоэластограммы, характеризующие образование сгустка, а) период R — время от помещения крови в кювету тромбоэластографа до начала образования фибрина (норма — 9–27 мин); б) период K — отражает скорость достижения сгустка, дающего амплитуду на тромбоэластограмме 20 мм (норма 2–9 мин); в) величина угла α, отражающая скорость нарастания фибрина и образования поперечных связей (укрепление сгустка) (норма 22–58°); г) максимальная амплитуда — зависит от динамических качеств фибрина и агрегации тромбоцитов, осуществляемую через GIIb/IIIa, и отражает окончательную прочность фибринового сгустка (норма 44–64 мм).

В образцах плазмы больных и здорового донора при добавлении в них активированного протеина С *in vitro* измеряли АЧТВ, активность фактора VIII, фактора Виллебранда, активность протеина С, протромбиновое время.

Клиническое наблюдение

Больной К., 38 лет, получил сквозное проникающее огнестрельное ранение правой половины грудной клетки во время террористического акта на Северном Кавказе. Был

доставлен в ближайший стационар, где выявлены множественные переломы IV–VI ребер справа, правосторонний гемопневмоторакс, коллапс правого легкого, острая дыхательная недостаточность (ОДН), геморрагический шок, ДВС синдром. В экстренном порядке больному была произведена первичная хирургическая обработка ран грудной клетки, атипичная резекция верхней доли правого легкого, дренирование плевральной полости по Бюлау. В раннем послеоперационном периоде у него возникло внутриплевральное кровоотечение из межреберных мышц и культи легкого, по поводу которого выполнены реторакотомия, прошивание культи легкого, межреберных мышц, дренирование по Бюлау. После второй операции больному продолжена искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в связи с выраженной ОДН. На 7 сутки после получения ранения был переведен в отделение анестезиологии и реаниматологии Гематологического научного центра РАМН.

При поступлении тяжесть состояния больного определялась выраженной ОДН ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — 162), обусловленной двусторонней пневмонией, гиповентиляцией обоих легких, множественными переломами ребер справа с нарушением каркасной функции грудной клетки, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, инфекцией. Температура тела при поступлении — $39,2^\circ\text{C}$. В лабораторных данных: гемоглобин — 95 г/л, тромбоциты — $170 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $27 \times 10^9/\text{л}$ (26% палочкоядерных форм); гипопротейнемия (общий белок — 54 г/л). В коагулограмме — время свертывания крови — 6 мин, АЧТВ — 25 сек (контроль — 33 сек), тромбиновое время — 14 сек (контроль 18 сек), фибриноген — 3 г/л, ХПа-зависимый фибринолиз — 190 мин (норма — 4–12 мин). Была продолжена ИВЛ в контролируемом режиме с положительным давлением в конце выдоха, фракция вдыхаемого кислорода постепенно уменьшена до 50–60%. При ревизии выходного пулевого отверстия на спине был выявлен дефект костальной плевры, диагностирован открытый пневмоторакс. Была экстренно выполнена переднебоковая торакотомия, при которой обнаружено, что висцеральная плевра правого легкого тусклая, плотная, имелись множественные спайки между долями легкого, сращение верхней доли с медиастинальной плеврой. Правое легкое полностью не расправлялось, в области верхней его доли был линейный дефект размером 5 см, откуда активно поступал воздух. Выполнены декорткация правого легкого, разделение междолевых сращений, миопластика выходного огнестрельного отверстия, дренирование плевральной полости. Назначена эмпирическая антибактериальная терапия (тиенам 2 г/сут, ванкомицин 2 г/сут, амикацин 1,5 г/сут). В связи с гиперкоагуляцией начата терапия гепарином в виде непрерывной инфузии с начальной скоростью 500 ед/час. Посевы крови, бронхоальвеолярного лаважа, мочи на этот момент были стерильными.

В дальнейшем у больного сформировался бронхоплевроторакальный свищ, сохранялась ОДН, обусловленная как двусторонней пневмонией, так и нарушением каркасной функции грудной клетки, что требовало проведения ИВЛ. Сохранялись клинические проявления сепсиса: гипертермия, лейкоцитоз, тахикардия. Присоединился левосторонний гнойный гайморит, потребовавший пункции и дренирования гайморовой пазухи. Сохранялся септический ДВС синдром (повышение уровня фибриногена до 5,1 г/л, уровня растворимых комплексов фибрин мономеров до 24 г/л, удлинение ХПа-зависимого фибринолиза до 140 мин, снижение уровня протеина С до 60% (норма — 80–120%), тромбоцитоз от 400 до $800 \times 10^9/\text{л}$). Больной получал непрерывную инфузию гепарина со скоростью от 1000 до 2500 ед/ч, транс-

фузии свежезамороженной плазмы. Начиная с 17-х суток после получения ранения из бронхоальвеолярного лаважа, а затем и из раневого канала, отделяемого из плевральной полости стала высеваться синегнойная палочка, резистентная к карбопинемам, цефалоспорином III–IV поколения, аминогликозидам и чувствительная только к полимиксину. Назначена антибактериальная терапия: дифлюкан (400 мг/сут), сульперазон (8 г/сут), амикацин 1500 мг/сут, колистин 5 млн ед/сут, ванкомицин 2 г/сут внутривенно. Тяжесть состояния по шкале APACHE II — 19 баллов.

Учитывая неэффективность проводимой антибактериальной терапии, сохраняющуюся клиническую картину сепсиса, ДВС синдром, было решено начать терапию активированным протеином С (Зигрис, «Эли Лили», Германия). Перед введением зигриса за 8 ч больному был отменен гепарин. Исходное исследование гемостаза выявляло характерные для сепсиса изменения: удлинение ХПа-зависимого фибринолиза, снижение плазминогена, уровня протеина С и системы естественных антикоагулянтов (протеина С и S). Препарат вводился, согласно инструкции по применению, в виде постоянной инфузии 24 мкг/кг час в течение 96 часов. На время введения препарата была сохранена полностью схема антибактериальной терапии. Каждые 12 ч у больного исследовали параметры гемостаза.

Введение активированного протеина С сопровождалось удлинением АЧТВ и времени свертывания крови. Отмечено снижение исходно повышенного уровня фактора VIII. Уровни естественных коагулянтов на фоне введения зигриса повышались, а агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном и ристомисином повысилась. По данным тромбоэластографии, выявлено постепенное нарастание гиперкоагуляции как за счет тромбоцитарного компонента (увеличение максимальной амплитуды), так и плазменной коагуляции (укорочение периодов R, K, увеличение величины угла α (см. табл. 2).

В клиническом статусе у больного сохранялись проявления тяжелой инфекции: лихорадка до 39°C , тахикардия до 140 в 1 мин, ОДН ($\text{PaO}_2/\text{VFIO}_2$ 164). Спустя 9 суток после введения активированного протеина С у больного развился септический шок, из которого он был успешно выведен. Однако купировать полностью синегнойный сепсис не удалось, присоединилась бактериемия. Спустя 2 месяца больной умер от рецидива септического шока.

Эффекты активированного протеина С in vitro

Эффекты активированного протеина С в зависимости от его концентрации в плазме крови представлены на рисунке. Отмечено, что в равных концентрациях активированный протеин С оказывал разный эффект у здорового человека и больных с сепсисом. При равной концентрации в плазме препарат вызывал большое увеличение АЧТВ, снижение уровня фактора VIII и увеличение протеина С у здорового, чем у больных. Выраженное увеличение АЧТВ и снижение уровня фактора VIII проявилось у больных с сепсисом лишь при концентрации препарата в плазме крови 1600 нг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с сепсисом обнаруживается не только снижение содержания циркулирующего протеина С [16], но и нарушается процесс его активации [15]. Именно поэтому для лечения сепсиса стали применять активированную форму протеина С, поскольку введение неактивированного протеина С не уменьшает смертность при сепсисе [29].

В нашем клиническом наблюдении у больного с сепсисом также отмечался исходно низкий уровень протеи-

Таблица 2

Параметры коагулограммы и тромбоэластограммы до и во время лечения активированным протеином С

Параметры	До	Зигрис 24 мгк/ кг час							
		12 ч	24 ч	36 ч	48 ч	60 ч	72 ч	84 ч	96 ч
ВСК, мин	7'30"	13'45"	14	12	13'20"	11'30"	10'40"	11'05"	11'20"
АЧТВ, % от контроля	78	94	97	117	122	117	110	117	113
ПИ, %	87	76	78	71	92	83	83	88	84
ТВ, % от контроля	87	118	114	108	113	121	114	107	110
Фибриноген, г/л	3,8	3,7	3,8	3,0	3,7	3,5	4,1	3,5	
АТ III, %	84	104	124	112	108	86	108	88	90
ХПа-ФЗ, мин.	50	53	50	112	102	140	145	140	135
FVIII, %	203	154	123	181	180	154	170	154	150
FW, %	150	180	150	200	180	130	180	180	180
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	413	411	415	415	478	470	473	425	420
Агрегация с АДФ, %	16	38	21	33	13	44	47	36	47
с ристомизином, %	22	46	32	41	20	56	58	61	56
с коллагеном, %	0	17	10	9	16	36	44	43	44
Система протеина С, НО	0,40	0,52	1,2	1,4	0,9	1,4	1,4	1,2	1. 4
Протеин С, %	60	65	80	88	65	84	84	80	84
Плазминоген, %	120	130	94	75	69	47	47	52	54
РФМК,мкг/100мл	12	26	24	22	21	21	21	22	21
R, мин	13,7	10,2	7,7	8,3	7,3	9	8,2	9,8	9
K, мин	3,3	2,3	1,2	1,5	1,3	1,6	1,6	3,1	3
Угол α, градусы	47,8	62,1	73,2	69,7	72	50,7	68,7	56,8	57
Максимальная амплитуда, мм	65,1	69,4	78,5	73,5	74,6	76	74,5	71,1	69,5
Примечания. ВСК – время свертывания крови, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АТ III – антитромбин III, ХПа-ФЗ – ХПа-зависимый фибринолиз, FVIII – активность фактора VIII, FW – активность фактора Виллебранда, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.									

на С (табл. 2). Введение активированного протеина С привело к увеличению концентрации в плазме крови протеина С, что совпадает с данными других исследователей, изучавших эффекты введения этого препарата у больных сепсисом [12, 22].

Введение активированного протеина С оказало весьма скромное влияние на систему гемостаза. Мало изменялись протромбиновое и тромбиновое времена, концентрация фибриногена. Наблюдалось удлинение АЧТВ и времени свертывания крови примерно в полтора раза. В то же время по данным тромбоэластографии отмечалась гиперкоагуляция при применении этого препарата, проявлявшееся в укорочении R, увеличении угла, K, максимальной амплитуды.

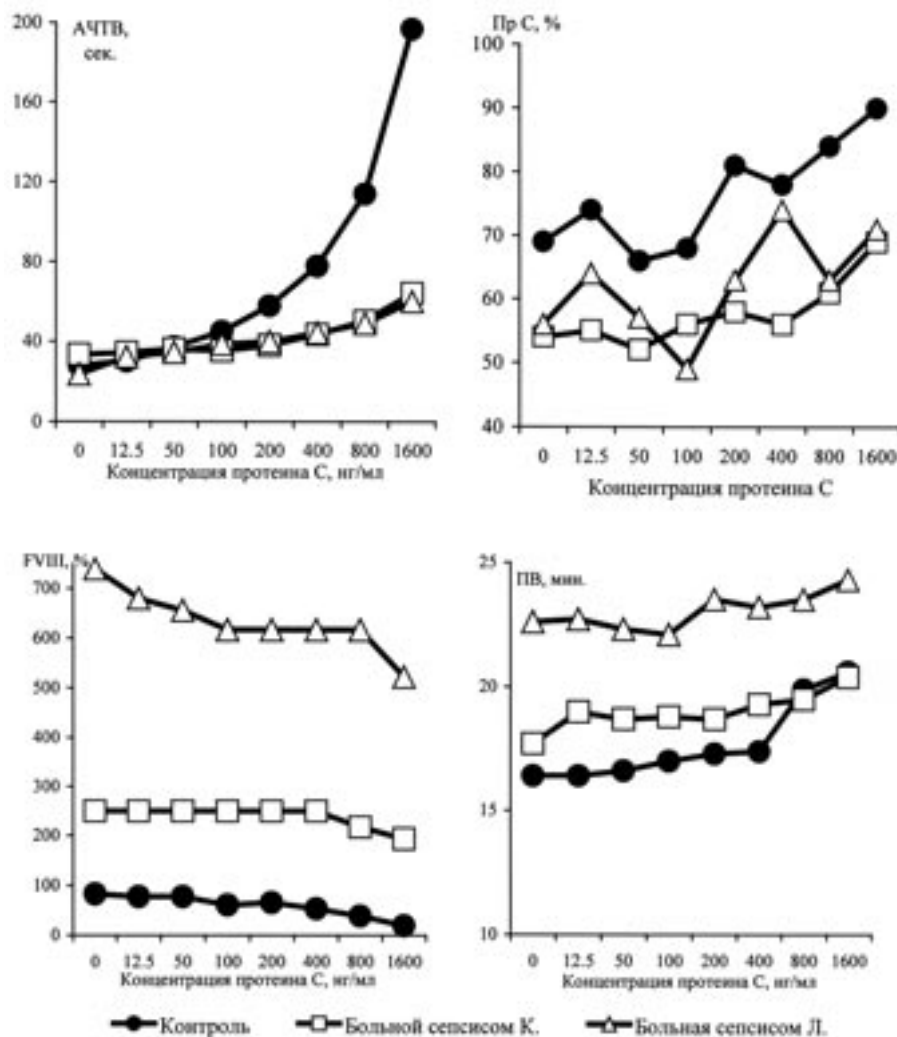
Об умеренных изменениях параметров гемостаза при введении активированного протеина С сообщили U. Derhaschning и соавт. [12], которые изучили влияние на систему гемостаза активированного протеина С на модели сепсиса. Для этого авторы вводили здоровым добровольцам

либо активированный протеин С со скоростью 24 мгк/кг час, либо плацебо. Через 2 ч после начала инфузии внутривенно вводился липополисахарид (2 нг/кг).

Однако в этом исследовании введение протеина С предшествовало попаданию в кровоток эндотоксина, в то время как в реальных клинических условиях препарат вводят лишь больным с уже имеющимся сепсисом и эндотоксинемией. Возможно, подобная «предлеченность» активированным протеином С могла сказаться и на его действии.

Другое отличие нашего наблюдения от исследования U. Derhaschning и соавт. [12] в том, что мы вводили препарат больному сепсисом, а авторы – здоровым людям, хотя и получившим внутривенно липополисахарид. Кроме того, однократное введение липополисахарида не может моделировать все изменения, которые происходят в организме и, в частности, в системе гемостаза, при длительно текущем сепсисе.

Именно с этой целью проведено исследование *in vitro*. Оно показало, что плазма больных сепсисом и здоровых лиц



Изменения показателей АЧТВ, активности протеина С (Пр С), фактора VIII (F VIII), протромбинового времени (ПВ) при добавлении *in vitro* активированного протеина С (Зигрис) в различных концентрациях (от 0 до 1600 нг/мл).

по-разному реагируют на введение активированного протеина С. При одних и тех же концентрациях в плазме у здорового отмечалось значительно большее удлинение АЧТВ, увеличение активности протеина С. Этим можно объяснить различия, которые мы получили в своем клиническом наблюдении по сравнению с исследованием U. Derhaschning и соавт. [12]. Другим важным наблюдением явилось то, что многие эффекты активированного протеина С *in vitro* у больных сепсисом (рисунок) проявились при концентрации протеина С в плазме значительно большей, чем терапевтическая, которая, по данным фармакокинетических исследований, составляет, в среднем, 50 нг/мл [8, 22]. Мы же получили у больных сепсисом *in vitro* эти эффекты при концентрации 800–1600 нг/мл, что свидетельствует, возможно, о том, что для больных сепсисом в зависимости от тяжести течения инфекционного процесса, исходных изменений в гемостазе нужен индивидуальный подбор дозы активированного протеина С. До настоящего времени всем больным, независимо от тяжести и характера воспалительного процесса, протеин С рекомендуется вводить в одинаковой дозе — 24 мкг/кг час в течение 96 часов [22].

Одним из влияний активированного протеина С на гемостаз является снижение уровня фактора VIII в плазме. Известно, что у большинства больных с сепсисом обнаруживается значительное повышение в плазме крови концентрации фактора VIII, выступающего в этой ситуации в качестве белка острой фазы [3]. Высокий уровень фактора VIII при сепсисе по-

вышает прокоагулянтную активность плазмы крови. Наблюдавшееся снижение уровня фактора VIII можно объяснить тем, что активированный протеин С связывается с протеином S, который является его кофактором, и этот комплекс инактивирует факторы VIIIa и Va, лимитируя тем самым генерацию тромбина [13]. Поэтому, возможно, мониторируя уровень фактора VIII в плазме крови, можно будет судить о достижении «эффективной» терапевтической концентрации препарата, оказывающей действие на гемостаз. Остальные показатели, обычно используемые в клинической практике, либо не меняются, либо изменяются недостаточно.

В экспериментах на животных показано, что активированный протеин С обладает фибринолитической активностью [13, 18]. Он ингибирует PAI-I, образуя стабильный комплекс с PAI-I [13], а также подавляет высвобождение PAI-I из эндотелиальных клеток [13]. Кроме того, подавляя образование тромбина, активированный протеин С угнетает активацию ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (TAFI) [7, 13]. Однако в приведенном выше исследовании U. Derhaschning и соавт. [12] введение активированного протеина С здоровым добровольцам не изменяло у них концентрацию плазменных маркеров фибринолиза (тканевого активатора плазминогена, PAI-I, комплексов плазмин-антиплазмина). После начала введения активированного протеина С мы регистрировали постепенное снижение уровня плазминогена со 120% (перед началом введения) до 47–50% в последние часы введения, что может свидетельствовать о его по-

ЛИТЕРАТУРА

треблении. Кроме того, наблюдалось отчетливое увеличение концентрации РФМК уже с первых часов инфузии протеина С, что также может являться отражением усиления фибринолитической активности [1]. Не выявлено активации ХПа-зависимого фибринолиза в процессе лечения активированным протеином С. Это может быть обусловлено тем, что внутренняя активация плазминогена частично осуществляется комплексом фактора ХПа с калликреином (ХПа-зависимый фибринолиз), а частично — антикоагулянтным комплексом «протеины Си S» [1]. Поэтому влияние активированного протеина С на систему фибринолиза могло не отразиться на тесте ХПа-зависимого фибринолиза. С другой стороны, зарегистрировано постепенное удлинение времени ХПа-зависимого фибринолиза с 50 мин. до 150 мин. Этот феномен можно объяснить прогрессией инфекционного процесса. Антибактериальная терапия, к сожалению, не контролировала течение сепсиса у больного, через несколько суток после окончания инфузии протеина С у него развился септический шок. Как было показано ранее, тест ХПа-зависимого фибринолиза является весьма чувствительным маркером тяжести течения инфекционного процесса [4].

Интересные изменения наблюдались в тромбоцитарном гемостазе. Зарегистрировано не только увеличение всех трех видов агрегации тромбоцитов (с АДФ, ристомидином, коллагеном) в среднем, в 2–3 раза, но и увеличение максимальной амплитуды (с 65 мм до 76 мм), по данным тромбоэластографии, что также, косвенно свидетельствует об активации тромбоцитарного гемостаза.

По данным тромбоэластографии, несмотря на удлинение АЧТВ и времени свертывания крови, отмечалась гиперкоагуляция в виде укорочения интервала R, увеличения угла наклона касательной, укорочения K. Следует отметить, что гиперкоагуляция была легко устранена после прекращения введения протеина С и назначения постоянной инфузии гепарина в дозе (1000–2000 Ед/час). В литературе сообщается о попытках совместного назначения активированного протеина С и гепарина [26, 27]. Оба препарата оказывают синергичное действие на систему гемостаза, инактивируя фактор V и протромбиназную активность, уменьшая образование тромбина [20]. Подобная тактика лечения ограничена риском развития геморрагического синдрома [27]. При лечении активированным протеином С серьезные геморрагические осложнения (желудочно-кишечные кровотечения, внутримозговые гематомы, забрюшинные гематомы и т. д.) встречаются чаще, чем в группе плацебо (соответственно, 3,5% и 2%). В то же время имеются сообщения о сочетанной терапии активированным протеином С и гепарином. Летальность при такой сочетанной терапии была ниже чем в группе плацебо и не отличалась от летальности больных, леченных только протеином С [9, 27]. Возможно, поэтому сочетанное назначение гепарина и протеина С должно быть предусмотрено лишь для тех случаев, когда сохраняется гиперкоагуляция, несмотря на введение протеина С.

Помимо действия на гемостаз, обоснованием для назначения активированного протеина С при сепсисе является его противовоспалительное действие. В настоящей работе мы не изучали этот аспект действия препарата. В то же время анализ его влияния на систему гемостаза у больных сепсисом показывает, что его эффекты требуют дальнейшего изучения. В частности, должны обсуждаться необходимость индивидуального подбора дозы препарата у больных сепсисом. Тесно связаны с этой проблемой вопросы мониторинга эффектов активированного протеина С на систему гемостаза, возможность сочетанного применения активированного протеина С и гепарина и, возможно, с другими препаратами, влияющими на систему гемостаза.

1. Баркаган З. С., Мамот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Ньюдиамед. М. 2001.
2. Воробьев А. И. Сепсис. Дискуссия за круглым столом. Тер. архив. 1986; № 3: 109–123.
3. Галстян Г. М., Васильев С. А., Берковский А. Л. и др. Роль нарушений гемостаза в патогенезе сепсиса. Мат-лы II Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» М. 2005 г. С. 79.
4. Галстян Г. М., Городецкий В. М., Васильев С. А., Орел Е. Б. Способ диагностики сепсиса с помощью ХПа-зависимого фибринолиза. Патент на изобретение № 2185524 от 02.07.2002 г.
5. Комиссия по сепсису РАСХИ. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение, патологоанатомическая диагностика. М. Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. — 130 с.
6. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; 28:108–121.
7. Bajzar L., Nesheim M., Tracy P. B. The profibrinolytic effect of APC in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood.* 1996; 88: 2093–2100.
8. Barton Ph., Kalil A., Nadel S. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of Drotrecogin alpha (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics.* 2004; 113:7–17.
9. Bernard G. R., Vincent J-L., Laterre P-F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 699–709.
10. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. US Department of Health and Human Services. Washington. 1993 (HHS Publications № (CDC) 93-8395).
11. de Togores Lopez A. R., Armero Ibanez R., Sellar Losada J. M. et al. Coagulation tests during treatment with Drotrecogin alpha (activated): do results reflect clinical situation? *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2005;52:117–118.
12. Derhaschnig U., Reiter R., Knobl P. et al. Recombinant human activated protein C (rhAPC; drotrecogin alfa [activated]) has minimal effect on markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation in acute human endotoxemia. *Blood.* 2003; 102: 2093–2098.
13. Dhainaut J-F., Yan B., Cariou A., Mira J-P. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein C, and recombinant human activated protein C in sepsis. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (Suppl.): S318–324.
14. Esmon Ch. The protein C pathway. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (Suppl.): S44–S48.
15. Faust S. N., Levin M., Harrison O. B. et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *New Engl. J. Med.* 2001; 345: 408–416.
16. Fourrier F., Chopin C, Goudemand J. et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992; 101: 816–823.
17. Grey S. T., Tsuchida A., Hau H. et al. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes of LPS, IFN- gamma, or phorbol ester. *J. Immunol.* 1994; 153: 3664–3572.
18. Jackson C. V., Shelter T. J., Bailey B. D. et al. Recombinant human APC (LY203638)-induced reperfusion in a canine model of occlusive coronary artery thrombosis. *Abstr. Circulation,* 1998; 98 (Suppl. 1): 1454.
19. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P., Zimmerman J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818–829.
20. Koestenberger M., Cvirm G., Gallistl S., Muntean W. Drotrecogin alfa activated (recombinant human activated protein C) in com-

- bination with heparin or melagatran: effects on prothrombin time and activated partial thromboplastin time. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2004; 15: 693-697.
21. *Liaw P. C. Y., Esmen Ch. T., Kahn moui K.* et al. Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C *Blood*. 2004; 104: 3958-3964.
 22. *Macias W. L., Dhainaut J-F., Yan S. C. B.* et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 391-402.
 23. *Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M.* The Epidemiology of sepsis in Unites States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1546-1554.
 24. Members of the American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Conference Committee (1992). American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 1992; 20:864-874.
 25. *Nick J. A., Coldren C. D., Geraci M. W.* et al. Recombinant human activated protein C reduces human endotoxin-induced pulmonary inflammation via inhibition of neutrophil chemotaxis. *Blood*. 2004; 104: 3878-3885.
 26. *Petaja J., Fernandez J., Gruber A., Griffin J.* Anticoagulant synergism of heparin and activated protein C in vitro. Role of a novel anticoagulant mechanism of heparin, enhancement of inactivation of factor V by activated protein C. *Clin. Invest.* 1997; 99: 2655-2663.
 27. *Polderman K. H., Girbes A. R. J.* Drug intervention trials in sepsis: divergent results. *Lancet*. 2004; 363:1721-1723.
 28. *Rice T. W., Bernard G. R.* Drotrecogin alpha (activated) for the treatment of severe sepsis and septic shock. *Amer. med. Sci.* 2004; 328: 205-214.
 29. *Yan S. B., Dhainaut J. F.* Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7 Suppl): S69-S74.

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРОТЕИНА С У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. В. ЕГОРОВА, Ю. А. АМИРАСЛАНОВ, А. М. СВЕТУХИН, Н. Г. АСКЕРОВ, М. И. ТИТОВА,
Л. П. ДОРОНИНА, А. Л. БЕРКОВСКИЙ, Е. В. СЕРГЕЕВА, С. А. ВАСИЛЬЕВ

Институт хирургии им. А. В. Вишневского РАМН РФ (директор – академик РАМН Федоров В. Д.)
Гематологический научный центр РАМН РФ (директор – академик РАМН Воробьев А. И.), г. Москва

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей, как одна из актуальных и сложных проблем современной медицины, приобрела в последнее время острое медицинское и социальное значение. Медицинская и социальная значимость проблемы хронических заболеваний вен связана с высоким уровнем инвалидизации больных, преимущественно трудоспособного возраста, и значительными экономическими затратами на их лечение. ХВН нижних конечностей страдает 15–20% взрослого населения высокоразвитых стран мира. В стадии декомпенсации венозного кровообращения в дистальных отделах конечностей у 60–90% не леченных больных возникают трофические язвы. Больные на длительное время теряют трудоспособность, а 48–50% из них становятся инвалидами (Богданов А. Е. с соавт, 1993; Гавриленко А. В., 1999; Аскеров Н. Г., 2003).

ХВН нижних конечностей может быть обусловлена рядом заболеваний, к числу которых относится врожденное недоразвитие клапанов глубоких вен, варикозное расширение вен, тромбозы глубоких вен нижних конечностей и таза, а также рубцовое сужение или экстравазальное сдавление магистральных вен и их ветвей.

При тромбозах первичный воспалительный процесс венозной стенки приводит к тромбозу сосудов. Реже, окклюзия вен тромбом вызывает реактивные воспалительные изменения ее стенки.

С позиций современной коагулологии в основе венозных тромбозов лежат повреждения интимы сосуда и гемодинамические расстройства (особенно длительная гиподинамия). Заболевания или патологические состояния, обуславливающие повышение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, сдвиг свертывающей активности крови в сторону гиперкоагуляции с торможением фибринолиза приводит к формированию обтурирующих, либо аксиальных

тромбов в поверхностных или глубоких венах большого круга кровообращения.

Открытая в последние десятилетия уникально-тонкая антикоагулянтная система протеина С, функционирует при участии эндотелиальных клеток и поэтому любой патологический процесс, возникающий в сосудах, в том числе и хроническая венозная недостаточность, будет в той или иной степени отражаться на уровне компонентов этой системы. Система протеина С оказывает свое сдерживающее и ингибирующее влияние на свертывающую систему крови, преимущественно на ее внутренний путь активации (рис. 1)

Действие системы протеина С, прежде всего направлено на регуляцию образования тромбина и предотвращения тромбообразования в микрососудистом русле. Противосвертывающая система протеина С включает в себя: протеин С, его кофактор протеин S, эндотелиальный фактор – тромбомодулин (ТМ), тромбин – активатор протеина С, ингибитор протеина С (рис. 2)

Эндотелиальные клетки сосуда вырабатывают ТМ, который при участии тромбина активирует протеин С, переводя его соответственно в протеин Са. Активированный протеин С при участии протеина S инактивирует фактор Va и VIIIa, подавляя и ингибируя внутренний механизм свертывающей системы крови.

Действие протеина S заключается в том, что связываясь с протеином С, он как бы смещает активный центр протеина С, что приводит к резкому усилению протеолитической активности всей системы.

Сниженный уровень протеина С у ряда лиц является фактором повышенного риска возникновения тромбозов. О дефиците протеина С можно говорить, если его уровень в крови составляет менее 65-70 %, при этом проявление тромботических явлений начинается при снижении уровня

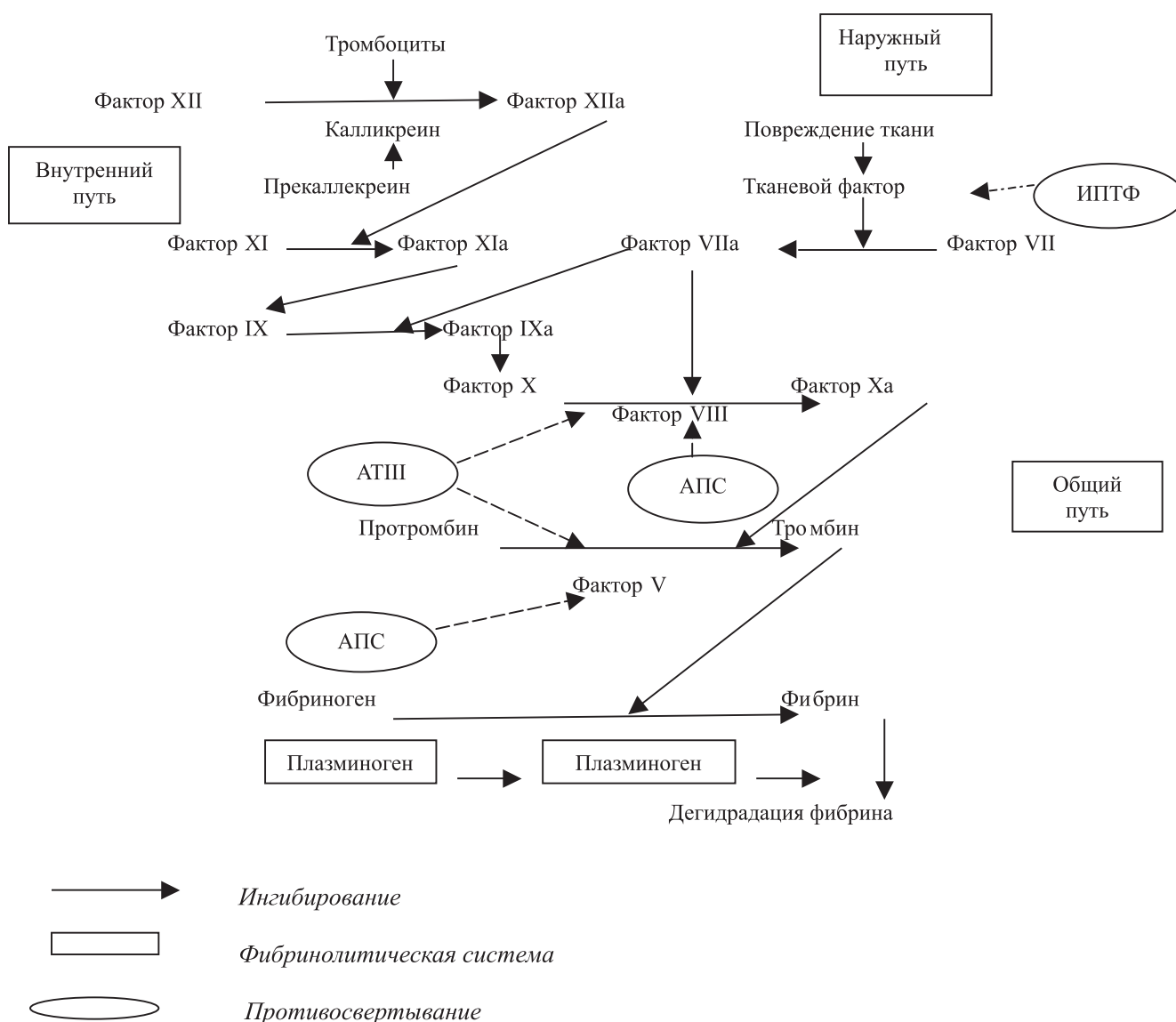


Рис. 1. Влияния эндогенных антикоагулянтов ингибитора пути тканевого фактора, антитромбина и активированного протеина С (АПс) внутри каскада свертывания (Kanji S. et al., 2001).

протеина С до 40-50 % (Griffin J. N. et al, 1981; Pabinger J. et al, 1994). Распространенность дефицита протеина С в популяции составляет 1:300 (Miletich J. P., 1987).

Дефицит протеина С может быть наследственным и приобретенным (Bertina R. M. et al 1982, 1984; Comp P. C. et al., 1984; Marciniak E et al., 1985; Pabinger J. et al., 1994). Наследственная форма дефицита протеина С выявляется как в гомозиготном так и в гетерозиготном состоянии.

Гетерозиготные дефициты протеина С связаны с повышенным риском возникновения именно венозных тромбозов. Каждый из этих дефицитов лежит в основе 2–5% случаев венозных тромбозов. Предполагается, что наличие данной тромбофилии повышает риск венозных тромбозов в 10 раз (Dahlback B. 1997). При гетерозиготном варианте дефицита содержание протеина С составляет 50% нормы и зачастую проявляется после 30 лет (Griffin J. N., 1984; Mannuchi P. M. et al., 1984).

Процесс понимания причин возникновения так называемых идиопатических венозных тромбозов, то есть тромбозов, возникающих при отсутствии известных факторов рис-

ка, значительно ускорил свой шаг после сообщения Dahlback B. в 1993 г. о новой форме тромбофилии, получившей название резистентности к активированному протеину С (Dahlback B. et al., 1993). Этот феномен был выявлен при изучении плазмы пациентов с идиопатическими венозными тромбозами, которая оказалась нечувствительна к антикоагулянтному действию активированного протеина С. Наиболее часто причиной этого феномена является мутация гена фактора V. Данную мутацию в литературе обозначают как фактор V Leiden.

Исходя из выше изложенного представляется важность изучения патологии системы протеина С у больных с ХВН. Целью настоящей работы явилось исследование нарушений общей активности системы протеина С у больных с ХВН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты исследования витамин К – зависимого белка протеина С у 61 больного с хроническими венозными язвами нижних конечностей, находившихся в отделение гнойной хирургии Института хирур-

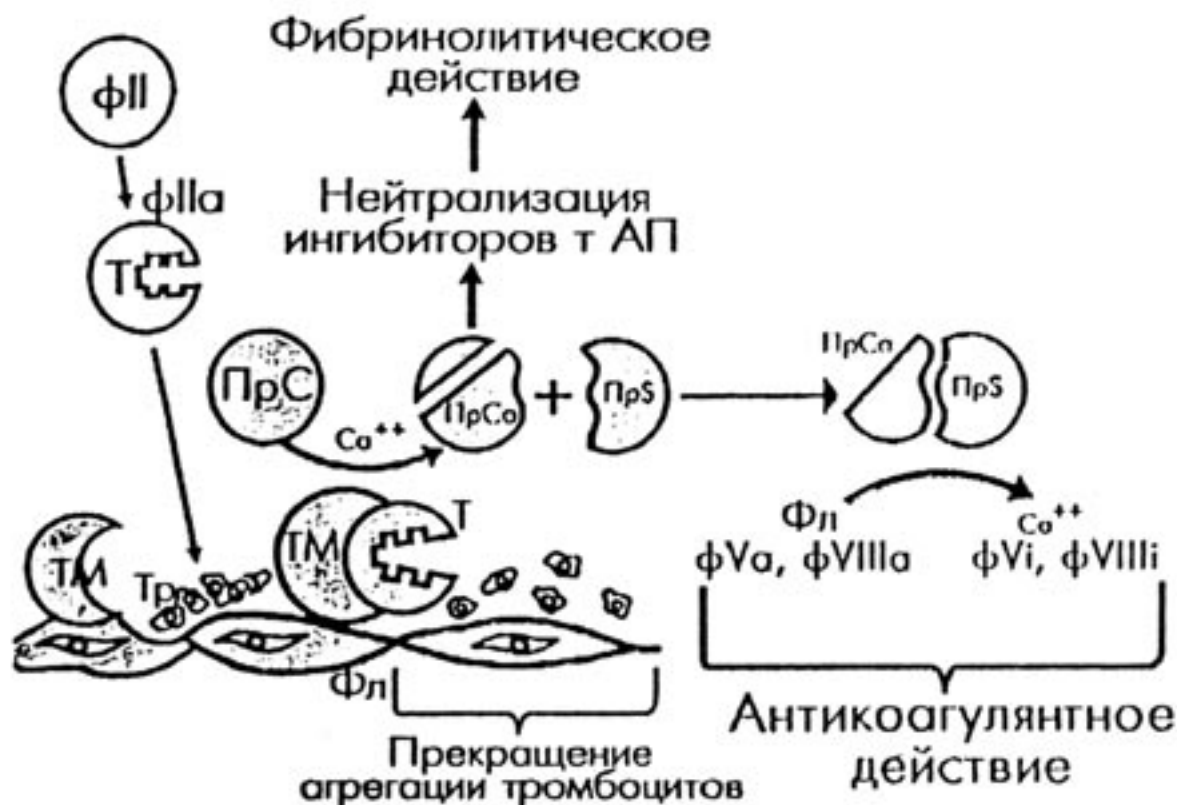


Рис. 2. Механизм действия протеина С и его связь с другими факторами гемостаза.

Пр. С – протеин С. Пр.Са – протеин С активированный, Т – тромбин, Тм-тромбомодулин, Фл – фосфолипид, Пр. S – протеин S, ТАП – тканевой активатор плазминогена, Э – эндотелий сосудов, ФVa и ФVIIIa – активированные факторы свертывания крови V и VIII, ФVIIIi – инактивированные факторы свертывания крови V и VIII.

гии им. А. В. Вишневого РАМН с 1999 год по 2003 год. Возраст больных варьировал от 20 лет до 81 года. Сроки развития трофических нарушений составили от 3 месяцев до 25 лет и более с момента начала заболевания. Больные были разделены на две группы: I группа – с трофическими язвами развившимися из-за нарушения венозного кровообращения в нижних конечностях по причине варикозного расширения вен нижних конечностей (32 больных – 52,45%) II группа – посттромбофлебитический синдром (ПТФС) (29 больных- 47,55%) (рис. 3).

Изучение системы протеина С включало определение общей активности системы в скрининговом коагулологичес-

ком тесте, выраженном в виде нормализованного отношения НО. В исследовании использованы отечественные реактивы для оценки суммарной активности протеина С разработанные в Гематологическом Научном Центре РАМН в НПО «Ренам».

Принцип определения общей активности системы протеина С заключается в инкубации исследуемой плазмы с активатором, что вызывает активацию эндогенного протеина С и протеина S, и ведет к удлинению времени свертывания нормальной плазмы в тесте АЧТВ. Без добавления активатора АЧТВ в этой же плазме не изменено. В плазме с дефицитом активности системы протеина С или при наличии му-

Варикозная болезнь

ПТФС



Рис. 3. Трофические нарушения при хронической венозной недостаточности.

тантного фактора V (Лейден), это удлинение менее выражено, чем в норме.

Результаты выражаются в виде нормализованного отношения (НО):

$$\text{НО} = \frac{(\text{АЧТВ актив} / \text{АЧТВ}) \text{ больного}}{(\text{АЧТВ актив} / \text{АЧТВ}) \text{ норма}} \times K$$

где K — коэффициент пересчета (указан в аттестате).

Подробный метод исследования указан в журнале «Клиническая лабораторная диагностика» №4 2000 г. (Берковский А. Л. с соавт.).

Значение НО меньше 0,7 свидетельствует о нарушениях в системе протеина С (функциональная неполноценность, сниженный синтез протеина С, протеина S) или о возможном наличии мутантного фактора (Лейден), присутствие которого должно быть подтверждено полимеразной цепной реакцией (ПЦР).

Нормализованное отношение у 25 здоровых доноров составило $1,32 \pm 0,15$.

Изучение общей активности системы протеина С у больных с ХВН проходило параллельно с исследованием плазменного звена гемостаза, которое включало: изучение активности фибринолиза, определение концентрации фибриногена, оценку активности тромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, изучение протромбинового индекса, оценка активности АТ III, фактора XIII, а также определялась концентрация тромбоцитов в крови.

При статистическом анализе полученных данных использовали специфический пакет «Статистика» (Statistika for Windows 1984–1994).

Оценка тяжести состояния проводилась на основании клинико-анамнестических данных и специальных методов исследования.

1. Диагностика сосудистых нарушений: ультразвуковая доплерография, венозная окклюзионная плетизмография, динамическая флеботонометрия, дуплексное сканирование артерий и вен, определение градиента давления, лазерная доплеровская флоуметрия, рентгеноконтрастная флебография.

2. Диагностика местных патологических изменений в зоне трофических нарушений мягких тканей: транскутанное измерение парциального давления кислорода в тканях, количественные и качественные бактериологические исследования, цитология раневых отпечатков, морфологические исследования.

3. Клинические лабораторные исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Проведенные исследования системы гемостаза показали, что у больных с ХВН отмечается некоторая активация свертывающей системы при торможении уровня фибринолиза. Так фибринолитическая активность была снижена у больных с ВРВ на 37%, а при ПТФС на 42% по сравнению с донорскими показателями. Наряду с этим имело место повышение уровня фибриногена на 21% приблизительно в обеих группах. Это объясняется тем, что при ХВН отмечается воспалительный процесс венозной стенки. Участие фибриногена в процессе воспаления, обусловливается его механическими свойствами и высокой сорбционной активностью. Фибриноген является матрицей для полноценного развития фибробласта, а фибриновый вал, окружающий очаг воспаления, обладает бактерицидным и лейкоцитостатическим действием, стимулирует ангиогенез и синтез коллагена. (Титова М. И. 2004)

Венозные тромбозы относятся к группе «Красных» тромбов и состоят из нитей фибрина, стабилизированных XIII факторам (Титова М. И., 1993). Сгусток фибрина при активации XIII фактора стабилизируется избыточным количеством пептидных и водородных связей. В нашем клиническом наблюдении отмечено достоверное различие показателей фибрин стабилизирующего фактора XIII у больных с ВРВ и ПТФС. Если у больных с ВРВ уровень XIII фактора был повышен на 12,2% по сравнению с донорским, то у больных с ПТФС он был наоборот снижен на 19,5%. Это можно объяснить репаративной реакцией ран и их морфологической верификацией. Более медленное заживление язв у больных с ПТФС (лейкоцитарная инфильтрация, высокая микробная обсемененность язвы, слабое развитие сосудов и снижение числа фибробластов) сопровождается снижением фибринстабилизирующего XIII фактора.

У больных с ХВН в ходе исследования было отмечено снижение уровня протромбинового индекса в среднем на 25% по сравнению с донорским, что может быть объяснено вторичным интоксикационным поражением печени в ходе раневого процесса, её дисфункцией гепатоцита со снижением синтеза факторов свертывания крови.

Наряду с этим снижается активность естественных антикоагулянтов. Уровень естественного антикоагулянта АТ III был ниже на 15% приблизительно в обеих группах.

Исследование активности системы протеина С показало, что она также реагирует на процесс поражения сосудистой стенки при ХВН. Так у больных с ВРВ нормализованное отношение (НО) протеина С в среднем составило $0,96 \pm 0,03$, что на 27% ниже по сравнению с донорским ($p < 0,05$). У больных же с ПТФС снижение активности протеина С было более выражено. Так НО составило $0,72 \pm 0,03$, что на 45% ниже донорского уровня ($p < 0,05$), и является практически нижним пределом нормы. При этом интересно отметить, что уровень НО протеина С ниже 0,7 был отмечен у больных с ВРВ только в 3 из 32 случаев, в то время как у больных с ПТФС уровень протеина С ниже критической цифры (0,7) встречался в 14 из 29 случаев (49,6%). Эти данные подтверждают факт, что при ПТФС, стенки венозных сосудов повреждены более значительно, что создает благоприятные условия для активности процесса тромбообразования.

В предыдущей работе проведенной нами по исследованию активности системы протеина С у больных с раневой инфекцией, причиной которой являлись травмы, остеомиелит, сахарный диабет, также было показано снижение ее уровня (Егорова В. В. с соавт., 2002). Так НО у больных с раневой инфекцией составило $0,9 \pm 0,07$. Эти данные коррелируют с показателями НО протеина С при ВРВ и четко показывают более глубокое поражение системы протеина С при ПТФС. Это объясняется следующим патофизиологическим механизмом. Варикозное расширение поверхностных вен, является ли оно «первичным» как при варикозной болезни, или «вторичным» как при ПТФС, есть один и тот же процесс. Суть его заключается в заболевании венозной стенки. Стенка сосуда пораженная варикозным фибросклерозом не в состоянии выдерживать нормальное гидростатическое давление. Прямым результатом поражения стенки являются изменения клапанов как дериватов интимы. Происходит переполнение поверхностного венозного русла избыточным количеством крови. Появляется рефлюкс венозной крови из глубокой системы в поверхностную и в ткани. Ретроградный кровоток вызывает появление дополнительного количества крови в поверхностной системе, дезорганизуется кровоток в системе микроциркуляции (место активизации протеина С), что является одним из основных звеньев в патогенезе трофических расстройств (П. Г. Швальб, 1997).

Сравнение показателей плазменного гемостаза и тромбоцитов больных ВРВ и ПТФС с донорами

Показатели	Доноры n=20	ВРВ n=32	ПТФС n=29
Фибринолитическая активность (мин)	212±17	286±12,6	301±13,2
Фибриноген (г\л)	2,4±0,2	2,95±0,2	2,86±0,2
АЧТВ (с)	32,0±0,6	40,4±2,3*	33,1±2,1*
Фактор XIII (%)	93,7±19,6	105,2±12,9*	75,4±7,3*
Тр. Время (с)	18,3±1,3	20,2±0,7	21,7±1,03
Протр. Индекс (%)	92±2,04	69,3±3,0	72,1±2,8
Активность АТ III(%)	96,4±2,13	81,2±8,9	82,0±8,5
Протеин С (НО)	1,32±0,15	0,96±0,03*	0,72±0,03*
Число тромбоцитовх10 ⁹ г\л	250±5,2	287,4±12,3*	236,2±15,5*
Примечание: * – достоверное различие показателей между 1-й и 2-й группами больных.			

Присоединение варикозного расширения поверхностных вен к посттромбофлебитической болезни отягощает ее течение. Этот момент и объясняет более низкий уровень протеина С полученный нами у больных с ПТФС.

На основании полученного опыта считаем, что исследование протеина С у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей является оптимальным методом диагностики нарушения коагуляционной системы. Более сниженный уровень протеина С у больных с ПТФС создает благоприятные условия для активности процесса тромбообразования и требует должного контроля за уникально-тонкой антикоагулянтной системой протеина С.

Как уже было сказано выше большое значение в последнее десятилетие уделяется исследованию больных с идеопатическими венозными тромбозами, плазма которых нечувствительна к антикоагулянтному действию активированного протеина С. Наиболее часто причиной этого феномена является мутация гена фактора V – фактора Leiden. Она заключается в замене гуанина на аденин в нуклеотидной позиции 1697 (Bertina R. M. et al, 1994; Voorberg J. et al, 1994; Zolter B. et al, 1997). Это приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин в позиции 506 молекулы фактора V. На долю этой формы тромбофилии приходится от 4 % до 64 % (Zolter B. et al, 1997). Широкая вариабельность частоты встречаемости этого феномена связана с различными критериями отбора и этническими особенностями пациентов (Rees D. S. et al, 1995). Наиболее широкое распространение феномен получил среди белой расы (до 15 %), в то время как в Японии, Китае выявляется только 1 % случаев (Zolter B. et al, 1997). Высокая распространенность резистентности к активированному протеину С отмечается у молодых пациентов, имеющих семейный анамнез тромбозов (Bertina R. M. et al, 1994; Cadoy Y. et al, 1994; Griffin J. N. et al, 1993; Koster T. et al, 1993; Ridker P. M. et al, 1995). По данным З. С. Баркагана в регионе Сибири встречается 20 % больных с не установленной причиной тромботических осложнений, имеющих резистентность к активированному протеину С (Баркаган З. С., и др., 1997).

Понижение уровня протеина С у больных с трофическими нарушениями коррелирует с тяжестью состояния этих больных и требует своевременного назначения соответствующего лечения.

Выводы

1. На основании полученного опыта считаем, что исследование протеина С у больных с ХВН нижних конечностей является оптимальным методом диагностики нарушения коагуляционной системы.
2. Снижения уровня естественного антикоагулянта протеина С приводит к гиперкоагуляции у больных с ХВН что создает условия для активности процесса тромбообразования.
3. Понижение уровня протеина С у больных с трофическими нарушениями коррелирует с тяжестью местных сосудистых изменений и требует своевременного назначения соответствующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскеров Н. Г., Светухин А. М., Амирасланов Ю. А., Сапелкин С. В., Шишин К. В., Егорова В. В., Тимофеева С. И., Дорошина Л. П. «Основные принципы лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей, осложненной трофическими язвами голени». Новые технологии в диагностике и лечении хирургической инфекции на основе доказательной медицины. М., 2003, С. 152-160.
2. Баркаган З. С., Гервазиев В. Б., Цыпкина Л. П. и др. «Первый опыт диагностики тромбофилии, обусловленной резистентностью к активированному протеину С». Тер. архив, 1997, 69, №2, С. 35-37.
3. Баркаган З. С., Цыпкина Л. П., Мамаев А. Н. и др. «Распространенность, диагностика и клиническое значение тромбофилии, обусловленной резистентностью фактора Va к активированному протеину С». Вестник Рос. АМН, 1997, №2, С. 39-41.
4. Берковский А. Л., Васильев С. А., Сергеев Е. В. и др. «Влияние состава АЧТВ – реагентов на их чувствительность при определении активности факторов свертывания». Клинич. лаб. диагностика, 2000, №4, С. 34-38.
5. Богданов А. Е., Золотухин И. А., Лебедев А. С., Дрозд О. В. «Патогенез трофических расстройств при варикозной и посттромбофлебитической болезни». Грудная и сердечно – сосудистая хирургия. 1993, №1, С. 28-32.
6. Гавриленко А. В. Диагностика и лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. М., 1999, С. 151.

7. Егорова В. В., Шимкевич Л. Л., Павлова И. П. «Клиническое значение определения протеина С — зависимых нарушений гемостаза у хирургических больных» ж. Клиническая медицина №
8. Егорова В. В., Берковский А. Л., Сергеева Е. В. и др. «Исследование нарушений антикоагулянтной системы протеина С при различных клинических состояниях в хирургии» Журнал «Клиническая медицина» №11 2002 г. С. 46-49
9. Егорова В. В., Аскеров Н. Г., Доронина Л. П., Берковский А. Л., Сергеева Е. А. «Протеин С — показатель оценки тяжести поражения сосудистой стенки у больных с хронической венозной недостаточностью. » 14 симпозиум Дунайской лиги по борьбе с тромбозом и нарушениями гемостаза. Стр. 80-81 С. Петербург 2004.
10. Титова М. И. «Послеоперационные нарушения системы гемостаза. » Автореферат дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук. М. 1993 г.
11. Швальб П. Г. «Клиническая патофизиология хронической венозной недостаточности нижних конечностей». М., Майкоп, 1997, С. 27.
12. Шимкевич Л. Л., Амирасланов Ю. А. «Система гемостаза при раневой инфекции. » В книге «Рана и раневая инфекция» Стр. 125-144. М. 1990.
13. Bertina R. M., Brockmans A. W., Krommenhock-van E. C. et al. The use of functional and immunological assay for plasma protein C in the study of the heterogeneity of congenital protein C deficiency. Throm. Haemostas., 1984, Vol 51, №1, p. 1-5.
14. Bertina R. M., Brockmans A. W., Wan der Linden I. K. et al. Protein C deficiency in a Dutch family with thrombotic disease. Throm. Haemostas., 1982, Vol 148, №1, p. 1-5.
15. Bertina R. M., Koeleman B. P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature., 1994, 369, p. 64-67.
16. Bohn-Vein Study, 2002 European Venous Forum. Scientific Programme ap. D Book of Abstracts Edizioni Minerva Medica. Turin 2002.
17. Cadoy Y., Sie P., Boncu B. Frequency of a defective response to activated protein C in patients with a history of venous thrombosis. Blood., 1994, 83, p. 2002-2009.
18. Comp P. C., Esman C. T. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein C. N. Engl. J. Med., 1984, Vol. 311, №24, p. 1525-1528.
19. Comp P. C., Nixan R. P., Esmon C. Determination of functional levels of protein C, an antithrombotic protein, rising thrombin — thrombomodulin complex. Blood, 1984, Vol. 63, №1, p. 15-21.
20. Dahlback B., Carlsson M., Svensson P. J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by poor anticoagulant response to activate protein C. Proc. Natl. Acad Sci USA, 1993, 90, p. 1-8.
21. Dahlback B. Resistance to activated protein C as risk factor for thrombosis: molecular mechanism, laboratory investigation and clinical managements. Ssemin in hematol. 1997, 34(3), p. 217-234.
22. Griffin J. H., Evatt B., Zimmermann T. S. et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J. clin. Invest., 1981, Vol. 68, p. 1370.
23. Griffin J. H., Evatt B., Wideman C. et al. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. Blood., 1993, 92, p. 1989-1993.
24. Kanji S., Devlin T. W., Piekos K. A., Racine E. "Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): A novel therapy for severe sepsis. Pharmacotherapy 2001/ Vol. 21. №11 P. 1389-14002.
25. Koster T., Rosendaal F. R., de Ronde H. et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study Lancet., 1993, 342, p. 1503-1506.
26. Mannucci P. M., Vigano S. Protein C, an inhibitor of blood coagulation, in liver disease and other clinical condition. Hemostatic Failure in Liver Disease. Boston, 1984, p. 20.
27. Marciniak E., Wilson H. D., Marlar R. A. Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence protein C in blood. Blood., 1985, Vol. 65, №11, p. 15020.
28. Miletich J. P., Sherman L., Broze G. J. J. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. N. Engl. J. Med., 1987, 317, p. 991-996.
29. Pabinger J., Kurie P. A., Heisteringer M. et al. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency. Thromb. Haemostas., 1994, 71, p. 441-445.
30. Rees D. S., Cox M., Clegg J. B. World distribution of factor V Leiden. Lancet., 1995, 346, p. 1133-1134.
31. Ridker P. M., Miletich J. P., Stamfer M. J. et al. Factor V Leiden and recurrent idiopathic venous thromboembolism. Circulation. 1995, 92, p. 2800-2802.
32. Voorberg J., Roelse J., Koopman R. et al. Association of idiopathic thromboembolism with single point mutation at Arg 506 of factor V. Lancet., 1994, 343, p. 1535-1536.
33. Zoller B., Hillarp A., Bertou P. et al. Activated protein C resistance due to a common factor V gene mutation is a major risk factor for Venous thrombosis. Ann. Red. Med., 1997, 48, p. 45-58.

РУТИННАЯ ПРАКТИКА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ В ХИРУРГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

В. Г. ПЛЕШКОВ¹, А. В. ГОЛУБ¹, А. В. БЕДЕНКОВ², МОСКАЛЕВ³, Л. С. СТРАЧУНСКИЙ²

¹ Кафедра общей хирургии Смоленской государственной медицинской академии

² НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

³ Департамент Смоленской области по здравоохранению

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ИОХВ имеет такие же глубокие корни, как и сама хирургия. До обоснования и всеобщего принятия правил асептики и антисептики смертность пациентов от

послеоперационных септических осложнений была весьма значительной и являлась обычным явлением [1]. Нагноение послеоперационной раны встречалось настолько часто, что в 17 веке покраснение, локальное повышение температуры

и гнойное отделяемое считались желательными в процессе заживления. В середине 19 века И. Земмельвейс, а затем Д. Листер предложили подходы к профилактике септических осложнений, которые в качестве принципов асептики и антисептики, после научного обоснования и подтверждения результатами работ Пастера, получили всеобщее признание только в начале 20 века [2]. Однако, и в настоящее время, несмотря на значительные достижения в области инфекционного контроля, проблема нозокомиальных инфекций не утратила своей актуальности. В США ежегодно регистрируется около 2 млн. подобных осложнений, которые являются причиной более 90 тыс. смертей и приводят к дополнительным затратам в размере 4,5-5,7 млрд. долларов США в год [3]. По данным Национальной системы наблюдения за нозокомиальными инфекциями Центров по контролю и профилактике заболеваний США (NNIS CDC) ИОХВ являются вторыми по частоте (20%) и третьими по затратам среди всех нозокомиальных инфекций и составляют 38% всех случаев нозокомиальных инфекций у хирургических пациентов [1, 3]. Развитие ИОХВ способствует удлинению сроков госпитализации в среднем на 12 дней и увеличивает общую стоимость лечения более чем на 100%, причем, отмечается тенденция к увеличению расходов и удлинению сроков пребывания в стационаре [4, 5]. Российская система инфекционного контроля в стационарах несовершенна, что ведет к занижению показателей истинной частоты нозокомиальных инфекций вообще и ИОХВ в частности [6].

АБП в хирургии является неотъемлемой частью стандарта оказания медицинской помощи при многих хирургических вмешательствах и самой распространённой причиной назначения антибиотиков в хирургии [7]. Использование антибиотиков с профилактической целью позволяет снизить частоту ИОХВ при условно-чистых и контаминированных оперативных вмешательствах с 10% до 1–2% и с 22% до 10%, соответственно [8]. Показано, что чем выше риск возникновения ИОХВ (классификация операции по степени бактериальной загрязнённости, состояние пациента и т. д.), тем эффективней проведение АБП в сравнении с отсутствием таковой [9]. К сожалению, у хирургов и сегодня сохраняется некоторое скептическое отношение к использованию АБП, традиционно сильно убеждение, что курсовое назначение антибиотиков в послеоперационном периоде является самым эффективным способом предупреждения развития ИОХВ [10, 11].

В 2000 г. при поддержке Агентства США по международному развитию в свет вышло «Практическое руководство по антибактериальной терапии», включающее раздел, посвященный антибактериальной профилактике инфекций области хирургического вмешательства и отражающий современные взгляды на рациональное применение антибиотиков с профилактической целью [12]. Наряду с рекомендациями использования конкретных препаратов при определенных операциях, руководство содержало и общие принципы проведения антибиотикопрофилактики:

- Проводить АБП только по показаниям (при условно-чистых и контаминированных операциях, при чистых — в случае наличия факторов риска развития ИОХВ);
- Использовать антибиотик, узкий спектр активности которого включает возможных возбудителей ИОХВ при оперативном вмешательстве в определенной анатомической области;
- Время (за 30 минут до разреза) и путь введения (предпочтительно внутривенный);

- Режим дозирования (однократно в обычной терапевтической дозе и повторное введение антибиотика, если длительность операции превышает в 2 раза $T_{1/2}$ препарата, т. е. через 3–4 часа);
- Проводить послеоперационную АБТ только в случае наличия признаков хирургической инфекции.

Тираж издания, предназначенного исключительно для бесплатного целевого распространения по лечебным учреждениям России, составил 35 тыс. экземпляров. Самое широкое распространение, включающее адресную рассылку всем заведующим отделениями и администрации ЛПУ, практическое руководство получило в Смоленской области.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить качество и соответствие обычной практики проведения АБП в хирургических отделениях стационаров Смоленской области современным рекомендациям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В многоцентровом ретроспективном исследовании приняли участие 6 хирургических отделений стационаров Смоленской области, в каждом из которых были отобраны последовательные истории болезни пациентов, перенесших в июне–декабре 2002 г. один из 5 видов оперативного вмешательства на брюшной полости в плановом или экстренном порядке. Критериями исключения являлись возраст пациентов < 18 лет; симультаные, неабдоминальные и другие виды абдоминальных вмешательств; в случае повторных оперативных вмешательств в анализ включалось первое. Оценка всей первичной документации была проведена одним экспертом с занесением данных пациентов в электронную базу данных. В финальный анализ были включены 498 историй болезни (рис. 1).

Анализировались особенности оперативного вмешательства и течение послеоперационного периода, ИОХВ, практика периоперационного использования антибиотиков (пред- и послеоперационная АБТ; АБП), режимы их применения и длительность назначения.

Под АБП подразумевалось периоперационное введение антибактериального препарата. В зависимости от момента начала и окончания вмешательства выделяли:

- *Предоперационную АБП* (ПДАБП) — введение антибиотика в течение 2 часов до разреза;
- *Интраоперационную АБП* (ИОАБП) — введение препарата в течение операции;
- *Послеоперационную АБП* (ПОАБП) — введение антибиотика после закрытия операционной раны но не позже чем через 24 часа.

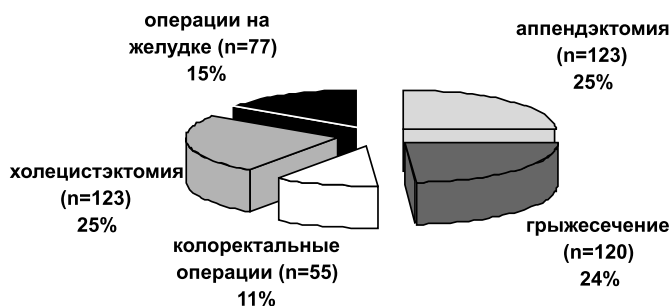


Рис. 1. Количество и соотношение оперативных вмешательств каждого вида.

Для оценки качества повседневной практики профилактического применения антибиотиков использовались следующие показатели качества проведения АБП:

- Показания для проведения АБП;
- Соответствие выбора антибактериального препарата современным рекомендациям;
- Время и кратность введения препарата относительно начала операции;
- Продолжительность АБП.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета SAS (SAS Institute, США, версия 8.02). Сравнение групп пациентов по количественным переменным выполнялось с использованием непараметрического дисперсионного анализа. Для сравнения качественных переменных применялся критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Все статистические тесты выполнялись для уровня статистической значимости (p) 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические характеристики

В исследование было включено 237 мужчин (47,5%) и 261 женщина (52,5%), средний возраст составил $48,1 \pm 21,8$ лет.

Частота развития ИОХВ

Частота развития ИОХВ составила 3,6%, ИОХВ разреза отмечалась в 2,4% и ИОХВ органа/полости – в 0,8%. При колоректальных операциях, аппендэктомии, операциях на желудке и холецистэктомии ИОХВ регистрировались хирургами в 9,1%, 5,7%, 3,9% и 0,8% случаев, после грыжесечения случаев ИОХВ не было (рис. 2).

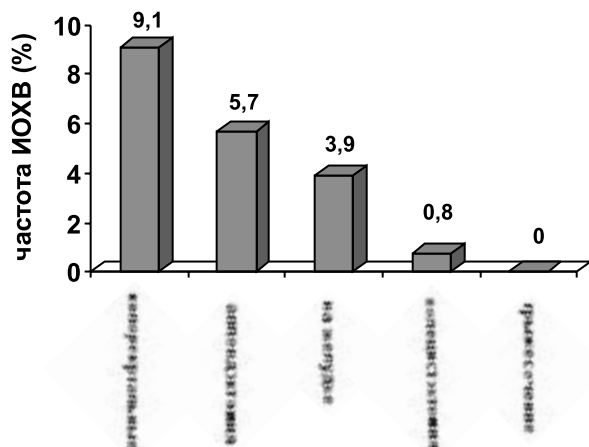


Рис. 2. Частота развития ИОХВ при оперативных вмешательствах каждого вида.

Частота проведения АБП

При операции грыжесечения АБП проводилась в 7,5% случаев, а при аппендэктомии, холецистэктомии, операциях на желудке и колоректальных операциях в 9,8%, 20,3%, 22,1% и 32,7% соответственно.

Выбор препарата для АБП

Для проведения АБП при абдоминальных оперативных вмешательствах наиболее часто использовались цефалоспорины, а среди них – препарат I-го поколения – цефазолин (табл. 1).

Введение антибиотика относительно времени оперативного вмешательства

В хирургических отделениях стационаров Смоленской области сохранялся приоритет ИОАБП, доля которой при аппендэктомии, колоректальных операциях, операциях на желудке и холецистэктомии составляла 75%, 66,7%, 64,7% и 40% (рис. 3).

Антибактериальная терапия

Пациентам, перенесшим аппендэктомию, холецистэктомию, операцию на желудке или колоректальную операцию, АБТ в пред- или послеоперационном периоде проводилась, в среднем, в 90,4% случаев. У пациентов с грыжей курсовое назначение антибиотиков отмечалось в 30,8% случаев (рис. 4).

В подавляющем большинстве случаев пациенты получали АБТ в послеоперационном периоде, кроме того, АБТ до и после операций грыжесечения, на желудке, колоректальных операций и холецистэктомии получали еще 2,7%, 9,7, 22% и 39,1% пациентов (рис. 5).

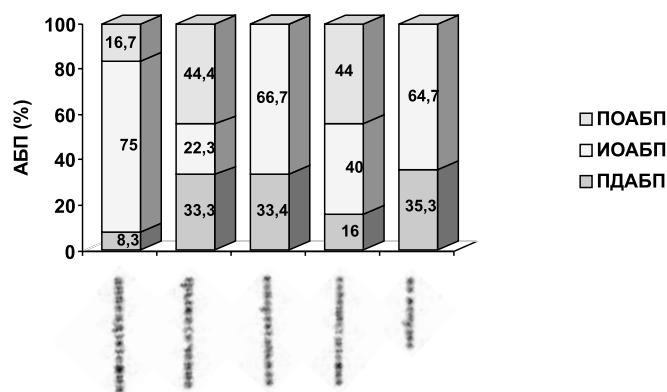


Рис. 3. Виды АБП при абдоминальных оперативных вмешательствах.

Антибактериальные препараты, использовавшиеся для ПАП

Таблица 1

	Цефа- золин	Цефу- роксим	Цефота- ксим	Цеф- триа- ксон	Пени- циллин	Оксацил- лин	Гента- мицин	Амика- цин	Метрони- дазол	другие
Грыжесечение	67%		11%			22%				
Аппендэктомия	50%		17%	8%			17%		8%	
Холецистэктомия	36%	4%	8%	16%	4%		20%			12%
На желудке	52%		12%	18%				6%		12%
Колоректальная	28%		6%	49%				6%	11%	

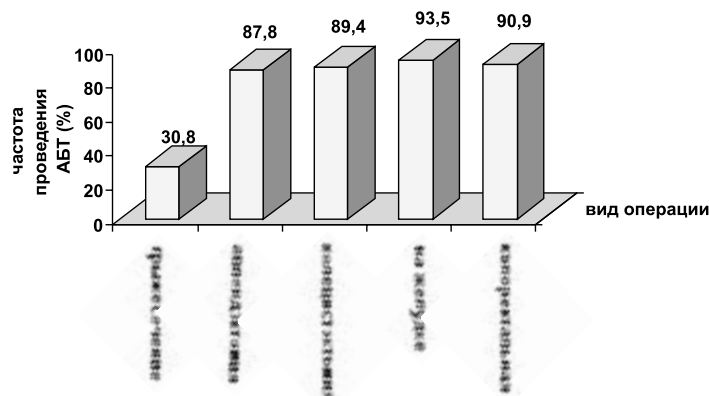


Рис. 4. Частота проведения АБТ при оперативных вмешательствах.

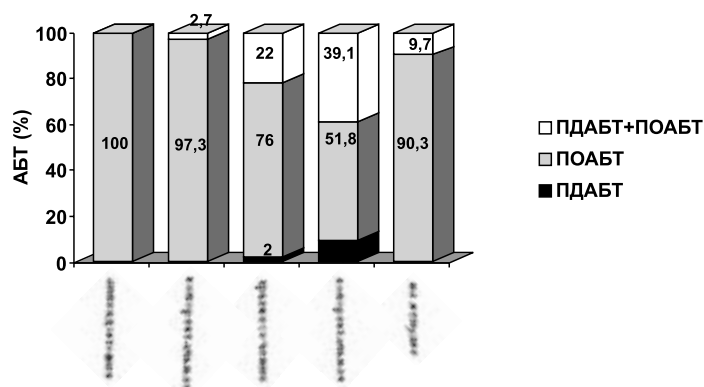


Рис. 5. Соотношение видов АБТ при различных операциях.

При отсутствии документированной ИОХВ 30,8%, 76,8%, 91,3%, 93,1% пациентам, перенесшим в плановом порядке грыжесечение, холецистэктомию, операцию на желудке или колоректальную операцию, в послеоперационном периоде проводилась АБТ (табл. 2).

Таблица 2
Проведение ПОАБТ при плановых операциях в зависимости от наличия ИОХВ

Операция	ИОХВ	ПОАБТ	
		Не прово- дилась	Прово- дилась
		(n)/%	(n)/%
Грыжесечение	нет	(83) 69,2	(37) 30,8
Колоректальная	нет	(2) 6,9	(27) 93,1
	есть	–	(4) 100
Холецистэктомия	нет	(23) 23,2	(76) 76,8
	есть	–	(1) 100,0
На желудке	нет	(3) 8,8	(31) 91,2
	есть	–	(1) 100,0

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота развития ИОХВ

Ретроспективный дизайн исследования предусматривал регистрацию ИОХВ только на госпитальном этапе, однако, известно, что 52,7–87,5% случаев развития послеоперационных инфекционных осложнений приходится на период после выписки больного из стационара, что свидетельствует о необходимости наблюдения за пациентами даже после выписки в течение 30 дней от хирургического вмешательства – исходя из определения случая ИОХВ [13, 14, 15, 16, 17].

Таким образом, можно предположить, что реальная частота ИОХВ превышает полученные нами данные, кроме того, следует учитывать традиционно низкую регистрацию случаев развития инфекционных осложнений хирургами, что связано с недостатками системы по надзору за нозокоммиальными инфекциями.

Установлено, еще в 70-х годах, что частота развития ИОХВ при чистых, условно-чистых, контаминированных и «грязных» операциях составляет в среднем 1,4%, 6,3%, 13,3% и 39,9% [18].

Показания для проведения АБП

Полученные данные о частоте проведения АБП существенно ниже тех, которые проводились в РФ. Так, в среднем по России АБП при аппендэктомии, холецистэктомии, операциях на желудке и колоректальных операциях проводится в 26,1%, 40,1%, 45% и 65,5% случаев [19] (рис. 6). Грыжесечение является чистой операцией, не требующей АБП (исключение составляют чистые операции с применением имплантатов, в нашем исследовании использование сетки для пластики отмечено не было) [20]. Операции, сопровождающиеся вскрытием просвета полого органа (холецистэктомия и операции на желудке, аппендэктомия, колоректальные операции) являются условно чистыми либо контаминированными, что является абсолютным показанием к проведению АБП [2, 21, 22].

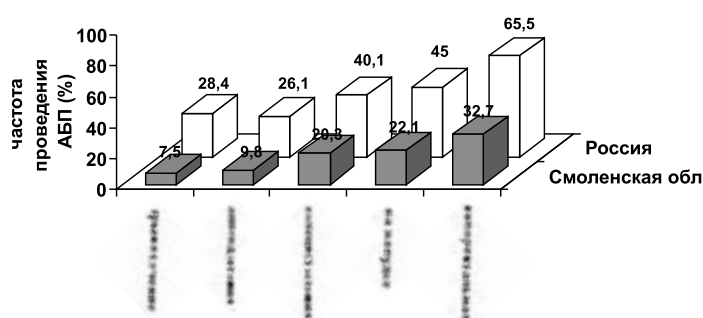


Рис. 5. Частота проведения АБП в Смоленской области и по России.

Выбор препарата для АБП

Наиболее часто использовавшийся цефазолин имеет узкий спектр активности, его применение с целью АБП оправдано при чистых операциях, и операциях на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, когда основным возбудителем ИОХВ является *S. aureus* [10]. При хирургических вмешательствах на желчевыводящих путях спектр антимикробной активности препарата должен быть дополнен грамотной кишечной флорой, а при операциях на толстом кишечнике, кроме того, анаэробами [2]. Из этого следует, что выбор цефазолина в качестве препарата для АБП при холецистэктомии и аппендэктомии (36% и 50% случаев соот-

ветственно) не являлся рациональным. Рекомендуемые клиническими руководствами цефалоспорины II поколения (цефуросим) применялись для АБП при холецистэктомии только в 4%, а ингибиторозащищенные пенициллины (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) при аппендэктомии и колоректальных операциях не использовались вовсе [8, 10, 23].

В тоже время было выявлено широкое использование цефалоспоринов III поколения с целью АБП при абдоминальных операциях. Показано, что профилактика такими препаратами не имеет преимуществ перед профилактикой цефалоспорины предыдущих поколений, поэтому, с учетом оценки показателя стоимость/эффективность рутинное использование дорогостоящих препаратов не рекомендуется [2, 24].

Таким образом, выбор антибиотика для проведения АБП только в 11% случаев может считаться рациональным. В большинстве случаев АБП проводилась либо без учета чувствительности предполагаемого возбудителя ИОХВ в данной анатомической области (грамотрицательные кишечные микроорганизмы при холецистэктомии и анаэробы при аппендэктомии и колоректальных операциях), либо дорогостоящими препаратами (цефалоспорины III поколения) которые должны использоваться преимущественно для антимикробной терапии (табл. 1).

Время проведения АБП

Время введения первой дозы антибиотика должно обеспечивать достижение бактерицидной концентрации препарата в сыворотке и тканях к моменту разреза и сохранять её на протяжении всего оперативного вмешательства до закрытия раны, поэтому в идеале препарат необходимо вводить за 30 мин. до разреза, например во время вводного наркоза [25]. В случае превышения длительности операции в два раза Т – антибиотика, рекомендуется введение дополнительной дозы [26, 27]. Показано, что АБП должна быть прекращена в период 24 ч. после операции, т. к. повторные дозы препарата не влияют на её эффективность [28, 29, 30, 31]. Ни ИОАБП, ни ПОАБП не могут обеспечить выполнение условия поддержания эффективной концентрации препарата в тканях к моментам разреза и закрытия операционной раны, поэтому применение этих видов АБП должно быть отставлено.

Доля наименее рациональных методов АБП (ИОАБП+ПОАБП) превышала 60% для колоректальных операций и операций на желудке, и 80% для аппендэктомии и холецистэктомии (рис. 4). Известно, что время введения первой дозы антибактериального препарата для АБП является «слабым» местом всей процедуры, частота правильного времени введения составляет около 50% [32].

Антибактериальная терапия и длительность периоперационного назначения антибиотиков

Анализ полученных данных показал, что частота проведения АБТ являлась чрезмерно высокой. Причина преимущественного проведения послеоперационной антибактериальной терапии (ПОАБТ) при абдоминальных хирургических вмешательствах (рис. 6), не может значительно отличаться от мирового опыта и объясняется несколькими причинами [11]. Во-первых, недостаточной осведомлённостью практических хирургов о существующей разнице между профилактическим и терапевтическим назначением антибиотиков и как следствие – курсовое «псевдопрофилактическое»

назначение антибиотиков в послеоперационном периоде с целью предупреждения развития ИОХВ. Во-вторых – плохой информированностью в том, что антибиотики не препятствуют развитию ИОХВ при проведении АБТ в послеоперационном периоде [33, 34, 35].

Учитывая ретроспективный характер исследования и отсутствие единых подходов к определению наличия хирургической инфекции, не представлялось возможным определить обоснованность ПОАБТ при экстренных оперативных вмешательствах. Однако, высокая частота проведения ПОАБТ после плановых операций при отсутствии документированной ИОХВ свидетельствует о рутинном масштабном и нерациональном использовании антибактериальных препаратов при отсутствии показаний (табл. 2).

Длительность ПОАБТ при всех видах оперативных вмешательств в среднем составляла $7,7 \pm 5,6$ дней, показано, что стоимость необоснованной АБТ только ампициллином и гентамицином составляет для типичного хирургического отделения от 215 до 311 тысяч рублей в год и ведёт к значительному росту общих затрат на лечение [15].

Заключение

При проведении АБП мало руководствоваться аксиомой необходимости данного мероприятия, только строгое соблюдение определенных правил, выступающих в роли показателей качества, позволяет добиться цели, т. е. снижения частоты ИОХВ, риска возникновения антибактериальной резистентности и затрат на послеоперационную АБТ [7, 21, 26, 36]. Как показывает опыт, для гарантированного выполнения принципов использования антибиотиков с профилактической целью недостаточно ограничиться образовательными и разъяснительными мероприятиями для врачей хирургов и анестезиологов [37]. Лишь подведение административной базы в каждом хирургическом стационаре и введение в повседневную практику работы операционной и анестезиологической бригады специальных «протоколов или форм учета АБП» обеспечит оптимальное её исполнение [26]. Ответственность за проведение АБП должна быть возложена на врача – анестезиолога, который после согласования вопроса необходимости профилактики, уточнения выбора антибактериального препарата и режима его применения с лечащим врачом – хирургом, должен заполнить «протокол» или сделать отметку в анестезиологической карте с последующим указанием сестре провести АБП во время вводного наркоза [10]. Только с введением в рутинную практику хирургического стационара протоколов АБП с указанием оперативных вмешательств и антибиотиков, рекомендуемых в каждом конкретном случае, соответствие назначений локальным рекомендациям может возрасти с 28% до 87,8% [37, 32, 38].

Проведенное нами исследование показывает, что в хирургических отделениях стационаров Смоленской области качество антибактериальной профилактики инфекций области хирургического вмешательства нуждается в изменении:

1. Частота проведения антибиотикопрофилактики при условно-чистых и контаминированных операциях (от 9,8% при аппендэктомии до 32,7% при колоректальных операциях) является низкой.
2. Только 11% случаев выбора препарата для антибактериальной профилактики можно признать обоснованными.
3. Сохраняется приоритет проведения антибиотикопрофилактики во время и после операции, что является менее рациональным чем введение антибактериального препарата до оперативного вмешательства.

4. Более 90% пациентов хирургических отделений, перенесших аппендэктомию, холецистэктомию, колоректальную операцию и операцию на желудке, получают антибактериальную терапию без учета на то показаний.

Из этого следует, что принципы рационального использования антибактериальных препаратов с профилактической целью, изложенные в «Практическом руководстве» не получили должного внедрения на местах. В связи с этим можно предложить следующее:

1. Провести комплекс образовательных и разъяснительных мероприятий для врачей-хирургов и анестезиологов.

2. Разработать и внедрить в рутинную практику работы хирургических отделений протоколы проведения антибактериальной профилактики с указанием хирургических операций и препаратов выбора для её проведения.

3. Штатному клиническому фармакологу проводить систематический анализ периоперационного применения антибиотиков в хирургических отделениях для оценки качества проведения антибактериальной профилактики и снижения частоты необоснованной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

4. Регламентировать процедуру проведения антибактериальной профилактики на уровне управления здравоохранением и на местах.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of Surgical Site Infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 247-78.
2. Woods R. K., Dellinger E. P. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Physician*. 1998; 57:2731-40.
3. Bruke J. P. Infection control — a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; 348:651-6.
4. Kirkland K. B., Briggs J. P., Trivette S. L., Wilkinson W. E., Sexton D. J. The impact of surgical-site infection in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:725-30.
5. Haley R. W., Schaberg D. R., Crossley K. B., Von Allmen S. D., McGowan J. E. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. *Am J Med* 1981; 70:51-8.
6. Решение коллегии МЗ РФ от 26. 11. 2002 г. №16. «О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекционными болезнями и мерах по их предупреждению». Дезинфекционное дело 2003; 1:65.
7. Политика применения антибиотиков в хирургии 2003. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 5:302-17.
8. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М. : Боргес; 2002. p. 395-404.
9. Gorbach S. L., Condon R. E., Conte J. E. Jr., Kaiser A. B., Ledger W. J., Nichols R. L. Evaluation of new anti-infective drugs for surgical prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl. 1):S313-38.
10. Gyssens I. C. Preventing postoperative infections: current treatment recommendations. *Drugs* 1999; 57:175-85.
11. Gorecki P., Schein M., Rucinski J. C., Wise L. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. *World J Surg* 1999; 23:429-32.
12. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М. : Полимар; 2000. p. 147-149.
13. Santos K. R., Bravo Neto G. P., Fonseca L. S., Gontijo Flho P. P. Incidence surveillance of wound infection in hernia surgery during hospitalization and after discharge in a university hospital. *J Hosp Infect* 1997; 36:229-33.
14. Santos K. R., Fonseca L. S., Bravo Neto G. P., Gontijo Flho P. P. Surgical site infection: rates, etiology and resistance patterns to antimicrobials among strains isolated at Rio de Janeiro University Hospital. *Infection* 1997; 25:217-20.
15. Беденков А. В. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии. [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Смоленск, 2003. 22 с.
16. Burke J. P. Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an update from LDS Hospital, Salt Lake City. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl. 2):S78-83.
17. Taylor E. W., Duffy K., Lee K., Hill R., Noone A., Macintyre I. e. a. Sugical site infection after groin hernia repair. *Br J Surg* 2004; 91:105-11.
18. Cruse P. J., Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980; 60:27-40.
19. Страчунский Л. С., Беденков А. В., Базаров А. С., Власова Н. В. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования. *KMAX* 2003; 5 (Suppl. 1): 12.
20. Sanchez-Manuel F. J., Seco-Gil J. L. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD003769.
21. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:1839-88.
22. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline SIGN. Available on ULR: <http://www.sign.ac.uk>
23. Taylor E. W. Abdominal and other surgical infections. In: Finch R. G., Greenwood D., Norrby S. R., Whitley R. J. editors. *Antibiotic and chemotherapy*. 8th ed. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 528-531.
24. Meijer W. S., Schmits P. I., Jeekel J. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg* 1990; 77:243-4.
25. Classen D. C., Evans R. S., Pestotnik S. L., Horn S. D., Menlove R. L., Burke J. P. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326:337-9.
26. Dellinger E. P., Gross P. A., Barrett T. L., Krause P. J., Martone W. J., McGowan J. E. e. a. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures *Clin Infect Dis* 1994; 18: 422-7.
27. Zelenitsky S. A., Ariano R. E., Harding G. K. M., Silverman R. E. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3026-30.
28. Juul P., Klaaborg K. E., Kronborg O. Single or multiple doses of metronidazole and ampicillin in elective colorectal surgery. A randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:526-8
29. Bates T., Roberts J. V., Smith K., German K. A. A randomized trial of one versus three doses of augmentin as wound prophylaxis in at-risk abdominal surgery. *Postgrad Med J* 1992; 68:811-6.
30. Meijer W. S., Schmitz P. I. Prophylactic use of cefuroxime in biliary tract surgery: randomized controlled trial of single versus multiple dose in high-risk patients. *Galant Trial Study Group. Br J Surg* 1993; 80:917-21.
31. Harbarth S., Samore M. H., Lichtenberg D., Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101:2916-21.
32. Lallemand S., Albin C., Huc B., Picard A., Roux C., Tuefferd N., Talon D. Evaluation of practices in surgical antimicrobial prophylaxis in the Franche-Comte before and after implementation of an information program. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21:634-42.

33. *Jimenez J. C., Wilson S. E.* Prophylaxis of infection for elective colorectal surgery. *Surg Infect* 2003; 4:273-80.
34. *Kirton O. C., O'Neill P. A., Kestner M., Tortella B. J.* Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury: a prospective randomized, double-blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days. *J Trauma* 2000; 49:822-32.
35. *Bozorgzadeh A., Pizzi W. F., Barie P. S., Khaneja S. C., LaMaute H. R., Mandava N., Richards N., Noorollah H.* The duration of antibiotic administration in penetrating abdominal trauma. *Am J Surg* 1999; 177:125-31.
36. *Розенсон О. Л.* Фармакоэкономическая оптимизация применения антибиотиков в хирургии. [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Смоленск, 2000. 22 с.
37. *Pons-Busom M., Aguas-Compaired M., Delas J., Eguileor-Partearroyo B.* Compliance with local guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:308-12.
38. *Van Kasteren M. E. E., Kullberg B. J., Boer A. S., Mintjes-de Groot J., Gyssens I. C.* Adherence to hospital guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: a multicentre audit in Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1389-96.

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГРУДНОЙ СТЕНКИ

Г. А. ВИШНЕВСКАЯ, В. В. ГОЛОВТЕЕВ, А. А. ВИШНЕВСКИЙ

ГУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского РАМН

(директор – академик РАМН В. Д. Федоров),

отделение торакальной хирургии

(заведующий отделением – профессор А. А. Вишневский) г. Москва.

ГУ Российский Научный центр хирургии РАМН

(директор – академик РАМН Б. А. Константинов),

клиника реконструктивной хирургии и микрохирургии

(руководитель – академик РАМН Н. О. Миланов) г. Москва

ДИАГНОСТИКА

Проблема диагностики инфекционных заболеваний грудной стенки стоит очень остро. Инфекция мягких тканей, перихондрит, остеомиелит от дифференциального диагноза этих заболеваний зависит объем оперативного вмешательства. Длительность инфекционного процесса у больных может превышать несколько лет. Разные авторы приводят разные сроки наблюдения: Горелов И. Ф. [14] от 2 месяцев до 3 лет, Измаилов Г. А. [18] от 1 года до 7 лет, Сафроний С. В. [35] от 1 месяца до 4 лет, Вишневский А. А. [8] от 1 месяца до 7 лет. Определяющим фактором выбора объема оперативного вмешательства и тактики лечения является топика и масштабы, поражения процессом.

В зависимости от формы заболевания инфекция тканей грудной стенки представлена в одних случаях яркой, а в других очень скудной симптоматикой. Клинически это нагноение раны, расхождение ее краев, появление свищевых отверстий по ходу послеоперационного рубца, боли, персистирующая лихорадка [16, 28, 72, 82], лейкоцитоз. Однако по внешним проявлениям нельзя судить об активности процесса, и объеме поражения. Для их оценки необходимо проведение специальных методов обследования.

Традиционным и наиболее доступным методом является рентген диагностика, хотя традиционное рентгенологическое исследование не может дать ответ на все поставленные вопросы из-за особенностей формы и расположения грудины. В прямой проекции при рентгеноскопии тень грудины перекрывается интенсивной тенью средостения

и позвоночника. [31, 36, 42, 79], однако существуют специальные приемы позволяющие добиться успешных результатов [29, 36, 51].

Для диагностики дегенеративно – воспалительных и воспалительных процессов разработаны специальные условия проведения исследования. Во время исследования грудины, при подозрении на перелом, используется рентгенография во 2-й косой проекции с целью уменьшения интенсивности накладывающихся теней ребер и легочного рисунка. Одновременно сокращают фокусное расстояние [38]. Для полного удаления затемняющего эффекта легочных полей используется прием продолженного дыхания в разных модификациях, все это позволяет получить реальную картину воспалительного процесса [33]. При исследовании грудина-ключичных соединений так же используется рентгенография в косых проекциях. В прямой проекции можно производить снимки с использованием наклона луча краниально на 35 [34] или 20 градусов [40].

Томография, являясь современным методом, дает возможность рассматривать грудину послойно, следовательно, получить более точную информацию о локализации и объеме процесса. Так если на рентгенограмме очаг менее 1 см. не всегда определяются, то на томограмме удастся выявить очаги размером менее 5мм., а при томографии в боковой проекции 2, 5-3 мм. [1]. Томография в прямой проекции, так как и рентгенография малоэффективна, ввиду того, что тень средостения и позвоночника накладываются на грудину и затрудняют ее исследование.

Новый метод томографии с поперечным направлением размазывания предпочтителен, поскольку при таком направлении движения тень позвоночника, смещаясь парасагитально, не мешает хорошему изображению грудины [33]. Недостатком этого метода является необходимость укладки больного на грудь, что сложно из-за выраженной болезненности [34].

У томографии с продольным размазыванием имеются такие же недостатки, как и у рентгенографии в косой проекции, но важным преимуществом является полное удаление теней задних отрезков ребер и элементов легочного рисунка. [33].

Фистулография имеет огромное значение во время предоперационной диагностики свищевых форм остеомиелита, т. к. судить о масштабе распространения гнойно-некротического процесса, довольно сложно. [30, 34, 37].

Компьютерная томография может проводиться одновременно с исследованием органов грудной клетки или отдельно, что более предпочтительно. Компьютерная томография легко переносится больными и является высокоинформативной методикой в диагностике остеомиелита грудины и ребер, кроме того, она позволяет увидеть процессы, протекающие в реберных хрящах и мягких тканях [33].

Компьютерная томография показала высокую информативность при исследовании больных с послеоперационным остеомиелитом грудины [9, 35, 50, 86]. Эти авторы отмечают необходимость проведения компьютерной томографии не только до операции, но и после с целью контроля состояния костной части раны, правильности и плотности прилегания пластинок грудины, наличия гематом. Так как остеомиелит заболевания склонное к рецидивированию компьютерная томография может применяться для контроля и на отдаленных сроках, и для контроля за зоной дефекта грудной стенки [58].

Browdie D. A. с соавторами [50] считают, что одной компьютерной томографии для постановки диагноза недостаточно, и ее необходимо дополнять радионуклеидным исследованием для уменьшения количества расхождений диагнозов. Другие авторы для оценки изменений в грудной клетке предлагают сочетать К. Т. со спиральной томографией и пространственной реконструкцией изображения [44, 59].

Как пример новейших технологий в медицине можно привести спиральную компьютерную диагностику в сочетании с болюсным контрастным усилением (КУ) и последующей трехмерной реконструкцией. Ценность этого метода в том, что при восстановлении картины заболевания пациента на мониторе врач может произвести виртуальную операцию, просмотрев все анатомические особенности патологических процессов у данного больного, а не как при обучающей программе со стандартно заданными параметрами. Совпадения виртуальной операции с обычной хирургической составляет 88% [41, 91].

Радионуклеидное исследование показало высокую эффективность этого метода при вовлечении в инфекционный процесс костной ткани, в силу тропности радио индикатора, оно позволяет выявить локальные изменения на уровне нарушения костного метаболизма [5, 55], установить активность воспалительного процесса в тканях, а также определить эффект лечения [53, 66, 73, 81].

Обычно сканирование проводится с Tc-99m, но необходимо отметить, что примерно в 3/1 (36%) случаев в грудной клетке имеется так называемое горячее пятно Льюиса, (гребень над фиброзно-хрящевым соединением рукоятки и тела грудины) в котором замечено интенсивное накопление Tc-99m, что является анатомическим вариантом нормы, поэтому есть мнение о более предпочтительном применении Ga-67, он, накапливается в очагах воспаления, внедряясь в цирку-

лирующие лейкоциты и накапливается в зоне лейкоцитарной инфильтрации [6, 90], однако накопление галлия в грудной клетке после стернотомии так же может дать ложноположительный результат о наличии процесса [34]. Наиболее точные результаты дает сканирование с помощью меченых иридием-111 лейкоцитов [66]. Имеются сообщения о применении иридия и галлия для 3-х мерного сканирования и постановки диагноза, а также контроля лечения остеомиелита длительным курсом антибиотиков у пациентов с инфицированием костной части скелета грудной клетки находящихся на гемодиализе [53].

С помощью ультразвукового метода исследования можно определить локализацию и форму патологического очага в грудной стенке, объективизировать характер изменений в костных структурах [35, 39]. Показано, что ультразвуковая методика исследования обладает высокой разрешающей способностью регистрации изменений плотности костной ткани, однако неопределенны особенности распространения ультразвуковых колебаний при неопухолевых заболеваниях костей особенно при остеомиелите грудины [38].

Термография основана на том, что теплоотдача с поверхностей организма зависит от состояния циркуляции крови и метаболических процессов в подлежащих тканях, при наличии воспаления костной ткани температура поднимается на 2–4 градуса [2]. Такое повышение температуры, обусловлено, интенсивностью процесса, его глубиной и распространенностью воспалительного очага, так при вяло текущем воспалительном процессе имеется лишь локальное, ограниченное повышение уровня инфракрасной радиации в зоне очага в сочетании с заметным снижением яркости окружающих участков [25].

Большое значение при определении тактики лечения имеет диагностика бактериальной флоры, т. к. у большинства пациентов с данной патологией в ране встречается госпитальная флора, устойчивая к действию многих антибиотиков.

В качестве микробного агента наиболее часто выступает золотистый стафилококк, синегнойная и кишечная палочка [16, 20, 21, 89], так же эпидермальный стафилококк часто является причиной развившегося воспаления [35], очень часто встречается не один, а сообщество микроорганизмов. При остеомиелите грибы рода *Candida* оказывались наиболее частой находкой среди грибковой флоры [70, 80], грибы рода *Aspergillus fumigatus* дают высокий риск развития сепсиса, инфекция, развившаяся на фоне анаэробной флоры имеет особенно тяжелое течение и сопровождается выраженными признаками интоксикации [35, 48, 67, 88].

Лечение

Основной метод лечения воспалительных заболеваний грудной стенки — оперативный, [8, 14, 18, 23, 30, 35, 49], одной из главных особенностей операции является удаление зоны воспаления в виде блока, в пределах здоровых тканей, так как высокая инфицированность раны не позволяет произвести более экономную резекцию. Все попытки обработки раны местно, сохранение даже небольших костных мостиков приводит к развитию рецидива. Так Кутин А. А. [23] придерживаются следующих объемов резекции: при хондрите ребра полностью удаляли хрящ, и ткани реберно-грудного сочленения вместе с фрагментом костной части ребра. Если дистальная часть хряща не была поражена, резецировали 2–3 см костной части; если дистальная треть хряща была воспалена и некротизирована, резецировали не менее 5 см костной части. Таким же образом выполняли экстирпацию реберного хряща. При остеомиелите ребро резецировали в пределах не менее 2–3 см от границы воспаленной надкостницы.

Есть публикации, где описывается более экономная резекция, [14] но все авторы единогласны в том, что резекция производится в пределах здоровых тканей.

Острый послеоперационный остеомиелит, как правило, сочетается с острым медиастинитом, его лечение осуществляется при помощи 2-х методов: открытого метода ведения послеоперационной раны, и закрытого метода ведения. При открытом методе ведения раны обеспечивается высокоэффективное дренирование раны грудины и средостения, но имеется опасность кровотечения из обнаженных сосудов, а время пребывания в стационаре такого больного может достигать до 1, 5 лет, а осложнения со стороны нарушения функции внешнего дыхания дают летальность до 25% [35]. Более простым и экономически выгодным представляется закрытый метод лечения глубоких инфекций грудины описанный Scuthebord I. et Neale C. C. в 1963 году методика прошла некоторые виды модификации, но идея осталась прежней. Два дренажа вводят за грудину из-под мечевидного отростка, один короткий, второй более длинный подсоединяют к активной аспирации, а 2-4 микро катетера устанавливают в различных местах за грудиной и в полости перикарда и подсоединяют к системе постоянного капельного орошения. Преимущества метода пребывания пациента в стационаре 30–36 суток, первичное ушивание грудины и восстановление ее стабильности, недостаток возможность возникновения многокамерного переднего медиастинита [35].

В независимости от применяемого метода в предоперационной подготовке с целью визуализации свищевых ходов перед операцией используется прокрашивание их метиленовой синью [10, 14, 30].

Интраоперационно применяются различные способы обработки раны, такие как промывание антисептическими растворами с учетом чувствительности микрофлоры, покрытие раневой поверхности антибиотиком в виде порошка, [14, 15, 43] аспирационно-промывное дренирование, обработка ультразвуком, неодимовым АИГ-лазером «Радуга-1», СО2 лазером [16, 69], аппаратом типа «Плазон» [32]. В. К. Гостищев в 1988 [15] предложил для профилактики гнойных осложнений у таких больных использовать антибиотики, включенные в состав шовных материалов, ими использовались биополимеры типа «коллоскас» и «колло-сит» с состав которых были введены линкомицин, фурацилин и борная кислота.

Для восстановления целостности грудины методика окологрудинного переплетения была описана более 20 лет назад. С того времени она успешно применена на тысячах пациентов.

В ходе процедуры называемой переплетение (обвивание) производится непрерывное прошивание проволоочной струной линии шва, параллельно с двух сторон грудины. Каждый шов начинается от уровня нижележащего и продолжается параллельно спереди и сзади реберных хрящей до нижнего уровня следующего грудинореберного сочленения. При этом необходимо избегать травмы внутренней грудной артерии.

Особая проблема возникает, когда разрез выполнен не по центру, и тонкая костная пластинка или реберные хрящи с одной стороны ломаются. В таких случаях на соответствующей стороне направляется начальная часть переплетающегося шва краниально не вокруг, а через реберные хрящи, а затем делается переплетение в каудальном направлении, на противоположной стороне выполняется то же самое. [85].

В послеоперационном периоде при замедленном заживлении ран представляет интерес использование препаратов на основе биополимера коллагена, которые уменьшают вос-

палительные изменения, время заживления, активизируют репаративные процессы [42]. Препараты коллагена выпускаются в сочетании с современными антимикробными препаратами в частности с пролонгированной формой гентамицина (Гентацикол), в каждой фазе раневого процесса коллагеновая губка обладает определенным действием: в 1-ой фазе раневого процесса способствует купированию инфекции, во 2-ой активизирует пролиферацию клеток грануляционной ткани, усиливает коллагеногенез, предупреждает реинфицирование раны, кроме того, при помощи таких форм фармакологических препаратов становится возможным поддержание высоких доз антибиотиков в ране. [4].

Существуют и консервативные и методы лечения больных остеомиелитом грудины и ребер, но, как правило, это малоэффективные методики [23].

При такой серьезной патологии, как инфицированная рана грудной стенки с хондритом или остеомиелитом, необходима адекватная резекция с пластикой образовавшегося дефекта, [6, 7, 8, 13, 18, 19, 22, 61, 68, 80]

В 1988 году A. Sefer, a L. Young в 1989 сформулировали принципы реконструкции лучевых повреждений грудной клетки, которые можно применить не только к лучевым, но и к другим видам травм.

- Применение хорошо васкуляризированных тканей.
- Отсутствие натяжения лоскута и кожных краев раны.
- Широкое агрессивное удаление всех инфицированных тканей.
- Активная хирургическая тактика в ранние сроки до развития гнойно-некротических процессов.

Многие авторы считают, что вопрос о необходимости восстановления костной части скелета после резекции спорен, и для каждого пациента оценивается индивидуально, базируясь на месте и объеме поражения, поскольку грудная стенка и лежащие впереди ткани при воспалении фиброзно изменяются и в будущем дают стабильность грудной клетке [76].

Проленовые и марлексовые сетки отдельно или в сочетании с метаметилметакрилатом обеспечивают надежную стабилизацию грудной стенки после ее резекции. Однако их применение необходимо избегать в случаях сочетания инфекции в ране и остеорадионекроза. Использование этих материалов связано с высоким процентом инфицирования протеза. Вместе с тем существует другое мнение [92] — для пластики после лучевой травмы использование сетчатых имплантатов является принципиальным. Некоторые авторы предлагают применять протезы искусственных грудины и ребер из метилметакрилата [46, 52], третьи выступают за возможность сочетания сетчатых трансплантатов с протезами грудины и ребер [75, 76]. Как пример сочетания нескольких видов материалов для пластики грудной стенки, может служить использование при закрытии плевральных полостей и переднего средостения сальника на ножке, восстановление грудины с помощью никель титанового протеза, закрытие металлического протеза и дефекта мягких тканей широчайшей мышцей спины с островком кожи. Такой вид пластики с одновременным использованием ауто и гетерогенного материала получил название сэндвича [63, 68].

Однако большинство [26, 27, 47, 49, 57] авторов предпочитают использовать мышечные или кожно-мышечные лоскуты, дающие удовлетворительную стабилизацию при пластике полнослойных дефектов.

При пластике в условиях инфицированных тканей в зависимости от места расположения дефектов описано использование следующих лоскутов:

Широчайшая мышца спины. Наиболее часто используется при пластике передних и латерально расположенных

дефектов, которые располагаются по ходу торакодорсального сосудисто-нервного пучка. Надежные кожно-мышечные коллатерали обеспечивают сохранность кожи на мышце. Это самый большой мышечный лоскут грудной клетки (25×35 см) с кожным лоскутом 30×40 см. имеет большую надежную ножку и дугу поворота. [26, 35, 81, 87].

Большая грудная мышца. Вторая по размерам (15×23 см) с областью возможного забора 20×28 см место расположение лоскута грудина, ключица и первые семь ребер. Лоскут отличается высокой степенью надежности [26, 47, 65].

Прямая мышца живота: По частоте применения этот лоскут стоит на третьем месте. Он подходит для устранения дефектов в области передней нижней части грудной клетки. Прямая мышца живота небольшая мышца (площадь покрытия 6×25 см), с кожным лоскутом может быть взято 14×21 см имеет длинную сосудистую ножку и кожный лоскут. Количество проблем со стороны донорской зоны увеличивается у диабетиков и тучных пациентов, в результате забора лоскута могут возникать грыжи и инфекционные осложнения. Лоскут характеризуется относительной надежностью, но возможна его атрофия из-за нарушения иннервации [54, 56, 79, 82].

Передняя зубчатая мышца редко используется для восстановления наружной поверхности грудной клетки, в связи с ее малыми размерами. Чаше используется как внутри торакальный лоскут, а так же может использоваться в комбинации с широчайшей мышцей спины или большой грудной мышцей, чтобы улучшить их кровоснабжение, или увеличить размер. По своему кровоснабжению лоскут надежный, однако, его малые размеры не позволяют часто его применять [82].

Наружная косая — лоскут используется нечасто. Он может применяться для пластики дефектов в области верхней части живота и нижней части грудной стенки под инфраомарной складкой.

Трапецевидная мышца используется редко. В основном при дефектах верхней апертуры грудной клетки и шеи. Имеет небольшой размер (34×18 см.), размер кожного лоскута, который можно взять с нее 20×8 см. мышца покрывает затылочную кость, семь шейных позвонков, и остистые отростки грудных позвонков.

В настоящий момент большой сальник является самым спорным лоскутом. Некоторые авторы пишут о его удачном использовании и отводят ему ведущую роль при пластике инфицированных ран на грудной стенке [24, 45, 71], некоторые пытаются сделать метод более щадящим за счет использования лапароскопической подготовки [83] другие авторы считают, что сальник следует применять только для устранения частичных (не полнослойных) дефектов и спасения неудачно перемещенных кожных лоскутов. Есть мнение, что выполнение пластики с использованием большого сальника становится невозможным, если пациент перенес хирургические вмешательства на органах брюшной полости [3, 35].

Описаны и комбинации из нескольких лоскутов, например — широчайшая мышца спины и большая грудная мышца, или грудная с передней зубчатой, или грудная с прямой мышцей живота. Пластика свободным ягодичным лоскутом применяется редко, в тех случаях, когда пластика основными лоскутами не удалась [82]. Часто можно встретить описание использования мышечной пластики в сочетании с кожной, или использование только кожной пластики в области не полнослойных дефектов. Эффективность такого метода связывают с возникающим фиброзом в донорской области, который делает каркастность грудной стенки удовлетворительной [12, 74].

Одновременное использование ауто- и гетерогенного материала открывает новые возможности при пластике дефектов большого размера. После химиолучевого лечения в условиях переоблученных тканей, когда невозможно использовать кожно-мышечные лоскуты, применение свободных кожно-мышечных трансплантатов в сочетании с гетерогенными трансплантатами позволяет закрыть дефекты, восстановить каркастность грудной клетки, повысить качество жизни пациента [11, 62, 77].

Консервированные ткани человека или животных использовались до появления синтетических материалов, применение последних оказалось более успешным. Так, не смотря на то, что консервированные ткани обеспечивать значительную стабильность грудной стенки вначале, со временем становятся дряблыми вследствие растяжения по периферии, что характерно для белок содержащих структур. Организм пациента реагирует на это как на любые чужеродные материалы развитием интенсивного фиброза. Эти факты плюс относительно более низкая сопротивляемость инфекции привели к уменьшению применения биологических материалов [84].

Увеличение использования синтетических материалов для стабилизации грудной стенки возникло за счет их разнообразия, пригодности к применению, биологической инертности, легкости обработки [75, 76].

Твердые материалы популярны при восстановлении грудной стенки, но и они имеют некоторые недостатки, которые ограничивают их применение. Так как грудная стенка является динамической структурой, имеющая постоянную двигательную активность (дыхание) твердые материалы имеют тенденцию сдвигаться и ломаться. Смещенные материалы через некоторое время приводят к возникновению эрозий на коже. Инфекция капсулы окружающий «протез» требует хирургического вмешательства с полным его удалением. Если протез разрушает внутренние структуры (типа легкого) и крупные сосуды, могут возникнуть серьезные, а иногда и смертельные кровотечения [84].

Большинство синтетических материалов используемых для восстановления грудной стенки, представляют собой сетку или лист. Многие из них с различной степенью успеха используются как стабилизирующие мембраны при восстановлении грудной стенки. Каждый имеет свои недостатки, например ячеистый марлекс может вытягиваться по перпендикулярной оси. Пролонная сетка — твердая по всем осям. Гор-Текс является очень мягким и пластичным материалом не пропускает воздух и воду очень тяжело выкраивать и подшивать. Хотя каждый из этих материалов инертен, при попадании в грудную стенку вызывает активную фиброзную реакцию. Даже полипропилен, который рекламировался, как достаточно инертный материал в одной из моделей вызвал интенсивную фиброзную реакцию [60].

Множество материалов может быть произведено с различной степенью твердости. Были описаны как успешные материалы акрил, силикон, силикагель и метаметилметакрилат [58, 75, 76]. Они могут использоваться как по отдельности, так и в композиции с другими материалами для восстановления грудной стенки. В текущей практике протезы, для восстановления грудной стенки и ее частичной реконструкции используются в единичных случаях, когда использование кожно-мышечного лоскута было неудачным или использование лоскута строго ограничено. Такие операции делают при выполнении восстановительных операций, когда необходимо восстановить сложные дефекты с округлыми контурами; при изготовлении таких протезов применяются компьютерные технологии с тем что бы учесть все биологические требования, динамические параметры грудной стен-

ки, что, однако сложно гарантировать. Хорошие долгосрочные результаты были получены у тщательно отобранных пациентов, и методики их лечения имеют очень специфические особенности.

МакГормак с коллегами [76] имели особенно успешные результаты при соединении прямо в операционной марлекса и метилметакрилат мономера. (Метод сэндвича) Протез изготавливался с учетом размета и формы дефекта, сначала пациенту закрывали дефект марлексом, а потом сверху укладывали метилметакрилат так чтобы он соответствовал размеру дефекта, а затем по еще мягкому (не успевшему застыть) метаметилметакрилату, снова клали слой ячеистого марлекса. В результате протез имел четко выполненную центральную часть из полиметилметакрилата, которая располагалась между двух слоев марлекса. 5-ти сантиметровую полосу марлекса вокруг протеза подшивали как кольцо к грудной стенке для закрепления протеза. Протез имеет ряд преимуществ: абсолютно твердый центр, соответствующий изгибу грудной стенки вокруг, которого расположено гибкое кольцо. Одним из существенных моментов во время его создания: реакция, ведущая к укреплению структуры протеза, протекает с выделением высокой температуры до 140 по Фаренгейту, следовательно, форма протеза формируется или по бутылке, или по бедру пациента, которое можно защитить от ожога при помощи полотенца. Однако на месте протез удовлетворяет всем требованиям в динамической окружающей среде [75, 76].

Описаны единичные случаи, когда одновременно с пластикой дефекта грудной стенки проводилась пластика молочной железы. В таких случаях силиконовый протез добавлялся к протезу грудной стенки, состоящему из твердого силиката и создающему контур грудной клетки. Сложная модель протеза изготавливается в фабричных условиях, где стерилизуется и доставляется хирургу для установки. Специальные порты подшиваются к костным частям грудной стенки, и протез не мигрирует [64].

По вопросам пластики грудной стенки в условиях инфицированной раны написано много работ, данные литературы свидетельствуют о важности этиологии, диагностики, для выбора объема хирургического вмешательства и трансплантата, но, как правило, эти работы поднимают часть проблемы.

В отечественной литературе почти нет работ по использованию гетерогенных материалов, нет публикаций, которые бы объединяли, все эти проблемы вместе.

Необходимость получения ответов на многие вопросы, в условиях увеличения количества таких больных стала основной целью настоящей работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акберов Р. Ф. Значение томографического метода исследования при выявлении деструктивного процесса в грудине. // Актуальные вопросы рентгенодиагностики и лучевой терапии. — 1972. — С. 21-24
2. Акжигатов Г. Н. Остеомиелит. М., — Медицина. — 1986. — С. 208.
3. Алиев Т. Р. Клинико-анатомическое обоснование использования большого сальника в лечении гнойных осложнений после операций на грудной стенке, органах средостения и легких: // Дис. . . канд. мед. наук : — М. — 1993. — 178 с.
4. Блатун Л. А., Светухин А. М., Митиш В. А., Вишневский А. А. Профилактика госпитальной инфекции при реконструктивно-восстановительных операциях с помощью пролонгированной формы гентамицина на коллагеновой основе // Клинич. фармакология и терапия. — 1998. — № 2. — С. 30–33.
5. Бородулин В. Г., Завадовская В. Д. 67Ga-цитрат в диагностике остеомиелита // Мед. радиология. — 1992. — № 3–4. — С. 36.
6. Бородулин В. Г., Завадовская В. Д. Ga-67 цитрат в диагностике поражений костей и мягких тканей // Лучевая диагностика и лучевое лечение в медицине / 2-я Московская научно-практическая конференция. М., — 1991. — С. 112-114
7. Вингеровский И. С. Остеомиелит у детей. М., Медицина. — 1964. — 239 с.
8. Вишневский А. А., Оганесян А. К., Головтеев В. В. и др. Хирургическое лечение хронического остеомиелита грудины // Груд. Хирургия. — 1989. — № 6. — С. 46–51.
9. Вишневский А. А., Тодуа Ф. И., Гаганов А. Г. Роль компьютерной томографии в диагностике и лечении послеоперационного остеомиелита грудины // Реконструктивная хирургия: / Сб. ст. — Ростов н/Д, 1990. — С. 74-75
10. Вишневский А. А. // Хирургия — 1999 — Т. 40- № 9 — С. 55-57
11. Вишневский А. А., Перепечин В. И., Кармазановский Г. Г. и др. // Эхинококкоз переднего средостения и грудной стенки осложненный остеомиелитом грудины. Анналы пластической реконстр. и эстетическ. хир. №4 2000
12. Вишневский А. А., Рудаков С. С., Наумов В. Н. и др. // Сборник докладов посвященный 40-лет. торак. Хир. РНЦХ РАМН. Москва — 2003 — С. 44-58
13. Горелов Ф. И. Послеоперационный остеомиелит грудины // Сборник научных трудов. /Особенности течения, диагностики и лечение заболеваний у ветеранов ВОВ. Медико-социальная экспертиза. СПб. — 2000. — №3. — С. 73–74.
14. Горелов Ф. И., Ходько Е. И., Кузьмина Е. В., Полякова Г. А. Метод хирургического лечения больных с хроническим послеоперационным остеомиелитом грудины // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. — 2000. — № 2. — С. 48-50.
15. Гостищев В. К. Оперативная гнойная хирургия. — Москва: Медицина, 1991. — с. 415
16. Грубник В. В., Шипулин П. П., Прохода С. А., Кравченко В. М. Хирургическое лечение гнойного хондрита и остеомиелита ребер и грудины // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. — 1997. — № 4. — С. 39-43.
17. Загарли Ф. И. 1981
18. Измайлов Г. А., Терещенко В. Ю., Бархатова Е. Н. Остеомиелит грудины // Хирургия. — 1998. — № 12. — С. 42-44.
19. Каплан А. В. Гнойная травматология костей и суставов. — М. — Медицина. — 1985. — 201 с.
20. Крастин О. А. Антибактериальные и хирургические методы профилактики гнойного переднего медиастинита после операций на сердце с искусственным кровообращением // Актуальные вопросы хирургии. Тезисы докладов — Таллинн. — 1985. — С. 180-182.
21. Кузин М. И. Кайдаш А. Н. Лечение гнойного медиастинита после операций в условиях искусственного кровообращения у больных с ревматическим пороком сердца. // 1984 №3 с. 3–11
22. Кузин М. И., Костюченко Б. М. Раны и раневая инфекция. Москва. Медицина 1981г. с 628-640.
23. Кутин А. А., Амелин В. М., Браверман И. Б. Объем резекции костей при остеомиелите грудной стенки // Хирургия. — 1998. — № 8. — С. 17-19.
24. Либерманн-Мефферт Д., Уайт Х. Большой сальник. М. — 1988. — С. 216-231
25. Линник С. А., Чибисова М. А., Рак А. В. Значение эхографии в диагностике хронического остеомиелита // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. — 1988. — № 10. — С. 46-48
26. Миланов Н. О., Шилов Б. Л., Надежина Н. М., Филин С. В. Хирургическое лечение острого ятрогенного местного лучевого поражения грудной клетки крайне тяжелой степени // Анналы пласт., реконструкт. и эстет. хирургии. — 1999. — № 3, 4. — С. 102-113.

27. Миланов Н. О., Шилов Б. Л. Пластическая хирургия лучевых повреждений / Науч. центр хир. Рос. АМН. — М.: Аир-Арт, — 1996. — 78 с.
28. Монин М. И., Пудовиков С. С., Топалов К. П. Тактика хирурга при остром гнойном медиастините // Клиническая хирургия. — 1988. — № 10. — С. 9-11.
29. Мушенкова Н. Ф. К рентгенодиагностике злокачественных опухолей // Мат. научн. конф. б-цы №15. — Ташкент. — 1970. — С. 64-65.
30. Плечев В. В., Фатихов Р. Г. // Грудная хирургия. — Уфа. — 2003 — С. 107-116
31. Позмогаев А. И. Методика зонирования грудины. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1970. — №11. — С. 64-65.
32. Решетов И. В. Применение воздушно-плазменного аппарата «Плазон» при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных // Анн. пласт. реконструк. и эстетической хирургии. — 2000. — №4. — С. 30-36
33. Смирнов М. Д. Томография в диагностике остеомиелита грудины // Хирургия. — 1997. — № 7. — С. 52-54 с.
34. Смирнов М. Д. Лучевая диагностика хронического послеоперационного остеомиелита грудины: Дис. ... канд. мед. наук: — М., 1996. — 173 с.
35. Сафроний С. В. Диагностика и лечение послеоперационного остеомиелита грудины: // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: — М. — 1990. — 52 с.
36. Тараненко Г. Н. Клинико-рентгенологическая диагностика опухолей грудины. // Рентгенодиагностика заболеваний опорно-двигательной системы: Киев. — 1970. — Вып. №1. — С. 171-178
37. Углов Ф. Г., Линденбратон Д. С. Огнестрельные остеомиелиты и хондриты ребер и грудины. Ленинградский институт усовершенствования врачей. // Сборник работ ин-та за III год отечественной войны. Л. -1945. — С. 399-405
38. Усач-Корецкий Б. Л. Новая методика рентгенографии грудины // Вестн. рентгенологии и радиологии. — 1955. — №2. — С. 83-85
39. Фазылов А. А., Алматов Ш. Ш. Ультразвуковое исследование при опухолях и хронических воспалениях костей // Хирургия — 1987. — №9. — С. 122-125.
40. Федосеев В. А. Методика исследования грудино-ключичных суставов// Вестн. рентгенологии и радиологии. — 1977. — №3. — С. 88-91
41. Федоров В. Д., Кармазановский Г. Г., Цвиркун В. В. Новые возможности спиральной компьютерной томографии — виртуальная хирургия // Мед. визуал. — 2000. — № 2. — С. 15-18.
42. Финкельштейн С. И. Метод рентгенографии грудины // Вестн. Рентгенологии и радиологии. — 1975. — № 5. — С. 39-42
43. Шапошников Ю. Г. Использование комплексных препаратов на основе лечения гнойных ран в эксперименте // В сб.: Местное лечение ран. М — . 1991. — С. 242-243
44. Шапошников Ю. Г., Суханов А. А., Буравков С. В. Использование электронного анализатора изображения в трехмерной реконструкции огнестрельной раны // Новые приложения морфометрии и математическое моделирование в медико-биологических исследованиях: Тез. докл. науч. — практ. конф. — Харьков. — 1990. — 24 с.
45. Adamek S. Blaha M., Libansky P., Tvordon J. Omentoplasty of the sternum-surgical solution in a sternal defects due to sternal osteomyelitis in a female patient with mediastinal localization of parathyroid adenoma // Rozhl. Chir. 2003 Dec. 82(12);624-7.
46. Agrawal K., Sulbarao K. S., Arumugam A. An innovative method of reconstruction of large skeletal chest wall defects // Plast. Reconstr. Surg. Sep. — Vol. 102. — № 3. — P. 839-842
47. Arnold P. J. Reconstruction of the chest wall // Clinical application for muscle and musculocutaneous flap. St. Louis, Toronto, London 1982 P. 239
48. Barzaghi N., Emmi V., Marone P. Sternal osteomyelitis due Aspergillus fumigatus after cardiac surgery. // Chest. — 1994. — Vol. 105. — № 4. — P. 1275-1277
49. Bjorck V. O. Delayed sternal closure following cardiac operation // Sc. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. . — 1982. — Vol. 16. — № 3 — P. 275-277
50. Browdie D. A., Agnew R., Damle R. Diagnose of poststernotomy infection, comparison of three means of assessment / Ann. Thorac. Surg. — 1991. — Vol. 51. — №. 2. — P. 290-292
51. Clark K. C. position in radiography 7 ed London? Heinemann (An ilford textbook) 655p. -P192-195.
52. Deek R. K., Martines_Serra T. Lung herniation secondary to artery bypasses grafting. // Ann. Thorac. Surg. — 1998. — Vol. 65. — N6 — P. 1772-1775
53. Eisenberg B., Murphy G. Bone scans in sternal osteomyelitis complication hemodialysis blood access // Am. J. Physiol. Imaging. — 1991. — Vol. 6. -N1. — P. 26-28
54. Erdmann D. et al Plastic surgery coverage of osteocutaneous defects of the sternum area with the vertical and transversal rectus abdominis muscle flap. // Chirurg. — 2000. — Vol. 71. — N 9. — P. 1156-1160.
55. Ferlin G. Et al The bone scintigraphic examination with 99Tc-Tin- Pyrophosphate // J. Nucl. Med. — 1973 — Vol. 17. — P. 71-78
56. Fernando B., Mustoe T. Closure of a sternal defects with rectus abdominis muscle after sacrifice of both internal mammary arteries // Ann. Plast. Surg. — 1988. — Vol. 21. — № 5. — P. 468-471
57. Fisher J. Reconstruction of the sternum. // Clinical application for muscle and musculocutaneous flap. — St. Louis, Toronto, London. — 1982. — P. 269
58. Gayer G. Et al Reconstruction of the sternum and chest wall with metil methacrylate CT and MRI appearance. // Eur. Radiol. — 1988. — N 2. — P. 239-43
59. Givardi G. Et al Bone lesion suspected for metastasis ultrasonically guided fine needle aspiration biopsy. // J. Clin. Ultrasound. — 1994. — Vol. 22. — N. 5. — P. 225-230 Graeber G. M., Cohen DJ, Patrick Dret al Rib fracture healing in experimental flail chest. // J Trauma 25:903, 1985
60. Grossi E. A., Kloth D., Press R. A survey of major infection complications of median sternotomy: a review of 7949 consecutive operative procedures. // Ann. Thor. Gurg. — 1985 — Vol. 40. — N. 5 — P. 214-233
61. Guedon C., Gehanno P., Laishe M Interest des transposition muscularres dans le traitement des mediastinites. // Ann. Plast. Reconstr. Surg. — 1987 — Vol. 32. — N 3. — P. 267-275.
62. Hernigou P., Dupark F. Rib grafts or cements to enhance screw fixation in anterior vertebral bodies. // J. Spinal Disords. — 1996. — Vol. 9. — N 4. — P. 322-325
63. Heriot A. G., Wells F. C. An unusual case of flail chest: Surgical repair using Marlex mesh. // Thorax. — 1997. — Vol. 52. — N 5. — P. 488-489
64. Hochberg J, Ardenghy M, Graeber GM, Murrey GF: complex reconstruction of the chest wall and breast unitizing a customized silicone implant. Ann Plast. Surg 32:524, 1994)
65. Hugo N. E. Sultan M. R, Putsis M. J. Single stage management of 74 consecutive sternal wound complications with pectoralis major myocutaneous advancement flap. // Plast. Reconstruct. Surg. — 1994. — N. 7. — P. 1433-1444
66. Jacobson A. F., Gilles C. Photogenic defects in marrow-containing skeleton on indium-11 leukocyte scintigraphy // Eur. J. Nucl. Med. — 1992. — Vol. 19. — N 10. — P. 858-64.
67. Kawashima A., Kuhlman J. E., Magid D. Pulmonary aspergillus chest wall involvement in chronic granulomatous disease: CT and MRI Findings. // Skeletal- Radiol. — 1991. — Vol. 20. — N 7. — P. 487-93
68. Lanfrey E., Grolleau J. L., Chavoain J. P. "Saphenous vascular loop" technique in the treatment of lower limb defects. Report of

- five cases // Ann. Chir. Plast. Esthet. — 1998. — Vol. 43. — N 3. — P. 264-268
69. Lee J. S., Tarpley S. K., Co2 Laser sterilization in the surgical treatment of infected median sternotomy wounds. // South Med. J. — 1999. — Vol. 92. — N 4. — P. 380-4
 70. Malani P. N., McNeil S. A., Bradley S. F., Kauffman C. A.: Candida albicans sternal wound infections: a chronic and recurrent complication of median sternotomy. Clin. Infected Dis. 2002 Dec. 1;35 (11) : 1316-20
 71. Maiwald G., Miller C., Fuest H. Use of predicted greater omentum-plasty as thoraco-abdominal defects repair following extensive tumor resection. // Chirurg. — 1999. — Vol. 70. — N 5. — P. 566-70
 72. Martin R. D. The management of infected median sternotomy wounds. // Ann. Plast. Surg. — 1989. — Vol. 22. — N. 3. — P. 243-251
 73. Massie J. D., Sebles J. L., Cowles J. Bone scintigraphy and costochondrits. // J. Thorac Imaging — 1993. — Vol. 8. — N2. — P. 137-142
 74. Matheas S. J. A systematic flap selection. // Clinical application for muscle and musculocutaneous flap. — St. Louis, Toronto, London. — 1982. — P. 222-236
 75. McCormack PM, Bains MS, Beattie EJ et al: new trends in skeletal reconstruction after resection of chest wall tumors. // Ann. Thorac. Surg 31:45, 1981)
 76. McCormack PM: Use of prosthetic materials in chest-wall reconstruction: Assets and liabilities. // Surg. Clin. North Am. — 1989 -Vol. 69 — №965
 77. Meyer M. Et al Alloplastic sternal replacement in malignant sternal tumors. Case report and review of the literature. // J. Cardiovasc. Surg. — Vol. 39. — N 6. — P. 853-857
 78. Miller N., Mayer M. The superiorly based rectus abdominis flap: Predicting and enhancing its blood supply based on an anatomic and clinical study. // Plast. Reconstruct. Surg. — 1988. — Vol. 81. — N. 5 — P. 713-720
 79. Moore T. F. et al An alternative to the standard Radiographies position to the sternum. / Radiol. Technol. — 1988. — Vol. 60. — N2. — P. 133-134
 80. Myojin K., Ishii K., Kuniyama T. Candida costochondral osteomyelitis, report of a case and review of the literature. // Nippon-Kyobu-Geka-Gakkai-Zasshi. — 1997. — Vol. 45. — N 11. — P. 1862-1865
 81. Otsuka N., Fukinaga M., Sone T. Usefulness of bone imaging in diagnosis of sternocostoclavicular hyperostosis. // Clin. Nucl. Med. — 1986. — Vol. 11. — N. 9 — P. 651-652
 82. Pairolero P. S., Arnold C. L. Management of recalcitrant median sternotomy wound // J. Cardiovasc. Surg. — 1984. — Vol. 88. — №3. — P. 357-364.
 83. Puma F., Fedeli C., Ottavi P., Porcaro G., Laparoscopic omental flap for the treatment of major sternal wound infection after cardiac surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2003 Vol. 126 — № 6. — P. :1998-2002
 84. Robert B. Le, Joseph I. Miller, Jr, radionecrosis and Infection of the Chest and Sternum. // J/ Thoracic surgery — 2002 — Vol 2. — N. 2. — P. 203-206
 85. F. Robcsek Complication of midline sternotomy// Thoracic surgery — 2002 — № 51- . 1351-1392
 86. Rosenthal D. I., Johnson R. D., Oot R. F. Evaluation of postoperative osteomyelitis of the sternum using tomography and computer tomography // J. Can. Assoc. Radiol. — 1984. — Vol. 35. — N1. — P. 24-27
 87. Salmon R. J., Razaboni R., Brugera J. The Use of the latissimus dorsi musculocutaneous flap following recurrence of cancer in irradiate breast cancer / Brit. J. Plast. Surg. — 1988. — Vol. 41. — P. 41-44.
 88. Smith P. S., Gordon G. M., Merav D. A. Anaerobic mediastinitis complication median sternotomy. // Ann. J. Med. Sci. — 1985. — Vol. 290. — N 5. — P. 111-113
 89. Topalov I. Et al Supportive complication following sternotomy // Khirurgia. — 1990. — Vol. 43. — N6. — P. 4-7
 90. Tsan M. F. mechanism of Gallium —67 accumulation in inflammatory lesions. // J. Nucl. Med. 1985. -V26 — P. 88.
 91. Vogel H., Nagele B. Roentgen findings of sternum /Z Orthop. — 1985. — Vol. 123. — P. 213-217.
 92. Vogt P. M., Bush K., Peter F. M. Plastic reconstruction of irradiated Thoracic wall. // Plast. Reconstruct. Surg. — 1998. — Vol. 102. — N 7. — P. 2490-3249

НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ФАСЦИИТ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПЛАНОВОГО ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА (клиническое наблюдение)

С. А. ШЛЯПНИКОВ, В. В. ФЕДОРОВА

Центр по лечению хирургических инфекций ДКБ ОАО «РЖД» (гл. врач – Мишуков В. И.)

Кафедра хирургических инфекций ФПК СПбГМА им. Мечникова (зав. кафедрой – проф. Шляпников С. А.)

Хирургическая инфекция составляет 35–45% в структуре хирургических заболеваний. [1] На долю послеоперационных нозокомиальных инфекции мягких тканей приходится 40% всех госпитальных инфекций. Летальность при таких заболеваниях как некротический целлюлит и фасциит достигает 50 и более процентов [2, 3, 6].

Классификация инфекций мягких тканей не имеет окончательного варианта до настоящего времени. В отечественных руководствах существует разделение на гнойную,

гнилостную, анаэробную и специфическую инфекции [3, 4]. Мы в своей практической деятельности используем классификацию Ahrenholz D. H. (1991). Основным принципом построения данной классификации является уровень поражения мягкотканых образований, а не вид и форма отделяемого при инфекционном процессе [4].

В большинстве случаев имеется четкая связь между определенным микроорганизмом и уровнем инфекционного поражения тканей. Согласно классификации D. H. Ahrenholz

(1991), выделяют четыре уровня поражения мягких тканей хирургической инфекцией:

- I — поражение собственно кожи;
- II — поражение подкожной клетчатки;
- III — поражение поверхностной фасции;
- IV — поражение мышц и глубоких фасциальных структур.

Некротизирующий фасциит относится к третьему уровню поражения мягких тканей и представляет собой синергический анаэробно-аэробный быстро прогрессирующий гнойно-некротический процесс с поражением поверхностных и глубоких фасций тела [5]. Среди большого многообразия форм некротизирующего фасциита различают описанные в разное время: стрептококковый некротизирующий фасциит (стрептококковая гангрена), клостридиальный целлюлит, неклостридиальный анаэробный целлюлит, анаэробную кожную гангрену, гангрену Фурнье, синергический некротизирующий фасциит. Все эти процессы локализуются в одной анатомической структуре — фасции, имеют схожий патогенез, общие принципы лечения и прогноз.

Минимальные наружные признаки инфекции обычно не соответствуют тяжести состояния больного и тем массивным и распространенным разрушениям тканей, которые выявляются интраоперационно. Запоздалая диагностика и позднее оперативное вмешательство нередко ведут к фатальному исходу заболевания [4, 5, 6]. Особо это следует отметить у больных, перенесших обширные оперативные вмешательства, когда тяжесть прогрессирующей инфекции маскируется протекающим послеоперационным периодом. Развивающийся некроз соединительнотканых структур приводит иногда к не совсем типичным осложнениям.

Больная Ч., 57 лет, поступила в стационар 12.11.04. из городской больницы, в которой 02.11.04. больной было выполнено плановое оперативное вмешательство: экстирпация матки без придатков по поводу фибромиомы матки, быстрый рост в менопаузе. Операция (по данным переводного эпикриза) прошла без особенностей и технических трудностей, интраоперационная кровопотеря составила 300 мл. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная, симптоматическая терапия и профилактика тромбоэмболических нарушений (инъекции гепарина 2500 ЕД выполнялись в п/к клетчатку передней брюшной стенки). 07.11.04. появилась гиперемия в области п/о рубца и на передней брюшной стенке (ПБС). В последующие двое суток было отмечено прогрессирование воспалительных явлений ПБС — к гиперемии кожи присоединилась инфильтрация мягких тканей, увеличилась площадь их распространения. 08.11.04. больная была переведена в ОРИТ в связи с нарастающими явлениями интоксикации. 09.11.04. и 10.11.04. в условиях операционной была выполнена повторная ревизия п/о раны с удалением 200 мл серозно-геморрагического отделяемого и иссечением массивных некротически-измененных участков п/к жировой клетчатки, апоневроза прямых мышц живота. 11.11.04. оперирована — вторичная хирургическая обработка: послеоперационная рана расширена до передних подмышечных линий с обеих сторон, произведено иссечение некротически-измененных участков мягких тканей ПБС, рана дренирована (тампонирована), выполнена противовоспалительная блокада всех мягких тканей в зоне инфекционного воспаления. Антибактериальная терапия с 08.11.04. — цефотаксим; с 09.11.04. — в/в меронем 1,0-3 р./сут.

Из анамнеза известно, что больная имела такую сопутствующую патологию, как варикозное расширение вен н/конечностей (склеротерапия 1999 г.); аутоиммунный тиреоидит, гипотериоз; частые простудные заболевания (частое самостоятельное применение антибактериальных препаратов).

Больная была доставлена бригадой РХБ на ИВЛ с ме-

дикаментозной седацией. При поступлении: состояние больной тяжелое — АРАСНЕ II — 18; кожные покровы бледные, сухие; пастозность кистей, стоп, боковых отделов грудной клетки, живота, бедер. PS=120 уд. в мин, ритм., АД=150/100 мм рт. ст. В легких выслушивается жесткое дыхание, ослабленное в н/отделах, рассеянные сухие хрипы. Местно: на передней брюшной стенке поперечный разрез (интраоперационный доступ по Пфанненштилю), продленный до боковых отделов, верхний кожный лоскут отслоен до основания, п/о рана занимает всю н/2 передней брюшной стенки, отсутствуют (ранее иссечены) п/к жировая клетчатка, фасции, апоневроз, частично мышцы передней брюшной стенки, в ране имеются множественные очаги некроза мягких тканей и кожи по краям раны, отделяемое из раны сукровичного характера, мягкие ткани области раны с неяркой гиперемией, отеком (рис.1). В условиях операционной при анестезиологическом пособии выполнена ВХО п/о раны с иссечением нежизнеспособных участков фасции, п/к клетчатки. Больная была помещена в ОРИТ, переведена на вспомогательную ИВЛ аппаратом «Puritan Bennet — 7200». По данным Rg-графии легких была выявлена правосторонняя сливная пневмония. Через 6 часов на фоне появления и нарастания влажных хрипов, снижения SpO₂ до 80% больная была переведена на ИВЛ.

Диагноз был сформулирован следующим образом: некротический фасциит гипогастральной области передней брюшной стенки (операции: экстирпация матки без придатков по поводу фибромиомы матки от 02.11.04.; ВХО п/о раны от 09.11.04., 10.11.04., 11.11.04.); осложнение: тяжелый сепсис, респираторный дистресс-синдром.

В последующем, 14.11.04. и 15.11.04., была выполнена вторичная хирургическая обработка (ВХО) послеоперационной (п/о) раны с иссечением нежизнеспособных участков п/к жировой клетчатки, большей частью по верхнему лоскуту раны, и фасции — по нижнему краю раны (рис.2).

Дальнейшее течение послеоперационного периода осложнилось рецидивирующими эвентрациями тонкой кишки через послеоперационный дефект апоневроза и брюшины передней брюшной стенки 17.11.04., 19.11.04. и 20.11.04. (!), что соответственно требовало выполнения ряда повторных оперативных вмешательств по устранению эвентраций.

20.11.04. — Учитывая многократные повторные эвентрации и невозможность выполнения пластического закрытия дефекта передней брюшной стенки синтетическими материалами из-за имеющегося инфекционного процесса, было спланировано и выполнено оперативное вмешательство. Поэтапно после ушивания дефекта ПБС (очередного закрытия эвентрации) и выполнения этапной вторичной хирургической обработки (ВХО) послеоперационной раны, для создания каркаса и укрепления дефекта апоневроза была произведена кожная пластика послеоперационной раны по Красовитову. Данная методика оперативного вмешательства была предложена для лечения обширных травматических отслоек кожи и заключается в иссечении всей отслоившейся при травме кожи с подкожной клетчаткой, удалением подкожно-жировой клетчатки, перфорацией и реимплантацией кожного лоскута на мышечно-фасциальную рану (рис.3).

К настоящему времени в клинике выполнено уже 12 подобных операций в условиях раневой инфекции при лечении распространенных некротических целлюлитов и фасциитов конечностей. В данном случае этот вариант закрытия раневого дефекта был признан единственно возможным для протезирования соединительнотканых

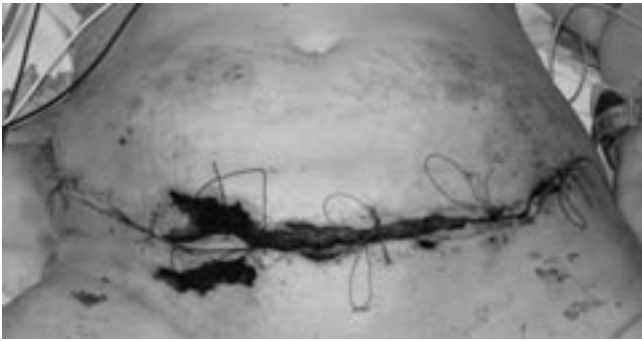


Рис. 1.

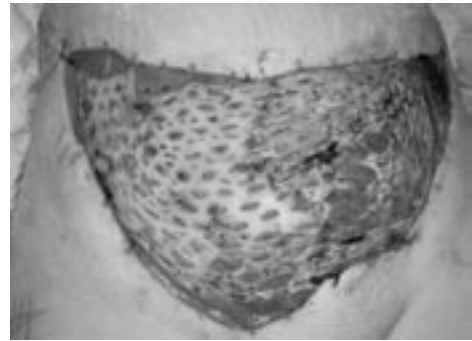


Рис. 3.



Рис. 2.



Рис. 4.

структур переднебрюшной стенки, практически полностью некротизированных и удаленных в ходе хирургических обработок с целью профилактики повторных эвентраций у больной с сохраняющимся в этой зоне инфекционным процессом.

После выполнения этого объема операции больная была переведена на пролонгированную ИВЛ на фоне постоянного введения миорелаксантов и седативной терапии с целью разгрузки передней брюшной стенки и профилактики повторных эвентраций. Произведенная через 9 дней после реимплантации перевязка (рис. 4) свидетельствовала о практически полном приживлении лоскута.

На 48 сутки больная была выписана на амбулаторное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некротический фасциит — грозное осложнение послеоперационного периода, особенно после операций с доступом через переднюю брюшную стенку. Течение некротического фасциита осложняется частыми эвентрациями невозможностью использования обычных способов закрытия дефекта брюшины и апоневроза в связи с продолжающимся инфекционным процессом. В этой ситуации использование пластики по методике Красовитова позволяет создать устойчивый каркас передней брюшной стенки, позволяющий благополучно преодолеть послеоперационный период и реабилитацию.

Конечно, мы не можем исключить развитие вентральной грыжи в отдаленном послеоперационном периоде, однако это уже будет другая проблема, не связанная с наличием инфекционного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Светухин А. М., Амирасланов Ю. А. Гнойная хирургия: современное состояние проблемы / «50 лекций по хирургии». — Под ред. Савельева В.С. — М.: Медиа Медика, 2003. — 408 с.
2. Шляпников С. А., Насер Н. Р. Хирургические инфекции мягких тканей — проблема адекватной антибиотикотерапии // Антибиотики и химиотерапия — 2003. — Т. 48, № 7. — С. 44—48.
3. Шляпников С. А. Хирургические инфекции мягких тканей — старая проблема в новом свете // Инфекции в хирургии — 2003 — Т. 1, № 1 — С. 14—21.
4. Шляпников С. А., Федорова В. В. Использование макролидов при хирургических инфекциях кожи и мягких тканей // РМЖ — 2004. — Т. 12, № 4 (204) — С. 204—207.
5. Гнойная хирургия: Атлас / С.В. Горюнов, Д.В. Ромашов, И.А. Бутышченко; Под ред. К.м.н. И.С. Абрамова. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. — 558 с., ил.
6. Nichols R.L., Sander F. Clinical Presentations of Soft-Tissue Infections and Surgical Site Infections // Clin. Inf. Dis. 2001.; 33 (Suppl 2): S. 84—93.

ЕЩЕ РАЗ К ВОПРОСУ О СЕПСИСЕ

По поводу статьи И. А. Ерюхина и С. А. Шляпникова
«Доказательная терапия сепсиса: от Барселоны до Калуги»,
журнал *Consilium medicum*,
Хирургия, приложение № 2, 2004 г., с.3–8.

ПРОФ. Б. С. БРИСКИН

Кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Статья И. А. Ерюхина и С. А. Шляпникова подводит определенный итог существующим дискуссиям о сепсисе и безусловно полезна не только для широкого круга специалистов, занимающихся этой проблемой, но и для еще более широкого круга врачей, непосредственно осуществляющих лечение пациентов.

Не оспаривая основных положений этой статьи, считаем все же необходимым высказать некоторые соображения. Безусловно, определение сепсиса как системной воспалительной реакции на инфекцию достаточно универсально [1–6], но не расшифровывает всей сущности этого состояния, отличающегося от таких проявлений ССРВ как распространенный перитонит, обширные флегмоны мягких тканей, острый панкреатит и др., но не являющихся сепсисом.

Разграничительная черта, отделяющая эти состояния от сепсиса, которая проходит на основании количественной формы таких показателей как тахикардия, тахипное, температурная реакция и изменения со стороны «белой крови», иначе говоря показателей известных балльных систем, не является достаточно достоверным критерием для отличия перечисленных выше и других подобных состояний, являющихся проявлением ССРВ, от сепсиса. По нашему мнению, для большей достоверности диагноза сепсис необходимо учитывать состояние защитных механизмов, которое условно можно объединить в понятие системы адаптации, под которым мы понимаем состояние коррелятивных связей в иммунной, эндокринной и вегетативной нервной систем и выделяем 6 типов адаптограмм, отражающих различную степень и характер нарушений системы адаптации. Мы рассматриваем систему адаптации как интегральный показатель механизмов защиты при любом виде хирургической инфекции, в том числе и сепсисе.

Не останавливаясь подробно на адаптограммах, в основе которых лежат количественные показатели их составляющих (табл. 1) поскольку они подробно изложены в наших опубликованных работах [7–12] напомним, что I и II типы адаптограмм характеризуют такое состояние адаптации, которое при адекватном хирургическом и антибактериальном лечении не трансформируются в состояние иммунодефицита. Адаптограммы III и IV типов отражают дисбаланс иммунорегуляции в сторону преобладания супрессии, что в корне меняет состояние системы защиты. Начиная с IV типа адаптограмм нейроэндокринные изменения не только поддерживают, но и усугубляют иммунную недостаточность. Адаптограмма IУ типа отражает дисбаланс иммунорегуляции, значительно повышен уровень кортизола, инсулина, значительно снижен Т3, Т4. При адаптограмме У типа к этому прибавляется блокада холинорецепторов на фоне активности адренорецепторов. При VI типе развивается блокада как холинорецепторов, так и адренорецепторов, выраженный иммунодефицит

и эндокринные нарушения. Развивающаяся депрессия иммунной системы, как правило сочетается с выраженной эндогенной интоксикацией и полиорганной недостаточностью. Таким образом, реакции систем адаптации при сепсисе могут иметь как адаптивное, т.е. защитное значение, не требующее коррекции, так и патологическое, приводящее к необратимым последствиям и требующее коррекции в виде заместительной терапии.

Полностью поддерживая понятие сепсиса, сформулированное в решении Согласительной конференции 1991 года и подтвержденное конференцией в Калуге (2004 г.) считаем возможным пользоваться термином сепсис только тогда, когда имеются достоверные признаки депрессии иммунной системы и крайней степени эндотоксикоза в сочетании с полиорганной недостаточностью.

Эндотоксикоз является обязательным компонентом сепсиса. Под понятием эндотоксикоз мы понимаем состояние, объединяющее комплекс симптомов, характеризующих проявление метаболических нарушений, приводящих к расстройствам основных систем жизнеобеспечения и обусловленных поступлением в кровь токсинов, образованных вследствие системной воспалительной реакции и энтеральной недостаточности, что лежит в основе развивающейся полиорганной недостаточности. Наше понимание эндотоксикоза не расходится с известными данными [13–15] и поддерживая мнение о необходимости выделения хирургического эндотоксикоза, несмотря на определенную условность этого понятия, считаем вполне обоснованным использование доступных его критериев в виде балльной системы, для чего можно использовать такие показатели как лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), уровень молекул средней массы, уровень гликемии и альбумина и др. (табл. 2).

1-я степень тяжести ХЭТ характеризуется компенсацией адаптации организма к фактору агрессии и эндотоксикозу, действуют собственные системы детоксикации, гомеостаз и метаболизм не нарушены. Длительность этого периода 6–12 часов от начала основного заболевания.

2-я степень тяжести ХЭТ характеризуется снижением адаптации организма к фактору агрессии и эндотоксикозу — гомеостаз и метаболизм сохранены, лейкоцитарная реакция активная, однако уровень токсичности плазмы повышается практически вдвое, т.е. собственные системы детоксикации не справляются с эндотоксикозом. Длительность этого периода до 1 суток от начала заболевания.

3-я степень тяжести ХЭТ характеризуется истощением возможностей адаптации организма к фактору агрессии и эндотоксикоза. Гомеостаз и метаболизм сохранены, однако токсичность плазмы крови и лейкоцитарная реакция повышается втрое от исходных показателей, стабилизируется гипергликемия, как признак неоглюкогенеза и начала развития синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма. Этот

Таблица 1

Типы адаптограмм у больных абдоминальным сепсисом

Тип адаптограммы	T-L %	CD8+/CD4+	ИС В РТБЛ	КЗФ	IgG г%	ИЛ-1	ИЛ-2	ТЗ	Корти-зол	Инсу-лин	β-ЭНДОР-ФИН	КРФЛ	ИС инсу-лином Е-РО	ИС морфином Е-РО	ИС адреналином Е-РО	ИС карбо-хлином Е-РО
I тип	60 ± 2,7	0,2 ± 0,01	20,2 ± 1,8	1,0 ± 0,01	12,0 ± 1,8	4,9 ± 0,1	1,44 ± 0,2	4,72 ± 0,4	*612,4 ± 60,0	13,7 ± 1,2	5,12 ± 1,2	*69,6 ± 6,8	*1,82 ± 0,1	0,74 ± 0,06	0,78 ± 0,06	*1,82 ± 0,1
II тип	57,6 ± 5,8	0,19 ± 1,8	20,5 ± 2,1	0,95 ± 0,09	10,80 ± 1,0	1,8 ± 0,1	*1,38** ± 0,1	4,72 ± 0,4	577 ± 51,0	11,9 ± 1,0	*6,15 ± 0,5	*82 ± 8,0	*1,56** ± 0,1	*0,62 ± 0,05	0,75 ± 0,06	1,47** ± 1,1
III тип	*45,0** ± 4,1	*0,42** ± 0,03	*15,8** ± 1,3	*0,75** ± 0,06	*8,4** ± 0,7	*1,39** ± 0,1	*1,19 ± 0,1	3,82 ± 0,23	*978** ± 82	*20,96** ± 1,8	*11,9** ± 0,9	*84 ± 8,1	1,2** ± 0,1	*0,99** ± 0,07	*1,12** ± 0,1	1,6 ± 0,1
IV тип	*40 ± 3,2	*0,49 ± 0,02	*14,0 ± 0,02	*0,7 ± 0,06	*7,7 ± 0,6	*1,25 ± 0,1	*1,1 ± 0,08	3,15 ± 0,02	*1270** ± 110	*26** ± 1,8	*15** ± 1,1	*90 ± 8,2	*1,0** ± 0,08	*0,9 ± 0,07	0,9 ± 0,07	*1,68 ± 0,1
V тип	*43 ± 4,1	*0,4 ± 0,03	*14,0 ± 1,0	*0,7 ± 0,06	*7,8 ± 0,6	*1,30 ± 0,6	*1,1 ± 0,09	3,1 ± 0,2	*1110 ± 98	*24 ± 2,1	*13,0 ± 1,1	*86 ± 7,2	1,1 ± 0,1	*0,9 ± 0,06	0,8 ± 0,07	*1,0 ± 0,09
VI тип	*38,0 ± 3,1	*0,7** ± 0,6	*13,0 ± 1,2	*0,5** ± 0,04	*7,2 ± 0,6	*0,98** ± 0,07	*0,96 ± 0,07	3,0 ± 0,2	*1800** ± 120	*25 ± 2,1	*15,2 ± 1,3	*93 ± 8,7	1,0 ± 0,07	*1,0 ± 0,07	*1,1 ± 0,06	*0,8 ± 0,06
ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫЕ ЛИЦА n=30	60 ± 4,8	0,3 ± 0,03	23 ± 2,1	1,0 ± 0,1	12,0 ± 1,1	1,7 ± 0,08	1,42 ± 0,08	4,5 ± 0,4	352 ± 41	13,7 ± 1,8	4,7 ± 0,6	40,2 ± 2,4	1,2 ± 0,1	0,76 ± 0,06	0,75 ± 0,07	1,4 ± 0,1

* – различие достоверно при сравнении с нормой при $p < 0,05$.** – различие достоверно при сравнении с показателем в предыдущем типе при $p < 0,05$.

период развивается в сроки 1–3 суток от начала основного заболевания.

4-я степень тяжести ХЭТ характеризуется декомпенсацией адаптации организма к фактору агрессии и эндотоксикозу, терминальным состоянием детоксикационных систем организма или отсутствием их функций, прогрессированием синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, в частности гиподиспротеинемией и нарастающей гипергликемией за счет неоглюкогенеза. Это приводит к острой дистрофии внутренних органов и полиорганной недостаточности. Развивается в сроки свыше 3 суток от начала основного заболевания.

Как видно из таблицы эти показатели хорошо коррелируют с известными балльными системами, например SAPS.

В связи с изложенным полагаем, что клинично-лабораторные критерии сепсиса представленные в балльных системах не учитывают в достаточной степени состояние защитных механизмов и должны быть дополнены предлагаемой нами системой адаптограмм или любыми другими показателями, характеризующими состояние защитных механизмов и прежде всего иммунной системы.

Мы не отрицаем значения работ, основанных на принципах доказательной медицины и не пропагандируем использование альбумина, гепарина, контрикала для лечения сепсиса, а также ряда широко распространенных, особенно в нашей стране, методов экстракорпоральной детоксикации, которые критикует И. А. Ерюхин, однако полагаем, что плазмаферез и ультрагемофильтрация не заслуживают отрицания. Можно спорить о недостаточной доказательности тех или иных препаратов, стимулирующих отдельные звенья системы защиты, но отрицать необходимость использования средств стимуляции иммунных механизмов при среднетяжелых формах различных проявлений ССРВ или иммунозаместительной терапии при сепсисе, когда доказана депрессия иммунной системы, по нашему мнению по меньшей мере недальновидно. Между тем в принятых «Практических рекомендациях» РАСХИ в июне 2004 г. среди основных рекомендаций, если не считать рекомбинантного человеческого активированного протеина, нет упоминания необходимости иммунозаместительной терапии такими эффективными средствами как Пентоглобин и др.

Несомненно, хирургическая санация очагов инфекции и антибактериальная терапия имеют первостепенное значение в лечении сепсиса, равно как и комбинированная антибиотикотерапия тяжелых инфекций [16], но не учитывать в комплексе лечебных мероприятий необходимость воздействовать на систему адаптации в сторону ее усиления и активации — значит недооценивать все сложные механизмы воздействия инфекции на организм пациентов и снижать эффективность проводимого лечения.

Это тем более важно, что при сепсисе на определенном этапе роль микробного фактора уходит на второй план.

В то же время не обращено должного внимания на достаточную борьбу с эндотоксикозом, в том числе и методом энтеросорбции, эффективность которой доказана во многих исследованиях, а также нами в эксперименте и клинике [17–19]. При этом следует иметь в виду, что доказательными являются не только многоцентровые исследования, но и небольшие рандомизированные исследования и даже нерандомизированные исследования (уровень доказательности В и С).

Исследования в отношении эндотоксикоза находят подтверждение в известных работах [13–15], а предложенный нами способ энтеросорбции с использованием в качестве сорбента пектинсодержащего препарата растительного происхождения не только обеспечивает эффективную детоксикацию, но и усиливает ликвидацию энтеральной недостаточности (патент №2245159 от 27.01.05 г.) [20]. Что касается реального использования результатов современных исследований и реализации рекомендаций «Согласительной конференции», состоявшейся в 2000 г. в институте хирургии им. А. В. Вишневского и конференции РАСХИ в Калуге (2004 г.), следует отметить, что несмотря на оживление пропаганды современных представлений о сепсисе в нашей стране, рекомендации по лечению больных сепсисом к сожалению не нашли организационной поддержки в системе отечественного здравоохранения. Большинство больных с проявлениями прежде всего абдоминального сепсиса получают лечение в отделениях общей реанимации городских или районных больниц, не приспособленных по большей части по своему оснащению, главным образом лабораторному, лекарственному обеспечению и квалификации персонала к лечению столь сложного патологического состояния как является сепсис.

Решения согласительных конференций остаются неизвестными не столько лечащим врачам, сколько организаторам здравоохранения всех уровней, от которых во многом зависит обеспечение выполнения этих решений, прежде всего касающихся лекарственного обеспечения. Реальная стоимость лечения больного сепсисом во много раз превышает финансирование лечебных учреждений, которое определяется прежде всего медико-экономическими стандартами (МЭС) страховых компаний [21]. Как известно по этому стандарту 072.320. диагноз Сепсис имеет несколько градаций, соответствующих Международной классификации болезней (МКБ-10), которые представлены в таблице 3.

По всем этим наименованиям оплачиваются страховые компании 30 дней лечения.

Совершенно очевидно, что и МКБ-10, и МЭСы никак не согласуются с современным пониманием хирургического

Степени тяжести хирургического эндотоксикоза

Таблица 2

Показатель	Степень тяжести ХЭТ			
	1	2	3	4
ЛИИ	1,6–4,0	4,1–6,1	6,1–7,5	Свыше 7,5
ВСММ	До 0,250	До 0,400	До 0,600	Свыше 0,600
Глюкоза крови мм/л	6,5±0,6	6,8±0,4	7,6±0,9	8,1±1,1
Общий белок г/л	74,7±7,0	69,7±8,1	62,5±5,3	57,1±4,7
Альбумин г/л	36,0±4,4	36,0±4,4	36,0±4,4	26,4±1,0
А/Г коэффициент	0,8±0,04	0,8±0,02	0,8±0,02	0,8±0,09
SAPS	До 4	4–6	7–10	11 и выше

Таблица 3

Медико-экономические стандарты сепсиса

МЭС	Диагноз	МКБ-10	Наименование МЭС
072.320	Сепсис	A41.9	Септицемия неуточненная
		A49.09	Бактериальная инфекция неуточненная
		T81.04	Инфекция, связанная с процедурой, неклассифицированная в других рубриках
		T81.5	Инородное тело, случайно оставленное в полости тела или операционной ране при выполнении процедуры
		T81.6	Острая реакция на инородное вещество, случайно оставленное при выполнении процедуры

сепсиса, а ведь это определяющие документы как для статистики, так и финансирования лекарственной терапии. По этой причине остается неизвестной как общая заболеваемость сепсисом в нашей стране, так и частота различных проявлений хирургического сепсиса. О реальной стоимости эффективного лечения этого тяжелого страдания можно судить только по публикациям в зарубежных изданиях, но эти сведения экстраполировать на нашу действительность не представляется возможным.

В связи с изложенным совершенно очевидна необходимость проведения не только научных конференций и согласительных комиссий специалистов, но прежде всего проведения согласительного совещания РАСХИ с полномочными представителями руководящих органов здравоохранения и фонда медицинского страхования, от которых следует ждать создания обоснованного стандарта лечения больных сепсисом, обеспеченного адекватным финансированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. Под редакцией В.С. Савельева, Б.Р.Гельфанда. Москва, 2003, 185 с. и таблицы.
2. Руководство по неотложной хирургии. Под ред. В.С.Савельева, - 2004, Триада-Х. Москва, с.463-522.
3. Руководство по хирургическим инфекциям \ под ред. И.А.Ерьюхина, Б.Р.Гельфанда, С.А.Шляпникова, - С.-Пб «Питер», 2003, - 853 с.
4. В.С.Савельев. Сепсис в хирургии: состояние, проблемы и перспективы. В кн. 50 лекций по хирургии. Под редакцией В.С.Савельева, Media Medica, 2003, с.315-318.
5. Schein M. Surgical management of intra – abdominal infection: is there any evidence? Langenbecks Arch Surg, 2000, v.387, p.1-7.
6. Forsythe R.M., Deitch E.A. Abdominal compartment Syndrome in the JCH patient. Sepsis and multiple organ dysfunction. Ad.Bu E.A.Deitch, I – Z. Vinsent, W.B.Sonnders, London, 2002, p.469-477.
7. Брискин Б.С., Савченко З.И., Хачатрян Н.Н. и др. Особенности иммунного статуса у больных с гнойной инфекцией брюшной полости \ Хирургия, 1988, 2, 93-98.
8. Брискин Б.С., Савченко З.И., Хачатрян Н.Н. и др. Клинико-иммунологическая характеристика сепсиса и пути коррекции. \ Всес. Конф. По сепсису. Тбилиси. 1990, т.1, с.362-364.
9. Брискин Б.С., Савченко З.И., Евстифеева О.В., Некрасова Н.И. Значение иммуноцитокининового статуса и глюкокортикоидной иммунодепрессии при перитоните. \ Межд. Мед.журнал. Харьков, 1998, т.4. №3, 81-84.
10. Брискин Б.С., Савченко З.И., Хачатрян Н.Н. и др. Лечение тяжелых форм распространенного перитонита \ Хирургия, 2003, 8, 56-59.
11. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Ионов С.А., Хмелевский С.В. Антибактериальная терапия в комплексном лечении больных перитонитом. \ В кн. Антимикробная терапия тяжелых инфекций в стационаре. Университеты практич.врача. М., вып.2, 2003, с.34-45.
12. Хачатрян Н.Н. Формирование защитно-адаптивных механизмов и их коррекция при перитоните. Автореф.... дисс.докт., М., 1996.
13. Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В. Эндогенная интоксикация при острых хирургических заболеваниях. – Ярославль, 2000. – 207 с.
14. Ерюхин И.А., Насонкин О.С., Шашков Б.В., Лебедев В.Ф. Эндотоксикоз как проблема клинической хирургии. \ Вестник хирургии, -1989, -№3, с.3-7.
15. Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике, С.-Пб, изд.Логос, 1995, 304с.
16. Руднов В.А. Комбинированная антибактериальная терапия тяжелых инфекций: смена представлений. Consilium medicum. Хирургия, приложение №2, 2004, с.3-8.
17. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Демидов Д.А. Энтеросорбция пектинсодержащими препаратами в лечении хирургического токсикоза \ Матер. научно-практ. конференции хирургов «Скорая мед.помощь». С.-Пб, 2004, т.5, №3, с.266.
18. Брискин Б.С., Демидов Д.А. Эволюция энтеросорбции в лечении хирургического эндотоксикоза. Международный медицинский журнал., 2004, т.10, №4, с.86-88.
19. Брискин Б.С., Демидов Д.А. Экспериментальная и клиническая оценка энтеральной терапии пектинсодержащими препаратами. \ Сибирское медицинское обозрение., 2004, №4(33), с.13-18.
20. Способ лечения хирургического эндотоксикоза. Патент на изобретение №2245159, 27 января 2005, авторы Брискин Б.С., Демидов Д.А., Газина Т.П.
21. Московские городские стандарты стационарной медицинской помощи взрослому населению. Приказ комитета здравоохранения г.Москвы от 30.12.95. №686.