

Том 11, № 3, 2013

инфекции в хирургии



www.sia-r.ru

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

**Издательство
«Эскулап»**

Почтовый адрес:
197110 Санкт-Петербург, а/я 328
телефон: +7 812 542 4045
E-mail: aesculap@mail.wplus.net

Зарегистрирован
в Государственном Комитете
Российской Федерации по печати.
Регистр. номер: ПИ №77-13526

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

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

Все права защищены.
© «Эскулап», 2013



инфекции в хирургии

Том 11

№ 3, 2013

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

И.А. Ерюхин
Б.Р. Гельфанд

Заместители главных редакторов:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Эволюция актуальности проблемы тяжелого посттравматического сепсиса

Самохвалов И. М., Гаврилин С. В., Гончаров А. В., Петров А. Н., Мешаков Д. П., Недомолкин С. В., Рудь А. А.

3

Принципы рационального использования антимикробных средств в стационаре

Насер Н. Р., Колбин А. С., Шляпников С. А.

6

Сравнительная оценка содержания фибриногена в плазме здоровых доноров, дилутированной растворами синтетических коллоидных плазмозаменителей

Афончиков В. С., Котлярский А. Ф., Михайленко Л. А., Касьяков А. Ю.

11

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние бисгуванидинов и бифосфонатов на факторы антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий

Афиногенова А. Г., Мадай Д. Ю., Афиногенов Г. Е., Лебедева И. К., Петрова Т. М.

15

Состояние моноцитопоэза и функциональная активность моноцитов при сочетанной травме

Пивоварова Л. П., Малышев М. Е., Аристкина О. Б., Осипова И. В., Хабирова Т. Г.

19

Особенности висцеральных инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

Самохвалов И. М., Гаврилин С. В., Бадалов В. И., Петров А. Н., Рудь А. А., Мешаков Д. П., Недомолкин С. В., Петров Ю. Н.

23

Данные микробиологического мониторинга проблемных возбудителей в Санкт-Петербургском городском центре по лечению тяжелого сепсиса

Шляпников С. А., Насер Н. Р., Фёдорова В. В.

27

Особенности реинфузии цельной крови при проникающих ранениях живота

Самохвалов И. М., Карап Е. А., Бадалов В. И., Вильянинов В. Н., Петров А. Н.

35

Клинико-морфологические особенности сепсиса у пострадавших с тяжелой термической травмой

Ильина В. А., Ермолаева М. М., Ващенко Р. В., Ягмуров О. Д., Малышев М. Е.

39

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Трудности диагностики и лечения сальмонеллезного сакроилеита, остеомиелита крестца

Самохвалов И. М., Ганин В. Н., Петров А. Н., Сидельникова О. П., Рудь А. А., Ганин Е. В.

43

REVIEWS

Evolution of the problem severe posttraumatic sepsis

Samokhvalov I. M., Gavrilin S. V., Goncharov A. V., Petrov A. N., Meshakov D. P., Nedomolkin S. V., Rud A. A.

3

Principles of rational use of antimicrobial drugs in hospital

Nasser N. R., Kolbin A. S., Shlyapnikov S. A.

6

Comparative evaluation of fibrinogen concentration in the healthy donors plasma, diluted by colloid plasma expanders

Afonchikov V. S., Kotlyarskii A. F., Mihaylenko L. A., Kaskov A. Yu.

11

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Influence of bisguanidins and biphosphonates on antibiotic resistance of gram-negative bacteria

Afinogenova A. G., Madai D. Yu., Afinogenov G. E., Lebedeva I. K., Petrova T. M.

15

Monocytopenia state and functional activity of monocytes with combined mechanical trauma

Pivovarova L. P., Malyshev M. E., Ariskina O. B., Osipova I. V., Habirova T. G.

19

Spesifics of visceral infectious complications in patients with severe associated trauma

Samokhvalov I. M., Gavrilin S. V., Badalov V. I., Petrov A. N., Rud A. A., Meshakov D. P., Nedomolkin S. V., Petrov Yu. N.

23

The data of microbiological monitoring of problem agents in St. Petersburg city centre on treatment of severe sepsis

Shlyapnikov S. A., Nasser N. R., Fedorova V. V.

27

Specific of blood reinfusion in cases with penetrating abdominal wounds

Samokhvalov I. M., Karev E. A., Badalov V. I., Veljaninov V. N., Petrov A. N.

35

Clinical and morphological features of sepsis in the affected with severe thermal injury

Iljina V. A., Yermolayeva M. M., Vasnetko R. V., Yagmurov O. D., Malyshev M. E.

39

CLINICAL OBSERVATION

Difficult diagnosis and treatment of salmonella sacroiliitis, osteomyelitis of the sacrum

Samokhvalov I. M., Ganin V. N., Petrov A. N., Sidelnikova O. P., Rud A. A., Ganin E. V.

43

Эволюция актуальности проблемы тяжелого посттравматического сепсиса

*I. M. Самохвалов, С. В. Гаврилин, А. В. Гончаров, А. Н. Петров,
Д. П. Мешаков, С. В. Недомолкин, А. А. Рудь*

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Статья посвящена эволюции клинической картины посттравматического сепсиса, которая имела место в течение последних 10 лет. Материал исследования составил 2093 истории болезни пациентов, которые лечились в ОРИТ клиники военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии. Сделаны выводы о том, что тяжелый сепсис является основной причиной летальных исходов при тяжелых травмах. Пути улучшения лечения тяжелого сепсиса — совершенствование межгоспитальной эшелонированности хирургической и реаниматологической помощи, дальнейшее совершенствование патогенетических методов лечения.

Ключевые слова: тяжелая травма, тяжелый сепсис, оптимизация лечения

Evolution of the problem severe posttraumatic sepsis

*I. M. Samokhvalov, S. V. Gavrilin, A. V. Goncharov, A. N. Petrov,
D. P. Meshakov, S. V. Nedomolkin, A. A. Rud*

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

This article reflects of evolution clinical representetion of hard sepsis after trauma during last 10 years. Material of this work is 2093 histories of diseases patients with hard trauma, that treated in department intensive therapy in clinic military surgery. In the present time frequency of hard posttraumatic sepsis decreased on 14,9% in comparison with 2002 year. But now yard sepsis remain the most frequent cause of death after hard trauma. The main way improvement of treatment patients with posttraumatic sepsis is echelonment surgical and resuscitation aid between hospitals.

Key words: hard trauma, hard sepsis, optimization of treatment

В последние годы достигнуты определенные успехи в лечении пострадавших с тяжелыми сочетанными повреждениями. По мнению многочисленных авторов, определяющими факторами улучшения качества оказания хирургической и реаниматологической помощи пациентам с тяжелыми травмами явились эшелонирование данных видов помощи, внедрение тактики многоэтапного хирургического лечения, большая индивидуальная направленность интенсивной терапии и мониторинга в сочетании с внедрением положений доказательной медицины и протоколов лечения [1–5]. При этом, в связи с улучшением результатов оказания помощи в остром периоде травматической болезни, на фоне увеличения тяжести полученных повреждений закономерно увеличилась тяжесть состояния пострадавших, поступающих в отделения интенсивной терапии из противошоковой операционной. По нашим данным, в течение последних 10 лет при балльной объективной оценке тяжесть состояния пострадавших в первые сутки их находде-

ния в отделении интенсивной терапии увеличилась на 12,7%.

Вышеизложенное обусловило определенные изменения клинической картины течения травматической болезни в ее третьем периоде — периоде максимальной вероятности развития осложнений. Следует отметить, что в последние годы темпы снижения летальности среди пострадавших с тяжелыми травмами стали более замедленными, а у наиболее тяжелого контингента пациентов при сочетании тяжелой черепно-мозговой травмы с тяжелой травмой груди летальность в ряде случаев может достигать 90% [6, 7]. Ведущей причиной летальных исходов в постшоковых периодах травматической болезни остается тяжелый сепсис, который определяет неблагоприятное течение периода максимальной вероятности развития осложнений у 40–90% пострадавших [8].

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ частоты и клинических особенностей тяжелого сепсиса у пострадавших с тяжелыми сочетанными механическими травмами, находившимися на лече-

нии в отделении интенсивной терапии клиники военно-полевой хирургии ВМА им. С. М. Кирова в течение последних 10 лет (2002–2011 гг.) с последующим выделением приоритетных перспективных направлений улучшения качества оказания помощи данному контингенту пациентов.

Материалы и методы

Исследование включало 2903 истории болезни пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами, которым оказывали помощь в отделениях интенсивной терапии клиники военно-полевой хирургии в вышеуказанные сроки. Для решения задач исследования были сформированы две группы пациентов — группа № 1 (2002–2006 гг.) — 1614 пострадавших и группа № 2 (2007–2011 гг.) — 1289 пострадавших. Данная периодизация была обусловлена тем, что в течение сроков оказания помощи пациентам группы № 1 в практику опережающего лечения тяжелого сепсиса был внедрен лечебно-диагностический алгоритм, который включал, наряду со своевременной

исчерпывающей специализированной хирургической помощью, внутригоспитальное эшелонирование пострадавших (специализированное отделение интенсивной терапии для пациентов с тяжелым сепсисом), микробиологический мониторинг, регламентацию антибактериальной терапии, доказательную иммуноориентированную терапию, адекватное энергопластическое обеспечение.

Методы исследования заключались в анализе и статистической обработке данных объективной оценки тяжести повреждений, тяжести состояния, данных мониторинга основных жизнеобеспечивающих функций.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика пострадавших обеих групп представлена в таблице.

Данные таблицы свидетельствуют о том, что в течение последних лет достоверно увеличилась тяжесть полученных повреждений и тяжесть состояния при поступлении в стационар у пострадавших с тяжелыми сочетанными повреждениями — соответственно, на 15,2 и 22,4%.

Применение у пострадавших группы №1 вышеописанного специализированного лечебно-диагностического алгоритма сопровождалось значимым (9,2%) снижением летальности от тяжелого сепсиса, уменьшением частоты развития септического шока с 18,4 до 8,3% от численности группы в 2006 г. по сравнению с 2002 г. Вместе с тем, частота развития тяжелого сепсиса оставалась высокой — 63,6% пострадавших, леченных в отделении интенсивной терапии в 2006 г. При этом, триггерные по отношению к тяжелому сеп-

сису осложнения — вентиляторассоциированные пневмонии и декомпенсированная недостаточность желудочно-кишечного тракта — в те же сроки отмечались, соответственно, у 53,0 и 26,8% пострадавших.

Дальнейшая оптимизация лечебной тактики, направленной на уменьшение риска развития тяжелого посттравматического сепсиса осуществлялась, преимущественно, по трем направлениям: внедрение тактики многоэтапного хирургического лечения для предотвращения раннего срыва компенсации в основных жизнеобеспечивающих системах, оптимизация длительной ИВЛ для снижения частоты вентиляторассоциированных осложнений (объективизация показаний к длительной ИВЛ, ранняя трахеостомия, неинвазивная вентиляция легких), проведение интенсивной энтеральной терапии для снижения частоты развития тяжелой недостаточности желудочно-кишечного тракта (местное улучшение микроциркуляции в подслизистом слое желудка и кишечника, их тканевого дыхания) [9–12].

Реализация вышеизложенных положений позволила к 2011 г., по сравнению с 2006 г., уменьшить частоту проведения длительной ИВЛ с 60,0% пострадавших в отделении интенсивной терапии до 46,1%, сократить сроки ее проведения в среднем на $88,9 \pm 4,9$ ч, что сопровождалось снижением частоты развития вентиляторассоциированных пневмоний на 19,2%. Кроме того, существенно — на 12,1% — уменьшилась частота развития декомпенсированной недостаточности желудочно-кишечного тракта.

Общая характеристика групп пострадавших, $n=2903$ ($M \pm m$)

Показатель	Группа № 1, $n=1614$	Группа № 2, $n=1289$
Возраст, лет	$37,8 \pm 0,3$	$39,7 \pm 0,4$
Тяжесть полученных повреждений, баллы ВПХ-П	$5,6 \pm 0,1^*$	$6,4 \pm 0,2^*$
Тяжесть полученных повреждений, баллы ISS	$19,9 \pm 0,2^*$	$23,0 \pm 0,3^*$
Тяжесть состояния при поступлении, баллы ВПХ-СП	$22,7 \pm 0,5^*$	$27,9 \pm 0,9^*$
Тяжесть состояния при поступлении, баллы APACHE II	$21,4 \pm 0,7^*$	$26,2 \pm 1,1^*$

* Статистически достоверные различия между показателями, $p < 0,05$

В итоге частота развития тяжелого посттравматического сепсиса в практике работы травмоцентра первого уровня (клиника военно-полевой хирургии) снизилась за последние 5 лет на 14,9%. При этом, сохраняющаяся актуальность данной проблемы подтверждается тем обстоятельством, что в отличие от предыдущего пятилетия существенного снижения летальности среди пострадавших с тяжелым сепсисом не произошло (летальность среди пострадавших с тяжелым сепсисом в 2006 г. — 25,9%, в 2011 г. — 22,0%).

Таким образом, в настоящее время успехи патогенетической профилактики тяжелого посттравматического сепсиса «обогнали» успехи его патогенетического лечения.

Анализ особенностей течения рассматриваемого осложнения травматической болезни у пострадавших группы №2 позволил выделить ряд важных в практическом плане моментов:

- наиболее неблагоприятное течение тяжелого посттравматического сепсиса отмечают у пострадавших при поздних (позже 5 сут) переводах из травмоцентров более низкого уровня; при одинаковой тяжести полученных повреждений летальность от тяжелого сепсиса у таких пациентов больше на 13,3% по сравнению с пострадавшими, переведенными в специализированный центр в более ранние сроки;
- в 25,1% отмечается несовпадение чувствительности микрофлоры к антибиотикам *in vitro* и *in vivo*;
- у 17,5% пострадавших с тяжелым посттравматическим сепсисом отмечается его «хронизация» с длительным (до 2–3 мес и более) течением, неоднократной сменой патогенной микрофлоры и присоединением, в ряде случаев, сепсиса, вызванного грибами.

Выводы

Тяжелый посттравматический сепсис, несмотря на успехи, достигнутые в его профилактике и лечении, продолжает оставаться основной причиной летальных исходов в третьем периоде травматической болезни.

Наиболее реальным путем улучшения результатов лечения пострадавших с высоким риском развития посттравматического

сепсиса является более четкое соблюдение принципа межгоспитальной эшелонированности хирургической и реаниматологической помощи.

При сохранении необходимости дальнейшей оптимизации мер по предотвращению развития генерализованных инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелыми травмами, опережающие возросла актуальность совершенствования методов патогенетического лечения тяжелого посттравматического сепсиса.

Литература

1. Багненко С. Ф., Селезнев А. Н., Шапот Ю. Б., Курьгин А. А. Травматическая болезнь и ее осложнения. СПб.: Политехника, 2004.
2. Полушкин Ю. С., Гаврилин С. В. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь. Военно-полевая хирургия: Национальное рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 151 – 173.
3. Руднов В. А. Медицина, основанная на доказательствах в интенсивной терапии: анализ современного состояния проблемы // Интенсив. тер. 2005. № 1.
4. Dutton R. Damage control Anesthesia // Int. Trauma Care. 2005. Vol. 10, № 1. P. 197–201.
5. Sagraves S., Toschlog E., Rotoondo M. Damage control surgery — The intensivist role // J. intens. care Med. 2006. Vol. 21, № 5. P. 5–15.
6. Гельфанд Б. Р. Интегральная система оценки тяжести состояния больных при политравме // Вестн. интенсив. тер. 2004. № 1. С. 58–65.
7. Самохвалов И. М., Гаврилин С. В. Актуальные проблемы реаниматологической помощи пострадавшим с политравмой // В сб.: Материалы XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. СПб., 2008. С. 92–96.
8. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / Под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
9. Гаврицук Я. В. Оптимизация профилактики и лечения желудочно-кишечных кровотечений у пострадавших с политравмой: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2009.
10. Мешаков Д. П. Показания и противопоказания к продленной и длительной искусственной вентиляции легких у раненых и пострадавших: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2005.
11. Родина Н. А. Применение неинвазивной вентиляции легких при тяжелых травмах и ранениях: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2008.
12. Самохвалов И. М., Бояринцев В. В., Гаврилин С. В., Немченко Н. С. Травматическая болезнь: особенности лечебной тактики при различных вариантах течения // Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2009. Т. 6, № 4. С. 9–15.

Принципы рационального использования антимикробных средств в стационаре

H. P. Naser^{1, 2}, A. S. Колбин³, С. А. Шляпников^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург;

³ Санкт-Петербургский государственный университет

Применение антибактериальных средств (АБС) без показаний, неправильный выбор препарата, проведение эмпирической терапии без выделения возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным средствам приводят к чрезмерному использованию дорогостоящих антибиотиков широкого спектра действия, нерациональному использованию финансовых средств, развитию резистентности микроорганизмов, а в ряде случаев даже является небезопасным для пациента. Реальными механизмами оптимизации антибактериальной терапии в стационарах является система по контролю за использованием АБС, основанная на введении ограничительной политики их использования, создании протоколов антибактериальной терапии, с обязательной последующей оценкой применения АБС на практике.

Principles of rational use of antimicrobial drugs in hospital

N. R. Nasser^{1, 2}, A. S. Kolbin³, S. A. Shlyapnikov^{1, 2}

¹ Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg;

² North-West State Medical University, St. Petersburg; ³ St. Petersburg State University

Prescription of antibiotic therapy without indications, a wrong choice of an antibacterial drug, antibacterial treatment without identification of microorganisms and definition of its antimicrobial susceptibility result in overuse of expensive wide spectrum antibiotic, inappropriate use of financial funds, development of antibiotic resistance of microorganisms, and in some cases it is even unsafe for the patient. Real mechanisms of optimization of antibacterial therapy in hospitals is the implementation of system on control of use of antimicrobial drugs, based on introduction of a restrictive policy of use, a creation of protocols of antibacterial therapy with an obligatory subsequent estimation of application of antibacterial drug in practice.

Актуальность

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые мультирезистентными штаммами микроорганизмов, на настоящий момент становятся едва ли не ежедневной практикой врача-клинициста, при этом отмечен их рост [1, 2]. По данным Европейского регионального бюро ВОЗ, по статистике в 29 странах Европейского региона ежегодно умирают 25 000 человек в результате устойчивых к антибиотикам инфекций, при этом большая их часть возникает в условиях лечебных учреждений [3]). Применение антимикробных средств, особенно чрезмерное и неправильное, приводит к адаптации микроорганизмов за счет мутаций, генетической рекомбинации и селекции, в результате чего лекарственно-устойчивые штаммы могут становиться доминирующими в лечебных учреждениях и окружающей среде.

Перечень наиболее проблемных возбудителей известен под аббревиатурой ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*) [4]. Все вышеперечисленные микроорганизмы вызывают большинство госпитальных инфекций и составляют принципиальную проблему для терапии во всем мире, так как обладают разными видами и механизмами резистентности к используемым антибактериальным средствам (АБС).

Многочисленные клинические наблюдения подтверждают связь между характером использования антимикробных средств и уровнем антибиотикорезистентности основных проблемных возбудителей [5]. По данным ВОЗ, в мире нерационально на-

значают более 75% противомикробных средств [6]. В этой связи, создание системы контроля за использованием антимикробных препаратов в стационаре является необходимой мерой с точки зрения сдерживания роста антибиотикорезистентности госпитальной микрофлоры. Являясь серьезной мировой проблемой, антибиотикорезистентность основных проблемных возбудителей уже много лет стимулирует поиски оптимизации использования АБС в стационарах разных стран, разных клиниках, и даже отделениях. Первые шаги были предприняты в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где наиболее высокий уровень использования АБС. В дальнейшем программы оптимизации использования АБС и контроля за уровнем антибиотикорезистентности экстраполировались на уровень всего стационара.

Залогом успешного функционирования программы по контролю за использованием АБС является тесное сотрудничество профессионалов разного профиля: специалиста по лечению инфекционных заболеваний (в том числе хирургических инфекций), клинического микробиолога, клинического фармаколога, специалиста по информационным системам — и поддержка их деятельности со стороны администрации лечебного учреждения [7]. К сожалению, не во всех стационарах есть возможность создания подобной работающей инфраструктуры. В таком случае вся нагрузка по внедрению контроля за адекватностью использования АБС ложится на одного специалиста, как правило — клинического фармаколога [8]. Но даже в этом случае можно отметить несколько позиций, реализация которых позволит оптимизировать использование АБС и воздействовать на состояние антибиотикорезистентности в стационаре.

Система инфекционного контроля

Программа по оптимизации использования АБС в стационаре («Политика использования АМС в стационаре»), включающая выбор надлежащего препарата, адекватную дозировку, способ применения и продолжительность антибактериальной терапии, — это действенный механизм по предупреждению или сдерживанию нарастания уровня антибиотикорезистентности основных проблемных возбудителей. К сожалению, если в стационаре не выполняются должным образом требования системы инфекционного контроля, это не только нивелирует полезность данной программы, но и способствует усугублению и распространению проблемы антибиотикорезистентности госпитальной микрофлоры. Известный факт, что если выявлен пациент с инфекцией, вызванной мультирезистентным штаммом возбудителя, то комплексный подход с позиций системы инфекционного контроля (т. е. гигиена рук, изоляция и специфические меры, направленные на прерывание пу-

тей передачи) реально предупреждает рост и распространение метициллинрезистентного золотистого стафилококка (*MRSA*), энтеробактерий, производящих бета-лактамазы, расширенного спектра действия, синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), ацинетобактера (*Acinetobacter baumannii*) и *Clostridium difficile* [9]. Многие исследователи показывали, что применение тех или иных АБС является фактором селекции устойчивых штаммов, а отсутствие системы инфекционного контроля — причиной распространения этих штаммов в госпиталях. Следовательно, для уменьшения уровня антибиотикорезистентности в стационаре должным образом должны работать обе системы — программа по оптимизации использования АБС в стационаре и система инфекционного контроля.

Программа по оптимизации использования антибактериальных средств в стационаре — основные стратегии

С точки зрения доказательной медицины на настоящий момент, можно говорить о двух принципиально активных направлениях [7].

1. В первую очередь, это ограничение использования АБС. В этой связи формируются формулярные списки ограничений и система требований для отдельных АБС или групп препаратов. Последнее подтвердило свою работоспособность на примере многих проведенных исследований. Так, J. E. Patterson (2006) показал эффективность формулярных ограничений на примере сокращения потребления в стационаре цефтазидима: снижение его использования и повышение использования пиперациллина/тазобактама привело к значительному уменьшению числа штаммов *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к цефтазидиму [10]. Подобные тенденции были прослежены еще во многих наблюдениях и для *Pseudomonas aeruginosa*, и для *Enterobacteriaceae*: ограничение использования цефтазидима приводило к уменьшению выделения штаммов *Ps. aeruginosa*, и *Enterobacteriaceae*, резистентных к цефтазиди-

му. Параллельно, однако, может отмечаться повышение использования АБС других групп, что неминуемо влечет и рост резистентности к соответствующим препаратам.

Несмотря на наличие противоречивых данных о влиянии политики ограничения использования АБС на состояние антибиотикорезистентности в некоторых отдельных областях (например, в практике педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии), остается неоспоримым факт, что такая стратегия (ограничение формуляра лекарственных средств и выдача согласно обоснованию и требованию) приводит к существенному снижению применения АБС в целом за счет значительного сокращения применения этих препаратов не по показаниям [7].

Важным моментом в эффективности работы системы требований и обоснований является компетентность рекомендаций, на основе которых производится выбор схемы антибактериального лечения. Создание таких рекомендаций является приоритетной задачей группы, занимающейся обеспечением реализации политики ограничения применения АБС в стационаре (специалист по лечению инфекционных заболеваний, клинический микробиолог, клинический фармаколог, работающие в тесном контакте с ведущими специалистами в той или иной клинической области).

2. Второе направление, доказавшее свою эффективность в контроле за использованием антибактериальных средств, — это проспективный аудит с интервенцией и обратной связью. В основе данной стратегии лежит активное участие специалистов, занимающихся вопросами антибактериальной терапии, в обучении клиницистов выбора схемы АБС в соответствии с клинической картиной, данными микробиологического мониторинга стационара и результатами бактериологического исследования конкретного пациента, данными литературы. В дальнейшем проводят активный контроль использования АБС. В случае невоз-

можности ежедневного контроля (особенно это актуально для систем с ограниченными ресурсами) эффективным являются периодические инспектирования при проведении пациентам продолжительных, неоднократных курсов антибактериальной терапии, особенно с использованием дорогостоящих препаратов. В этом случае частота консультаций клинического фармаколога напрямую коррелирует со снижением неадекватного использования АБС, что не только способствует повышению качества оказания медицинской помощи, но и, в большинстве случаев, приводит к экономии больничных ресурсов [7, 11].

И в первом, и во втором случае крайне важным является тесная кооперация всех участников лечебного процесса, взаимопонимание и единство взглядов на патогенез инфекционно-воспалительного процесса клиницистов и сотрудников, ответственных за назначение АБС. Оптимальной является ситуация, когда специалист по антимикробной терапии в любое время является доступным для консультативной деятельности.

Дополнительно к вышеперечисленным двум стратегиям, есть ещё несколько форм деятельности, имеющие целью оптимизировать применение АБС в стационарах.

1. *Обучение* — чаще всего используемая форма влияния на политику использования АБС. Но практика показывает, что только обучение, включающее такую деятельность, как презентации на конференции, обучающие занятия, предоставление письменных руководств, является малоэффективной формой влияния, если не подкрепляется активной интервенцией в процесс назначения АБС (внедрение форм заказа для АБС, аудит) [12].

2. *Клинические протоколы*. Крайне важной мерой является внедрение в повседневную практику клинических протоколов, особенно адаптированных под локальные особенности (с учетом данных локального мониторинга состояния антибиотикорезистентности в стационаре либо в отдельно взятых отделениях).

Следует отметить, что протоколы включают не только рекомендации по выбору АБС, но и вопросы клиники и инструментально-лабораторной диагностики, критерии оценки течения заболевания [7].

3. *Внедрение формы заказа на АБС* — стратегия, которая крайне наглядно показала свою эффективность, прежде всего с точки зрения сокращения их ненужного применения. Внедрение формы заказа подразумевает четкую постановку показаний для применения, обоснование выбора того или иного конкретного АБС, предполагаемую продолжительность применения. Внедрение формы заказа для АБС — это эффективная составляющая общей стратегии применения противомикробных средств, позволяющая на практике реализовывать принципы клинических протоколов.

4. *Циклы применения АБС*. Стратегия плановой замены конкретного АБС или класса противомикробных средств направлена на снижение уровня антибиотикорезистентности госпитальной флоры в отдельно взятом учреждении или отделении. Результаты клинических наблюдений за стратегией плановой замены АБС показали, что данный механизм работает только в случае, если детерминанта резистентности выведена из микрофлоры стационара. В противном случае, повторное введение в практику длительно не используемого АБС может снова вызвать проявление резистентной детерминанты в микрофлоре стационара или отделения. В связи с этим, стратегия «циклического использования АБС» является на настоящий момент не вполне доказанной мерой по предотвращению нарастания уровня антибиотикорезистентности госпитальной флоры [13].

5. *Стратегия смешивания или гетерогенности АБС*. Большую эффективность показывает использование стратегии «микширования» — принцип одновременного использования разных классов АБС для лечения пациентов, находящихся в одном отделении, и даже палате. Именно такой подход хорошо зарекомендовал

себя с точки зрения замедления роста уровня антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций [13, 14].

6. *Оптимизация использования АБС*. Оптимизация эмпирической стартовой антибактериальной терапии (АБТ) является важным моментом взаимоотношений общей стратегии (политики использования АБС) и стратегии оптимизации эмпирической стартовой АБТ, так как последняя, как правило, включает использование на начальном этапе препаратов с широким спектром действия, нерациональное использование которых может приводить к селекции штаммов возбудителей с множественной устойчивостью. В этом случае необходима оценка клинических критериев эффективности и данных микробиологических исследований для своевременного перехода на узконаправленную схему АБТ. В ряде случаев возможны не только смена комбинации препаратов широкого спектра на препарат(-ы) более узкого спектра, но и снижение дозировок применяемых на начальных этапах АБС. Важным моментом является и сокращение продолжительности курсов АБТ.

В этой связи, актуально использование биохимических маркеров для контроля за инфекционным процессом, применение которых позволяет в более ранние сроки провести отмену системной АБТ. Наиболее изученными из последних являются прокальцитониновый тест и определение С-реактивного белка (СРБ). Оптимизация использования АБС включает также дозирование с учетом индивидуальных особенностей пациента (возраст, масса тела, состояние почечной и печеночной функции и т. д.), особенностей микробиорганизма (возможный уровень антибиотикорезистентности), локализации инфекции (например, эндокардит, менингит и остеомиелит) и особенностей лекарственного средства. Последнее основывается на фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках конкретных классов АБС, т. е. знании предикторов эффективив-

ности конкретных групп препаратов. Так, эффективность бета-лактамных антибиотиков соотносится со временем, в течение которого концентрация в крови лекарственного средства остается выше минимальной подавляющей, в то время как фторхинолоны и аминогликозиды являются концентрационно-зависимыми препаратами: важным является отношение максимальной концентрации к МПК. На практике этот принцип реализуется в виде применения бета-лактамных антибиотиков в форме пролонгированных инфузий и введения суточной дозы аминогликозидов в одно введение в случаях тяжелой госпитальной инфекции (вызванной проблемной внутрибольничной флорой).

Необходимо отметить, что нет достаточных данных по использованию комбинированной терапии для предотвращения возникновения антибиотикорезистентности. Комбинированная АБТ имеет значение в некоторых клинических ситуациях, таких как применение у пациентов в критическом состоянии при риске инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями для расширения спектра действия. В этом случае выше вероятность адекватности стартовой эмпирической АБТ. На практике чаще встречаются ситуации, когда использование комбинации, как правило, является излишним.

Практически не используется такая реальная мера по сокращению расходов на АБТ, как переход с парентерального введения препаратов на пероральный. А ведь стоимость суточной дозы одного и того же антибиотика для парентерального введения в среднем в 6 раз выше, чем стоимость его пероральной формы. Высокой биодоступностью при пероральном приеме обладают такие средства, как ингибиторзацищенные аминопенициллины, фторхинолоны, линезолид, клиндамицин, триметоприм/сульфаметаксозол, флуконазол и вориконазол, что позволяет переходить на пероральную терапию, как только у пациента восстанавливается способность принимать лекарственные средства *per os* [15].

7. Оптимальной стратегией для стационаров является *введение практики электронных медицинских карт*, с помощью которых возможен автоматизированный анализ применения АБС. К сожалению, в условиях ограниченных ресурсных возможностей многих стационаров эта стратегия вряд ли может быть реализована в ближайшее время. Автоматизированные системы являются многофункциональными, и контроль за использованием АБС — это только малая часть их возможностей. Эти программы также могут быть использованы для системы инфекционного контроля, давать объективные данные по частоте госпитальных инфекций и т. д.

Важнейшую роль в стратегии применения противомикробных средств играет клиническая микробиологическая лаборатория. Она предоставляет данные о чувствительности и культурах у конкретного пациента для оптимизации индивидуального применения АБС и способствует усилиям системы инфекционного контроля при наблюдении за антибиотикорезистентными микроорганизмами и при молекулярном эпидемиологическом исследовании вспышек. Не вызывает сомнений необходимость организации микробиологической лаборатории на должном уровне с использованием современных автоматизированных методов идентификации и определения чувствительности микроорганизмов.

В заключение необходимо отметить, что ключевым моментом в оптимизации контроля за применением АБС служит понимание единой цели у специалистов в стационаре, кооперация клинического фармаколога, микробиолога и эпидемиолога с лечащими врачами для улучшения качества лечения пациентов. Для функционирования стратегии рационального использования АБС в стационаре необходимо, как было уже сказано, наличие активной группы специалистов, курирующих программу, внедрение активной стратегии, включающей разные формы ограничения использования АБС (формулярные и протокольные

ограничения) и проспективный аудит с интервенцией и обратной связью. Иначе говоря, правила применения АБС не только доводятся до сведения лечащих врачей, но и в дальнейшем идет активная проверка реализации на практике полученных данных, параллельно происходящая на фоне тех или иных ограничений и свободного доступа к определенным группам АБС. Это облегчает контроль за их применением в стационаре и может быть легко реализуемо даже в учреждениях с ограниченными ресурсами. В дальнейшем основные указанные активные стратегии могут дополняться обучением, рекомендациями и другими дополнительными формами оптимизации использования АБС.

Заключение

Оптимизация использования антимикробных средств не может быть должным образом реализована без системного подхода к проблеме. Образование в сфере рационального применения антибактериальных средств в ЛПУ, создание стационарно-ориентированных протоколов антибактериальной терапии актуальных нозологических форм требует обязательного организационно-административного подкрепления, внедрения и контроля. Только при активном функционировании этих двух составляющих возможно значимое улучшение использования антимикробных средств в стационаре.

Литература

- Решедко Г.К., Козлов Р.С. Состояние резистентности к антиинфекционным препаратам в России: Практич. рук. по антиинфекционной химиотерапии. М.: РЦ «Фармединфо», 2007. С. 32–46.
- Giske C.G., Monnet D.L., Cars O., et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. Vol. 57. P. 813–821.
- Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам // EUR/RC61/Conf.Doc/7.
- Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE // *J. Infect Dis.* 2008. Vol. 197. P. 1079–1081.

5. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010. Vol. 12 (4). С. 284–294.
6. Ушакова Е.А. Экономические аспекты антибактериальной терапии // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия «Медицина». 2000. № 1. С. 126–128.
7. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E.Jr. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 44. P. 159–177.
8. Drew R.H. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program // J. Manag. Care Pharm. 2009. Vol. 15 (Suppl. 2). S. 18–23.
9. Weber D.J. Collateral damage and what the future might hold. The need to balance prudent antibiotic utilization and stewardship with effective patient management // Int. J. Infect. Dis. 2006. Vol. 10 (Supl. 2). S. 17–24.
10. Patterson J.E. Multidrug-resistant gram-negative pathogens: multiple approaches and measures for prevention // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2006. Vol. 27. P. 889–892.
11. Carling P., Fung T., Killion A. et al. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2003. Vol. 24. P. 699–706.
12. Cosgrove S.E., Patel A., Song X. et al. Impact of different methods of feedback to clinicians after postprescription antimicrobial review based on the Centers For Disease Control and Prevention,s 12 steps to prevent antimicrobial resistance among hospitalized adults // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2007. Vol. 28. P. 641–646.
13. Martinez J.A., Nicolas J.M., Marco F. et al. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34. P. 329–336.
14. Sandiumenge A., Diaz E., Rodriguez A. et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 57. P. 1197–1204.
15. Curcio D. Antibiotic Stewardship: Possibilities when resources are limited // In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, ed. J.-L. Vincent. 2010. P. 257–269.

Сравнительная оценка содержания фибриногена в плазме здоровых доноров, дилутированной растворами синтетических коллоидных плазмозаменителей

V. S. Афончиков, A. F. Котлярский, L. A. Михайленко, A. Ю. Каськов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

В работе представлены результаты сравнительного анализа разных характеристик фибринового сгустка и концентрации фибриногена в плазме здоровых доноров, дилутированной растворами синтетических коллоидных плазмозаменителей. Отмечена достоверная разница показателей концентрации фибриногена в дилутированной плазме при определении ее разными методами и различия в механических свойствах образующегося полимера фибрина. На основании полученных результатов сформулированы рекомендации по проведению лабораторного мониторинга состояния свертывающей системы крови у пациентов, которым проводят массивную инфузционную терапию с использованием синтетических коллоидных плазмозаменителей.

Ключевые слова: фибриноген, плазма, синтетические коллоидные плазмозаменители

Comparative evaluation of fibrinogen concentration in the healthy donors plasma, diluted by colloid plasma expanders

V. S. Afonchikov, A. F. Kotlyarskii, L. A. Mihaylenko, A. Yu. Kaskov

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg

Широкое внедрение в повседневную клиническую практику синтетических плазмозамещающих растворов значительно расширило наши возможности по коррекции гиповолемии при разных видах шока и кровопотери [1, 2]. При этом, основным недостатком данной группы инфузионных сред является их влияние на свертывающую систему крови, достаточно часто приводящее к развитию коагулопатии. Она представляет особую опасность для пострадавших с шокогенными травмами, больных с внутренними кровотечениями и для пациентов, которым проводят значительные по своему объему хирургические вмешательства [1, 3, 4].

До настоящего времени нет единого мнения о природе влияния синтетических коллоидных плазмозаменителей на систему гемостаза [5–9]. Одни авторы указывают на возможность блокады фактора VIII и фактора фон Вильлебранда препаратами группы декстранов, другие акцентируют внимание на подавление активности α_2 -антiplазмина, вызывающее активацию фибринолиза. В ряде работ в качестве основных причин коагулопатии рассматри-

вают гемодилюцию и нарушение процессов полимеризации фибрина в присутствии синтетического коллоида [2, 5, 10–13].

Существующие сегодня рекомендации по применению синтетических коллоидных плазмозаменителей из групп декстранов, гидроксиэтилированных крахмалов и модифицированного желатина предполагают возможность их внутривенной инфузии в объемах от 500–1000 мл (декстрыны) до 1500–2000 мл (гидроксиэтилированные крахмалы) и даже более 3000 мл (сукцинилированный желатин) в сутки [1, 2, 4, 14]. Это означает, что в широкой клинической практике возможно применение вышеуказанных растворов в объемах, сопоставимых с объемом циркулирующей плазмы взрослого человека.

Правильная оценка основных показателей, характеризующих гемокоагуляционный потенциал больного, постоянный их мониторинг и правильное понимание механизмов воздействия синтетических коллоидных плазмозаменителей на гемостаз абсолютно необходимы для эффективного и безопасного

клинического применения этих инфузионных сред [2, 11].

Цель исследования — оценка влияния фактора дилюции *in vitro* плазмы здорового донора разными плазмозамещающими растворами на концентрацию фибриногена, массу образующегося фибринового свертка и его динамические характеристики.

Материалы и методы

В качестве источника обедненной тромбоцитами плазмы 20 здоровых доноров использовали свежезамороженную плазму, полученную из одной дозы крови (неконцентрированную), стабилизированную препаратом *CPDA-1*, содержащим цитрат натрия, фосфат натрия, декстрозу и аденин. Плазма была разморожена с соблюдением стандартных условий и использована в исследовании в течение часа после размораживания. Использование размороженной плазмы позволяло полностью исключить фактор влияния тромбоцитов на процесс формирования фибринового сгустка.

В качестве дилутирующего раствора были использованы:

- 1) 0,9% раствор *NaCl*;

- 2) 6% раствор Декстрана-40 (Реополиглюкин);
- 3) 6% раствор Декстрана-70 (Полиглюкин);
- 4) 6% раствор гидроксиэтилированного крахмала 130/0,4 (Волювен);
- 5) 6% раствор гидроксиэтилированного крахмала 200/0,5 (Рефортан);
- 6) 6% раствор гидроксиэтилированного крахмала 450/0,7 (Стабизол);
- 7) 4% раствор сукцинилированного желатина (Гелофузин);
- 8) 20% раствор альбумина.

Во всех пробах проводили разведение *in vitro* донорской плазмы плазмозамещающим раствором в соотношении 1:1.

Исследование цельной донорской плазмы и дилутированной плазмы на содержание в ней фибриногена проводили двумя методами — по Klauss и по Р. А. Рутберг.

Механические свойства образовавшегося фибринового сгустка оценивали методом тромбоэлластографии (тромбоэлластограф Наэмоскоп TEG 5000); при этом проводили сравнительный анализ показателя MA (максимальная амплитуда тромбоэлластограммы после окончательного формирования фибринового сгустка).

Результаты и обсуждение

При исследовании содержания фибриногена в плазме здоровых доноров методом Klauss были получены результаты, представленные в табл. 1

Из приведенных данных видно, что при определении содер-

жания фибриногена в плазме, дилутированный растворами синтетических коллоидных плазмозаменителей, нет достоверной разницы по сравнению с дилюцией физиологическим (кристаллоидным) раствором. Поскольку в основе методики определения содержания фибриногена по Klauss лежит измерение скорости образования фибрина в избытке тромбина, можно предположить, что синтетические коллоидные плазмозаменители не оказывают существенного влияния на этот процесс.

Данные, полученные при исследовании фибриногена в дилутированной плазме по методике Р. А. Рутберг, представлены в табл. 2.

При дилюции плазмы растворами декстранов и гидроксиэтилированных крахмалов получены достоверно меньшие концентрации фибриногена по сравнению с дилюцией плазмы 0,9% раствором $NaCl$ при определении его по методике Р. А. Рутберг. Разница средних величин для проб плазмы, дилутированной растворами сукцинилированного желатина и альбумина, не носила достоверного характера, что может быть связано с недостаточным числом исследований ($n=20$).

Механические свойства образовавшегося фибринового сгустка оценивали при проведении тромбоэлластографического исследования (показатель максимальной амплитуды MA). Результаты этого анализа представлены в табл. 3.

Таблица 1. Сравнение содержания фибриногена в плазме здоровых доноров (г/л), дилутированной растворами синтетических коллоидных плазмозаменителей, по сравнению с плазмой, дилутированной 0,9% раствором хлористого натрия (по методу Klauss)

Проба/дилутирующий раствор	$M \pm m$	p
Цельная плазма	2,76±1,26	—
0,9% $NaCl$	1,55±0,74	—
Декстрон-40	1,69±0,59	>0,05
Декстрон-70	1,51±0,59	—
Гидроксиэтилированный крахмал 130/0,4	1,59±0,71	>0,05
» 200/0,5	1,52±0,63	>0,05
» 450/0,7	1,46±0,47	>0,05
Сукцинилированный желатин	1,29±0,44	>0,05
Альбумин	1,29±0,47	>0,05

В ходе исследования механических свойств фибринового сгустка выявлена достоверная разница между пробами, дилутированными кристаллоидным раствором (0,9% $NaCl$) и растворами синтетических коллоидных плазмозаменителей. Во всех случаях разница достоверна ($p<0,05$).

Содержание фибриногена как в цельной плазме здоровых доноров, так и в дилутированных пробах, определенное по методу Klauss, соответствует степени дилюции и не зависит от особенностей дилутирующего раствора. По-видимому, эта методика, признанная в мире в качестве референтной, точнее всего отражает содержание фибриногена в плазме. В то же время, разница в результатах, полученная при исследовании по методике Р. А. Рутберг, определяется разницей в массе фибрина, образующегося из одинакового количества фибриногена в условиях дилюции плазмы различными растворами синтетических коллоидов [15, 16]. Аналогичным образом, в зависимости от характера образующегося в этих условиях фибрин-полимера меняются и механические свойства сгустка, что отчетливо видно по результатам тромбоэластографии.

Исходя из того, что нам сегодня известно о структуре и процессах формирования полимера фибрина, полученную разницу весовых и механических свойств можно объяснить следующим образом.

В соответствии с теоретическими представлениями о структуре белка, предложенными С. Е. Бреслером и Д. Л. Талмудом, фибриллярная структура фибриногена определяется значительным преобладанием в нем гидрофильных групп над гидрофобными. При этом, в процессе полимеризации и образования фибрина в его структуру включаются молекулы воды, связанные с полимером водородными или ион-дипольными связями. Известно, что из 1 г фибриногена образуется около 4,5 г фибрина. Такая прибавка массы полимера возможна, если к одному фибрин-мономерному фрагменту (молекулярная масса около 330 000 Да) присоединяется около 64 000 молекул H_2O . В то же время, присоединение молекул воды к фибрину, обусловленное относительно слабыми связями, в значительной степени зависит

от характера раствора, в котором происходит этот процесс. Появление в растворе дополнительных синтетических коллоидов способно изменить количество воды, образующей комплексы с полимером фибрлина, что, в конечном итоге, отражается как на его массе, так и на его механических свойствах. При этом дилюция плазмы растворами синтетических коллоидов никак не влияет на количество растворенного в плазме фибриногена, что хорошо видно по результатам исследования концентрации фибриногена по Klauss, так как данная методика не зависит ни от массы образующегося фибрлина, ни от его механических характеристик.

Данные, полученные в ходе сравнения результатов определения фибриногена по Р.А. Рутберг и тромбоэлластограмм, позволяют предположить, что влияние синтетического коллоидного плазмозаменителя на массу и механические свойства фибрлина может зависеть от гидрофильности молекулы коллоида: она наименьшая у декстранов и наибольшая — у желатина.

Важным моментом обсуждения является вопрос: какое из исследований важнее с точки зрения повседневной клинической практики? Несомненно, что определение концентрации фибриногена по методике Klauss является наиболее точным и общепринятым. В то же время, клинициста в большей мере интересует не содержание в плазме I фактора свертываемости, а его способность формировать устойчивый тромб в области повреждения сосудов и обеспечить адекватный гемостаз. Если речь идет о больных и пострадавших, получавших массивную инфузционную терапию в связи с травмой, кровопотерей или большим по своему объему хирургическим вмешательством, и при этом применяли значительные количества синтетических коллоидных плазмозаменителей (что широко встречается в повседневной хирургической практике), то может сложиться ситуация, в которой данные аналитического исследования (по методике Klauss) будут демонстрировать нормальную концентрацию растворенного в плазме фибриногена. Однако при этом образование адекват-

Таблица 2. Сравнение содержания фибриногена в плазме здоровых доноров (г/л), дилютированной растворами синтетических коллоидных плазмозаменителей, по сравнению с плазмой, дилютированной 0,9% раствором натрия хлорида (по методу Р. А. Рутберг)

Проба/дилютирующий раствор	M±m	p
Цельная плазма	3,39±0,93	—
0,9% NaCl	1,83±0,56	—
Декстрон-40	1,06±0,33	<0,05
Декстрон-70	1,15±0,43	<0,05
Гидроксиэтилированный крахмал 130/0,4	1,33±0,40	<0,05
» 200/0,5	1,25±0,31	<0,05
» 450/0,7	1,22±0,37	<0,05
Сукцинилированный желатин	1,48±0,34	>0,05
Альбумин	1,53±0,52	>0,05

Таблица 3. Сравнение механических свойств фибринового сгустка, образовавшегося из плазмы здоровых доноров, дилютированной растворами синтетических коллоидных плазмозаменителей, по сравнению с плазмой, дилютированной 0,9% раствором натрия хлорида (методом тромбоэлластографии)

Проба/дилютирующий раствор	M±m	p
Цельная плазма	27,59±6,88	—
0,9% NaCl	13,43±3,91	—
Декстрон-40	2,82±1,10	<0,05
Декстрон-70	4,25±1,78	<0,05
Гидроксиэтилированный крахмал 130/0,4	4,59±1,76	<0,05
» 200/0,5	5,4±2,24	<0,05
» 450/0,7	4,85±1,88	<0,05
Сукцинилированный желатин	6,98±2,52	<0,05

ного фибринового сгустка может быть серьезно нарушено. Это позволяет рекомендовать при обследовании больных и пострадавших, которым проводят массивную инфузционную терапию с использованием синтетических коллоидных плазмозаменителей, дополнять исследование плазмы по Klauss определением содержания фибриногена по Р. А. Рутберг или тромбоэластографией. При этом нарастание разницы в результатах, полученных по методам Klauss и Рутберг, может служить показателем риска возникновения коагулопатии, вызванной инфузией коллоидных плазмозаменителей.

Выходы

Растворы синтетических коллоидных плазмозаменителей *in vitro* влияют на количественные и качественные характеристики фибринового сгустка.

Исследование концентрации фибриногена в плазме по методу Klauss не отражает влияния синтетических коллоидных плазмозаменителей на плазменные факторы гемокоагуляции.

У пациентов, которым проводят инфузционную терапию с применением растворов синтетических коллоидных плазмозаменителей, помимо определения концентрации фибриногена в плазме по Klauss, рекомендуется параллельно определять его концентрацию по Р. А. Рутберг и/или выполнять тромбоэластографию.

Литература

- Барышев Б. А. Кровезаменители. Справ. для врачей. СПб.: Человек, 2001.
- Boldt J. Fluid Choice for Resuscitation in Trauma // Int. Trauma Care. 2008. Vol. 18, № 1.
- Буланов А. Ю. Особенности инфузционной терапии в геронтологии.

- гической практике // Клин. геронтол. 2003. № 2.
4. Ribeiro M., Epstein M. G., De Araujo Alves L. Volume replacement in trauma // Turk. J. Trauma & Emergency Surg. 2009. Vol. 15 (4). P. 311–316.
 5. Brobi K. Trauma-Induced Coagulopathy // J. Army Med. Corps. Vol. 155 (4). P. 320–322.
 6. D'Angelo M., Dutton R. P. Management of Trauma-Induced Coagulopathy: Trends and Practices // AANA J. 2010. Vol. 78, № 1.
 7. Hess J. R. Blood and Coagulation Support in Trauma Care // Hematology. 2007.
 8. MacLeod J. B., Lunn M., McKenna M. G. et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma // J. Trauma. 2003. Vol. 55. P. 39–44.
 9. Shatz B. H., Winkler A. M., James A. B. et al. Pathophysiology of early trauma-induced coagulopathy: emerging evidence for hemodilution and coagulation factor depletion // J. Trauma, Injury, Inf. and crit. Care. 2011. Vol. 70, № 6.
 10. Галенко С. В., Яковлева Ю. В., Бутров А. В. Использование препаратов гидроксиглукозаминогликанов в интенсивной терапии острых панкреатитов // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15, № 29.
 11. Синауридзе Е. И., Буланов А. Ю., Шербакова О. В. и др. Усиление коагуляции, вызываемое переливанием искусственных плазмозамещающих растворов // Тер. арх. 2009. № 4.
 12. Allen S. R., Kashuk J. L. Unanswered questions in the use of blood component therapy in trauma // Scand. J. Trauma. 2011. Vol. 19. P. 5.
 13. Stabel P. F., Moore E. E., Schreiber S. L. et al. Transfusion strategies in postinjury coagulopathy // Cur. Opin. Anesthesiol. 2009. Vol. 22. P. 289–298.
 14. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline // Crit. Care. 2010. Vol. 14. R52.
 15. Заболотских И. Б., Синьков С. В., Шапошников С. А. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: Рук. для врачей. М.: Практич. медицина, 2008.
 16. Иванов Е. П. Руководство по гемостазиологии (нормальные и нарушенные функции системы гемостаза, клинико-лабораторная диагностика кровотечений, тромбозов и ДВС-синдрома). Минск: Беларусь, 1991.

Влияние бисгуанидинов и бифосфонатов на факторы антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий

А. Г. Афиногенова¹, Д. Ю. Мадай¹, Г. Е. Афиногенов¹, И. К. Лебедева², Т. М. Петрова³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; ² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург; ³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Москва

Резистентность к антисептикам и дезинфициантам может быть как природным наследственным свойством микроорганизма, так и приобретенным в результате мутации либо акцепции плазмид или транспозонов (хромосомное или плазмидное интегрирование, трансмиссивные ДНК-кассеты). При оценке ингибирования МБЛ грамотрицательных микроорганизмов использовали фенотипический метод двойных дисков с ЭДТА, основанный на обнаружении синергизма между цефазидимом, имипенемом, меропенемом и ЭДТА в отношении МБЛ-продуцирующих штаммов микроорганизмов, что проявляется в расширении зон задержки роста в направлении диска с комплексоном. С помощью традиционного метода двойных дисков с ЭДТА выявлена перспективность бифосфонатов в качестве эффективных ингибиторов металло-бета-лактамазы и бета-лактамаз расширенного спектра у резистентных грамотрицательных бактерий на примере клинических штаммов *P. aeruginosa* 804 и *A. baumannii* 4257. В наших исследованиях показано, что сочетанное применение меропенема или цефазидима с суббактерицидными концентрациями антисептика «Пронтосан®», Ксидифона и Бонефоса усиливает действие соответствующего антибиотика.

Ключевые слова: резистентность, антисептики, дезинфицианты, двойные диски с ЭДТА, Пронтосан®

Influence of bisguanidins and biphosphonates on antibiotic resistance of gram-negative bacteria

A. G. Afinogenova¹, D. Yu. Madai¹, G. E. Afinogenov¹, I. K. Lebedeva², T. M. Petrova³

¹ Saint-Petersburg State University; ² Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg;

³ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of RF for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Moscow

Resistance to antiseptics and disinfectants can be both a natural property of the microorganism hereditary or acquired as a result of mutations or penetration of plasmids or transposons (chromosomal or plasmid integration, vector-DNA cassettes). In assessing the inhibition of MBL-negative microorganisms a phenotypic method of double discs with EDTA was used. This method was based on the detection of synergy between ceftazidime, imipenem, meropenem and EDTA against MBL-producing strains of microorganisms. It is manifested in the expansion of growth retardation zone in the direction of the disc with a chelator. Using the traditional method of double disc EDTA it was revealed that bisphosphonates were the effective inhibitors of metallo-beta-lactamase and beta-lactamase of extended spectrum in resistant gram-negative bacteria in example of clinical isolates *P. aeruginosa* and 804 *A. baumannii* 4257. Our studies have shown that the combined use of meropenem or ceftazidime with subbactericidal concentrations of antiseptic «Prontosan®», Ksidifon Bonefos and intensifies the action of an appropriate antibiotic.

Key words: resistance, antiseptics, disinfectants, double discs with EDTA, Prontosan®

В последние годы показано [1, 2], что резистентность к антисептикам и дезинфициантам может быть как природным наследственным свойством микроорганизма, так и приобретенным в результате мутации либо акцепции плазмид или транспозонов (хромосомное или плазмидное интегрирование, трансмиссивные ДНК-кассеты). Естественную резистентность демонстрируют грамотрицательные бактерии, бактериальные споры, микобактерии и, в определенных условиях, — стафилококки. Причиной природной резистентности служит непроницаемость внешних

слоев микробных клеток или хромосом-опосредованная инактивация биоцида. Следовательно, это генетически контролируемое свойство, обеспечивающее бактериальной клетке способность противостоять действию антисептика или дезинфицианта. Приобретенная плазмид-опосредованная резистентность нередко ассоциируется с соединениями ртути и другими солями металлов. В последние годы у *S. aureus*, *Pseudomonas spp.* и *Enterabacteriaceae spp.* такая резистентность выявлена к четвертичным аммониевым соединениям (ЧАС) и другим анти-

септикам [3]. Этот вид устойчивости может реализоваться за счет эфлюкса (*efflux*) уже проникшего в клетку антисептика, его инактивации ферментами и ослабления адгезии препарата к клеточной поверхности в результате изменения протеинов мембранны [4]. Механизм хромосомных мутаций не специфичен и включает клеточные изменения, которые модифицируют ответ микроорганизма на неродственные биоцидные агенты. Модификация внешней мембранны — уже доказанный фактор, выявленный у *P. aeruginosa*, резистентных к ЧАС, и у *Serratia marcescens*, ре-

зистентных к хлоргексидину биглюконату [2].

Отмечено, что механизмы устойчивости к антисептикам и антибиотикам, возможно, похожи, но не идентичны. Таким образом, в случае применения антибиотиков обычно необходимо соотносить минимальные ингибирующие концентрации (МИК) или минимальные бактерицидные концентрации (МБЦК) с уровнем лекарства в сыворотке крови. В противовес этому, антисептики, по существу, применяют для наружного использования в концентрациях, значительно превышающих МИК и МБЦК, и маловероятно, что такие концентрации выбрасываются из бактериальной клетки в результате эффлюкса. Выделяют основные механизмы и мишени воздействия антисептических средств: окисление антисептиками органических веществ микробной клетки; мембрано-атакующее действие, приводящее к повышению проницаемости клеточной мембранны для антибиотика; деструкция клеточных структур (фимбрии, капсула, жгутики, клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, мезосомы, рибосомы, нуклеоид); antimетаболитное и антиферментное действие антисептиков [5].

В настоящее время у пациентов, находящихся на стационарном лечении, увеличивается доля неферментирующих грамотрицательных аэробных бактерий как возбудителей инфекций, например *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и другие. Такие микроорганизмы, как правило, обладают низкой чувствительностью к разным классам антибиотиков, а также способностью приобретать резистентность в процессе терапии, что представляет собой существенную проблему при антибактериальном лечении, а именно резко ограничивает арсенал применяемых для лечения пациентов противомикробных препаратов, в том числе и препаратов резерва — карбаленемов. Поэтому актуальным становится поиск путей усиления действия имеющихся лечебных средств.

Известно несколько механизмов резистентности микроорганизмов к цефалоспоринам III поколения, однако основным

из них является ферментативный гидролиз бета-лактамазами. Из всего разнообразия этих ферментов наибольшую угрозу представляют так называемые бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Благодаря плазмидной локализации генов, распространение этих ферментов среди возбудителей инфекционных болезней человека приняло угрожающий характер. Металлобета-лактамазы (МБЛ) относят к ферментам молекулярного класса B, в активном центре которых присутствует цинк (Zn^{2+}). Вследствие этого, активность ферmenta подавляется *in vitro* не классическими ингибиторами сериновых бета-лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом и др.), а разными хелатирующими ионы двухвалентных металлов агентами, например этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) или 2-меркаптопропионовой кислотой [6]. Однако указанные препараты не разрешены для применения в клинической практике. Поиск путей усиления действия имеющихся средств возможен и за счет обнаружения других препаратов, связывающих металлы в ферменте и увеличивающих выведение катионов Mg^{2+} и Zn^{2+} из металлокомплексов энзимов микроорганизмов (например, среди антисептиков и комплексонов, разрешенных для применения в клинике).

Материалы и методы

При оценке ингибирования МБЛ грамотрицательных микроорганизмов использовали фенотипический метод двойных дисков с ЭДТА, основанный на обнаружении синергизма между цефтазидимом, имипенемом, меропенемом и ЭДТА в отношении МБЛ-продуцирующих штаммов микроорганизмов, что проявляется в расширении зон задержки роста в направлении диска с комплексоном [7]. Принцип метода основан на способности ЭДТА хелатировать ионы цинка из активного центра металло-бета-лактамаз и, тем самым, подавлять их гидролитическую активность в отношении бета-лактамных субстратов. В экспериментах на центральный диск вместо ЭДТА наносили испытуемые препараты и оценивали наличие или отсутствие синергизма.

Предварительно собственную антимикробную активность тестируемых средств определяли диско-диффузионным методом по наличию или отсутствию зон ингибирования роста вокруг дисков, пропитанных испытуемыми препаратами. Контрольным считали штамм *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (МБЛ), а рабочими — *Pseudomonas aeruginosa* 804 и *Acinetobacter baumannii* 4257, оцененные методом двойных дисков с ЭДТА как МБЛ+ и БЛРС+.

Нами были испытаны препараты в разных концентрациях и сочетаниях — комплексоны (в качестве контроля двунатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты 0,5 М, а также субстанции метиленфосфоновой кислоты, дифосфоновой кислоты, Унитиола, официальные препараты «Бонефос» (клодроновая кислота), «Ксидифон» (этидроновая кислота)) и антисептик «Пронтосан®» из группы полимерных бисгуванидинов с содержанием 0,1% полигексанида. Были использованы диски с антибиотиками: Цефтазидим 30 мкг (НИЦФ, Россия), Имипенем 10 мкг (BioMerieux, Франция), Меропенем 10 мкг (НИЦФ, Россия).

Инокулят для исследования диско-диффузионным методом (по М. В. Эдельштейну) готовили параллельно из опытного и контрольного штаммов, суспендируя суточные культуры, выращенные на агаризованной среде при 35 °C, в растворе натрия хлорида до мутности 0,5 по стандарту McFarland. Каждую из взвесей распределяли стерильным ватным тампоном по поверхности агара в трех взаимноперпендикулярных направлениях. По истечении 10 мин на поверхность засеянной среды накладывали диски: в центр — пустой бумажный, на который наносили по 5 мкг 18,7% (0,5М) раствора ЭДТА (рН 8,0) либо один из испытуемых растворов комплексонов, антисептика или их сочетаний, соответственно. Диски с цефтазидимом, имипенемом и меропенемом располагали в соответствии со стандартной методикой. Подготовленные таким образом чашки Петри инкубировали в термостате при 35 °C в течение 18 ч.

В дальнейшем после оценки результатов ингибирования МБЛ

тестируемыми препаратами и их сочетаниями методом серийных разведений в жидкой питательной среде в соответствии с [8] оценивали собственные значения МИК и МБцК антибиотиков, антисептика «Пронtosan®», Ксицифона, Бонефоса в отношении штаммов *P. aeruginosa* 804 и *A. baumannii* 4257. Затем определяли значения МБцК тестируемых антибиотиков в присутствии антисептика и комплексонов. Для этого меропенем или цефтазидим титровали в присутствии постоянной суббактерицидной дозы антисептика «Пронtosan®», Ксицифона, Бонефоса или их сочетаний. Микробные нагрузки тест-штаммов составили 10^7 КОЕ/мл с экспозицией 24 ч. После титрования проводили высев на мясопептонный агар; чашки Петри инкубировали при 37°C 24 ч, фиксировали наличие или отсутствие роста микроорганизмов. Сравнивали полученные значения МБцК антибиотиков и оценивали усиление их действия.

Результаты и обсуждение

При оценке собственной antimикробной активности тестируемых средств в отношении тест-штаммов синегнойной палочки (табл. 1) эффективными считали препараты, вызывающие появление зон задержки роста любого размера.

Данные табл. 1 свидетельствуют, что собственной antimикробной активностью в отношении контрольного штамма *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 обладали: имипенем, меропенем, цефтазидим, ЭДТА, дифосфоновая и метиленфосфоновая кислоты, Пронtosан®. В отношении штамма — продуцента МБЛ *P. aeruginosa* 804 собственной antimикробной активностью обладали антибиотики, ЭДТА, бисфосфонаты, Пронtosан®. Унитиол 5% не обладал собственной antimикробной активностью.

На рис. 1 представлена картина взаимодействия ЭДТА, нанесенного на бумажный диск, с имипенемом (imp), меропенемом (mem), цефтазидимом (ctx), где хорошо видны расширения зон задержки роста в сторону диска с комплексоном. На рис. 2, 3 представлен результат взаимодействия имипенема, меропенема, цефтазидима с дифосфоновой кислотой и метиленфосфоно-

Таблица 1. Оценка собственной antimикробной активности препаратов в отношении тест-штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (диско-диффузионный метод)

Препарат	Зоны задержки роста тест-штамма, Ø мм	
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. aeruginosa</i> 804
ЭДТА 18,7%	13±1,2	18±1,7
Имипенем	16±1,0	13±1,1
Меропенем	15±0,9	13±1,3
Цефтазидим	18±1,6	14±1,2
Дифосфоновая кислота 60%	10±0,7	15±1,1
Метиленфосфоновая кислота 42%	10±0,8	15±1,0
Пронtosан®	8±0,3	8±0,6
Унитиол 5%	0	0

Рис. 1. Взаимодействие ЭДТА с антибиотиками, бумажные диски

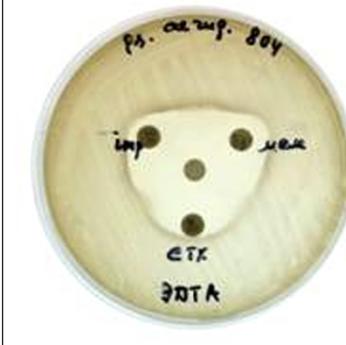


Рис. 2. Взаимодействие дифосфоновой кислоты с антибиотиками



Рис. 3. Взаимодействие метиленфосфоновой кислоты с антибиотиками

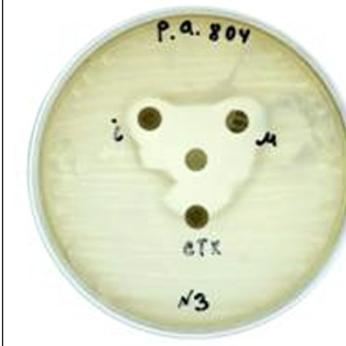


Рис. 4. Взаимодействие Унитиола 20% с антибиотиками



вой кислотой, соответственно, на рис. 4 — эффект взаимодействия антибиотиков с Унитиолом 20%, который в концентрации, значительно выше официальной, проявляет себя как комплексон.

Следующим этапом исследования было определение МИК и МБцК отобранных препаратов в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa* 804 и *Acinetobacter baumannii* 4257, результаты которого приведены в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют о высоком уровне устойчивости штамма *P. aeruginosa* 804 к меропенему, а также о наличии бактерицидного действия комплексонов (Ксицифон, Бонефос), антисептика «Пронtosан®» в отношении штаммов *P. aeruginosa* 804 и *A. baumannii* 4257.

Значения МИК и МБцК тестируемых препаратов достоверно отличались между собой в 2–5 раз ($p<0,001$). В дальнейшем все ука-

Таблица 2. Значения МИК и МБцК лекарственных средств в отношении тест-штаммов микроорганизмов (метод серийных разведений)

Лекарственное средство	Минимальные концентрации лекарственных средств (мкг/мл), n=5			
	<i>P. aeruginosa</i> 804		<i>A. baumannii</i> 4257	
	МИК	МБцК	МИК	МБцК
Меропенем	921,6±98,5	1843,2±197,1	57,6±6,2	307,2±49,3
Цефтазидим	76,8±12,3	153,6±24,6	76,8±12,3	307,2±49,3
Ксидифон	30,0±4,8	120,0±19,2	15,0±2,4	30,0±4,8
Бонефос	18,0±2,8	36,0±5,8	18,0±2,8	36,0±5,8
Пронтосан	19,2±3,1	38,4±6,1	9,6±1,5	38,4±6,1

Таблица 3. Значения МБцК антибиотиков в сочетаниях с другими лекарственными средствами в отношении тест-штаммов микроорганизмов (метод серийных разведений)

Антибиотик в сочетании с другими лекарственными средствами в суббактерицидных концентрациях	<i>P. aeruginosa</i> 804		<i>A. baumannii</i> 4257	
	МБцК антибиотика (мкг/мл), n=5	Усиление действия антибиотика	МБцК антибиотика (мкг/мл), n=5	Усиление действия антибиотика
Меропенем + Пронтосан	230,4±24,6	В 8 раз	28,8±3,1	В 11 раз
Меропенем + Пронтосан + + Ксидифон	1,8±0,2	В 1024 раза	1,8±0,2	В 170 раз
Меропенем + Пронтосан + + Бонефос	3,6±0,4	В 512 раз	3,6±0,4	В 85 раз
Цефтазидим + Пронтосан	14,4±1,5	В 11 раз	14,4±1,5	В 21 раз
Цефтазидим + Пронтосан + + Ксидифон	1,8±0,2	В 85 раз	3,6±0,4	В 85 раз
Цефтазидим + Пронтосан + + Бонефос	3,6±0,4	В 43 раза	1,8±0,2	В 170 раз

занные средства использовали в суббактерицидной ($\frac{1}{2}$ МБцК) концентрации, которая попадала в диапазон бактериостатической дозы. Методом серийных разведений оценивали значения МБцК соответствующего антибиотика в отношении штаммов *P. aeruginosa* 804 и *A. baumannii* 4257 в присутствии того или иного средства (табл. 3).

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что в отношении штамма *P. aeruginosa* 804 действие антибиотика меропенема в присутствии суббактерицидной концентрации препарата «Пронтосан®» усиливается в 8 раз, при добавлении к смеси в суббактерицидной концентрации Бонефоса — в 512 раз, Ксидифона — в 1024 раза. Наилучшие результаты в усилении действия цефтазидима наблюдали при его сочетании с суббактерицидными концентрациями препарата «Пронтосан®» и Ксидифона — в 85 раз, препарата «Пронтосан®» и Бонефоса — в 43 раза. Сочетанное применение цефтазидима

и препарата «Пронтосан®» усиливало действие антибиотика в 11 раз (различия достоверны, $p<0,05$). В отношении штамма *A. baumannii* 4257 действие антибиотиков меропенема и цефтазидима достоверно усиливалось в сочетаниях с антисептиком «Пронтосан®», Ксидифоном и Бонефосом в 85–170 раз ($p<0,05$).

Заключение

Впервые с помощью традиционного метода двойных дисков с ЭДТА выявлена перспективность бифосфонатов в качестве эффективных ингибиторов металло-бета-лактамаз и бета-лактамаз расширенного спектра у резистентных грамотрицательных бактерий на примере клинических штаммов *P. aeruginosa* 804 и *A. baumannii* 4257. Использование метода серийных разведений позволило одновременно определять собственную противомикробную активность препаратов и их различных сочетаний, а также их способность ингибировать МБЛ и БЛРС кли-

нических изолятов. В наших исследованиях показано, что сочетанное применение меропенема или цефтазидима с суббактерицидными концентрациями антисептика «Пронтосан®», Ксидифона и Бонефоса усиливает действие соответствующего антибиотика. Данный эффект выявлен у лекарственных препаратов, разрешенных для применения в практике, но в дозах, значительно меньше клинических. Полученные результаты позволяют клиницистам эффективно использовать сочетанное применение антибиотиков общего действия, антисептиков и бифосфонатов для терапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными неферментирующими грамотрицательными бактериями. Доказанные свойства полимерных бисгуванидинов и комплексонов из группы бифосфонатов делают их перспективными для включения в дезинфицирующие составы.

Литература

- McDonnel G., Russel A. D. *Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance* // Clin. microbiol. Rev. 1999. Vol. 12, № 1. P. 147–179.
- Russel A. D. *Mechanisms of antimicrobial action of antiseptics and disinfectants: an increasingly area of investigation* // J. antimicrob. Chemother. 2002. Vol. 49. P. 597–599.
- Fraise A. P. *Biocide abuse and antimicrobial resistance — a cause for concern?* // J. antimicrob. Chemother. 2002. Vol. 49, № 1. P. 11–12.
- Nikaido H. *Multidrug efflux pumps of gram-negative bacteria* // J. Bacteriol. 1996. Vol. 178, № 20. P. 5853–5859.
- Афиногенов Г. Е., Панарин Е. Ф. *Антимикробные полимеры*. СПб.: Гиппократ, 1993.
- Решедько Г. К., Рябкова Е. Л., Фаращук А. Н., Стражунский Л. С. *Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности* // Клин. микробиол. 2006. Т. 8, № 3. С. 1–17.
- Шевченко О. В., Эдельштейн М. В., Степанова М. Н. *Металло-бета-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий* // Клин. микробиол. 2007. Т. 9, № 3. С. 211–219.
- Методические указания «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», МУК 4.2.1890-04. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. М., 2004.

Состояние моноцитопоэза и функциональная активность моноцитов при сочетанной травме

Л. П. Пивоварова, М. Е. Малышев, О. Б. Арискина, И. В. Осипова, Т. Г. Хабирова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

Исследовали состояние моноцитопоэза и функциональную активность моноцитов у 88 пострадавших с сочетанной механической травмой и шоком II и III степени с разным течением травматической болезни. При нормальном уровне моноцитов в костном мозге и крови, у пациентов с наиболее тяжелой травмой и шоком III степени наблюдалась недостаточность антигенсвязывающей и адгезионной функции моноцитов крови, проявляющихся снижением числа CD14⁺-клеток и снижением экспрессии CD18 моноцитами, что приводит к генерализации бактериальной инфекции и развитию сепсиса и тяжелого сепсиса.

Ключевые слова: сочетанная травма, воспаление, моноциты, посттравматический сепсис

Monocytopoiesis state and functional activity of monocytes with combined mechanical trauma

L. P. Pivovarova, M. E. Malyshev, O. B. Ariskina, I. V. Osipova, T. G. Habirova

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg

Investigated the monocytopoiesis and functional activity of monocytes in 88 patients with combined mechanical trauma and shock grade II and III with a different course of traumatic disease. When the normal level of monocytes in the marrow and blood in patients with the most severe trauma and shock III observed lack antigen and adhesion function blood monocytes, manifesting reduced number of CD14⁺-cells and decreased expression of CD18 monocytes, which leads to the generalization of bacterial infection and sepsis, and severe sepsis.

Key words: combined trauma, inflammation, monocytes, posttraumatic sepsis

Тяжелая сочетанная травма обуславливает формирование вторичной иммунной дисфункции и системного воспаления [1, 2], что приводит к развитию сепсиса и тяжелого сепсиса у 25–40% пациентов [3]. До сих пор остается невыясненным вопрос — недостаточность какого звена противоинфекционного иммунитета при сочетанной травме является определяющей в развитии сепсиса и тяжелого сепсиса.

Важным компонентом антибактериальной резистентности и индукции специфического противоинфекционного иммунитета являются моноциты крови и макрофаги тканей [4, 5]. Однако единого мнения о харак-

тере изменения функций этих клеток при сочетанной травме до настоящего времени не существует. Снижение количества моноцитов и изменение их функциональной активности может быть обусловлено также нарушением разных этапов моноцитопоэза в костном мозге пострадавших при тяжелой травме.

Цель настоящего исследования состояла в изучении состояния моноцитопоэза и функциональной активности моноцитов у пострадавших с сочетанной травмой разной тяжести.

Материалы и методы

Проведено обследование 88 пострадавших с сочетанной механической травмой и шоком II и III степени (средний возраст — 34,8

(28,5; 43,5) года, находившихся на лечении на отделении анестезиологии и реанимации и отделении сочетанной травмы ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе с 2007 по 2012 г. и разделенных на две группы по степени тяжести шока (*табл. 1*). Контрольную группу составили 35 здоровых волонтеров (средний возраст — 33,5 (28,3; 39,8) года), сопоставимых по возрасту и полу с пострадавшими. Тяжесть травмы оценивали, рассчитывая балл шокогенности травмы (БШТ) по шкалам Г. И. Назаренко (1988) и ISS (Injury Severity Score).

Развитие сепсиса и тяжелого сепсиса определяли по наличию признаков, представленных в рекомендациях Калужской согла-

Таблица 1. Общая характеристика пострадавших с сочетанной травмой

Группа	Количество пострадавших			Возраст, лет	БШТ	Балл ISS
	всего	выжившие	умершие			
1-я (шок II степени), n=46	46 (53%)	40 (87%)	6 (13%)	34,0 (27,0; 44,0)	17,0 (14,0; 17,3)	16,5 (14,0; 20,0)
2-я (шок III степени), n=42	42 (47%)	23 (55%)	19 (45%)	38,0 (27,5; 45,0)	23,0* (19,5; 25,7)	22,0* (18,0; 30,7)

* p<0,05 — по сравнению с шоком II степени

Таблица 2. Содержание моноцитов в крови у пострадавших с сочетанной травмой

Группа	Содержание моноцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$			
	Поступление	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1-я (шок II степени)	0,5 (0,3; 0,7), n=46	0,4 (0,1; 0,6), n=44	0,4 (0,2; 0,5), n=46	0,5 (0,4; 0,8), n=45
2-я (шок III степени)	0,2 (0,1; 0,4), n=42	0,3 (0,1; 0,5), n=40	0,3 (0,2; 0,6), n=42	0,6 (0,3; 1,0), n=40
Контрольная, n=35			0,3 (0,2; 0,4)	

сительной конференции (2004). У 42% пострадавших 1-й группы на 3–7-й день развился сепсис, а у 26% — тяжелый сепсис. Во 2-й группе сепсис развился у 48% пострадавших, а тяжелый сепсис — у 52%.

Исследование крови пострадавших проведено при поступлении в противошоковую операционную, через 24 ч, на 3-и, 5-е сутки после травмы (табл. 2). Исследование костного мозга выполняли через 6–12 ч после поступления в стационар, на 3-и и 5-е сутки после инцидента. Костный мозг получали пункцией по методу Аринкина с помощью иглы Касирского. Содержание CD14⁺, CD18⁺- и HLA-DR⁺-моноцитов крови определяли с помощью иммуноцитохимического метода (моноклональные антитела Novocastra, UK).

Полученные данные анализировали с помощью прикладных программ Excel и SPSS 17.0. Все данные представлены в виде медианы с 25 и 75% квартилями. Для определения пороговых значений предполагаемых лабораторных предикторов развития сепсиса и тяжелого сепсиса применяли построение ROC-кривой и ее анализ [6].

Результаты и обсуждение

Общее количество моноцитов крови у всех пострадавших анализируемых групп сохранялось в диапазоне нормальных значений на протяжении всего срока наблюдения.

Морфологическое исследование препаратов костного мозга свидетельствовало о сохранении пула клеток моноцитарного ряда у пациентов исследуемых групп (табл. 3, 4). Также наблюдали тенденцию к повышению числа промоноцитов в костном мозге у пострадавших с шоком III степени, что, возможно, свидетельствует об активации моноцитопозза.

Дальнейший анализ позволил выявить различия в функциональной активности моноцитов крови пострадавших разных групп.

Известно, что транслокация бактериальных антигенов в лимфатические узлы и кровоток приводит к увеличению содержания в крови активированных моноцитов, экспрессирующих HLA-DR-антителы, призванных индуцировать развитие противобактериального иммунитета [7]. Однако исследования E. Faist [4] и R. C. Zahorec [8] показали снижение количества HLA-DR⁺ мононуклеаров в крови при тяжелой

механической травме. Результаты, полученные нами, свидетельствовали о том, что количество HLA-DR⁺-мононуклеаров при поступлении (через 1–2 ч после инцидента) у пострадавших всех групп не отличалось от содержания их в крови здоровых людей (табл. 5).

В течение всего периода наблюдения у больных 1-й группы содержание HLA-DR⁺-мононуклеаров сохранялось на уровне нормы. У больных 2-й группы мы наблюдали достоверное увеличение количества HLA-DR⁺-клеток по сравнению с нормой на 5-е сутки после травмы. Количество HLA-DR⁺-клеток коррелировало с развитием тяжелого сепсиса ($r=0,44$, $p<0,05$). Следовательно, увеличение содержания в крови HLA-DR⁺-клеток в периоде ранних проявлений травматической болезни явилось высокочувствительным тестом бактериальной диссеминации у пациентов с тяжелым сепсисом, что подтверждается результатами ROC-анализа (рисунок).

Пороговым значением для содержания HLA-DR⁺-мононуклеаров в крови для диагностики бактериальной диссеминации является $1,25 \cdot 10^9/\text{л}$ (78% чувствительности и 87% специфично-

Таблица 3. Содержание промоноцитов в костном мозге у пострадавших с сочетанной травмой

Группа	Содержание промоноцитов в костном мозге, %		
	Поступление	3-и сутки	5-е сутки
1-я (шок II степени)	0,4(0,1; 0,6), n=46	0,5(0,3; 1,3), n=44	0,7(0,3; 1,4), n=45
2-я (шок III степени)	1,0(0,7; 1,5)*, n=42	0,8(0,1; 1,2), n=40	0,7(0,3; 1,2), n=42
Контрольная, n=35		0,5(0; 0,7)	

* $p<0,05$ — по сравнению с шоком II степени

Таблица 4. Содержание моноцитов в костном мозге у пострадавших с сочетанной травмой

Группа	Содержание моноцитов в костном мозге, %		
	Поступление	3-и сутки	5-е сутки
1-я (шок II степени)	3,0 (2,4; 4,0), n=46	1,5 (1,0; 2,1), n=44	1,2 (0,8; 2,1), n=45
2-я (шок III степени)	2,1(1,1; 4,3), n=42	1,7 (0,8; 2,0), n=40	2,0 (0,5; 5,7), n=42
Контрольная, n=35		2,4 (1,2; 3,5)	

Таблица 5. Содержание HLA-DR⁺-мононуклеаров в крови у пострадавших с сочетанной травмой

Группа	Содержание HLA-DR ⁺ -мононуклеаров, ·10 ⁹ /л			
	Поступление	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1-я (шок II степени)	0,98(0,68; 1,46), n=46	0,89(0,57; 1,38), n=44	0,90(0,59; 1,25), n=46	1,12(0,8; 1,53), n=45
2-я (шок III степени)	0,71 (0,41; 1,01), n=42	0,63 (0,42; 1,33), n=40	0,73 (0,47; 0,98), n=42	1,32 (0,97; 1,95)*, n=40
Контрольная, n=35	0,90 (0,67; 0,99)			

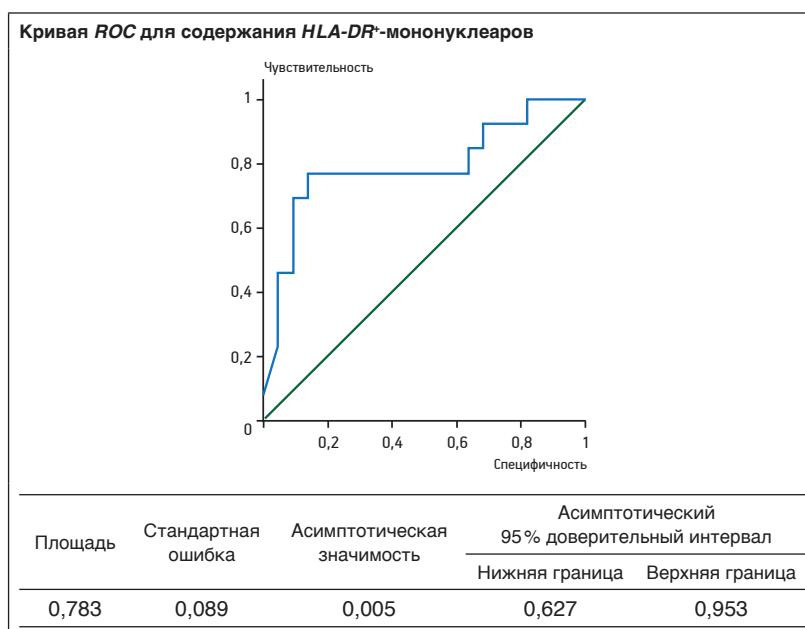
* p<0,05 — по сравнению с нормой

сти), что соответствует хорошей предсказательной ценности.

S. Cunnigam и соавт. [9] показали, что при поступлении в стационар в крови у пострадавших в несколько раз возрастает содержание ЛПС-связывающего белка (LBP), который в комплексе с ЛПС способствует распознаванию бактериальных антигенов Toll-подобными рецепторами-4 (Toll-like receptor-4, TLR-4) моноцитов и макрофагов. Комплекс ЛПС+LBP+TLR выявляется с помощью моноклональных антител к CD14. У пациентов обеих групп содержание CD14⁺-клеток было снижено вплоть до 3 сут наблюдения, и только у пострадавших 1-й группы уровень CD14⁺-моноцитов восстанавливался до нормы к 5 сут после травмы (табл. 6).

Экспрессия моноцитами крови TLR отражает активацию неспецифической антибактериальной защиты. Учитывая реальные условия для бактериальной транслокации со слизистой оболочки кишки или верхних дыхательных путей в кровь, наличие гнойных процессов в периоде ранних проявлений травматической болезни, полученные результаты свидетельствуют о недостаточности антигенсвязывающей функции моноцитов крови у пациентов с сочетанной травмой.

Исследование содержания в крови пострадавших CD18⁺-мононуклеаров, экспрессирующих α-цепь β2-интегринов, ассоциированных с адгезией кле-



ток в ходе межклеточных взаимодействий, показало, что их количество сохраняется в пределах нормальных значений на всех сроках наблюдения у больных с шоком II степени. У больных с шоком III степени количество CD18⁺-мононуклеаров было достоверно снижено по сравнению с нормой вплоть до 3-х суток после инцидента и восстанавливалось только на 5 сутки (табл. 7).

Таким образом, в раннем периоде травматической болезни (до 3 сут) при более тяжелой травме с шоком III степени наблюдали нарушение межклеточных адгезионных взаимодействий, необходимых для развития реакций

клеточного и гуморального иммунитета.

Таким образом, при сочетанной травме наблюдается сохранение количества клеток моноцитарного ряда как в костном мозге, так и в крови. Однако у всех пациентов с сочетанной травмой снижена экспрессия TLR (снижение количества CD14⁺-клеток) моноцитами крови до 3 сут после травмы. При этом у пострадавших с шоком II степени тяжесть сохраняются адгезивные свойства моноцитов, проявляющиеся в нормальном уровне экспрессии антигепрезентирующих рецепторов, таких как CD18 и HLA-DR. У пациентов с наиболее тяжелой травмой и шоком III

Таблица 6. Содержание CD14⁺-клеток в крови у пострадавших с сочетанной травмой

Группа	Содержание CD14 ⁺ -клеток, ·10 ⁹ /л			
	Поступление	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1-я (шок II степени)	0,016** (0,008; 0,022) n=46	0,013** (0,006; 0,024) n=44	0,011** (0,007; 0,015) n=46	0,017 (0,01; 0,029) n=45
2-я (шок III степени)	0,011** (0,006; 0,020) n=42	0,012** (0,003; 0,023) n=40	0,009** (0,004; 0,015) n=42	0,011** (0,006; 0,015) n=40
Контрольная, n=35	0,04 (0,02; 0,06)			

* p<0,05 — по сравнению с шоком II степени; ** p<0,05 — по сравнению с нормой

Таблица 7. Содержание CD18⁺-мононуклеаров в крови у пострадавших с сочетанной травмой

Группа	Содержание CD18 ⁺ -мононуклеаров, ·10 ⁹ /л			
	Поступление	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1-я (шок II степени)	1,38 (0,68; 1,73) n=46	1,16 (0,83; 1,57) n=44	1,08 (0,83; 1,75) n=46	1,46 (1,04; 1,74) n=45
2-я (шок III степени)	0,85 (0,44; 1,16)*,** n=42	0,65 (0,33; 1,42)** n=40	0,73 (0,53; 1,10)** n=42	1,21 (0,87; 1,75) n=40
Контрольная. n=35			1,32(1,12; 1,69)	

* p<0,05 — по сравнению с шоком II степени; ** p<0,05 — по сравнению с нормой

степени развитие воспаления сопровождалось снижением числа CD14⁺-клеток вплоть до 5-х суток, а также снижением экспрессии CD18-моноцитами, что, очевидно, является одним из важных условий генерализации бактериальной инфекции и развития сепсиса и тяжелого сепсиса у данной категории больных.

Литература

1. Brochner A. C., Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma // Scand. J. Trauma. 2009. Vol. 17. P. 43–53.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 4. С. 9–21.
3. Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С. А. Селезнева и др. СПб.: Политехника, 2004.
4. Faist E., Angele M. K., Zelder S. Immunoregulation in shock, trauma and sepsis. Immune response in the critically ill. New York—Berlin—Heidelberg: Springer-Verlag, 1999. P. 312–334.
5. Marshall J. C., Cohen J. Immune response in the critically ill. Berlin: Springer-Verlag, 2002.
6. Haijan-Tilaki K. O. et al. A comparison of parametric and approaches to ROC-analysis of quantitative diagnostic tests // Med. Dec. Making. 1997. Vol. 17, № 1. P. 94–102.
7. Ayala A. et al. Mechanisms of immune resolution // Crit. care Med. 2003. Vol. 31, Suppl. 8. S. 558–571.
8. Zaborec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // Bratisl. Lek. Listy. 2001. Vol. 102, № 1. P. 5–14.
9. Cunningham S. C. et al. Serum lipopolysaccharide-binding protein concentrations in trauma victims // Surg. Infect. 2006. Vol. 7, № 3. P. 251–261.

Особенности висцеральных инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

И. М. Самохвалов, С. В. Гаврилин, В. И. Бадалов, А. Н. Петров, А. А. Рудь, Д. П. Мешаков,
С. В. Недомолкин, Ю. Н. Петров

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Частота развития инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами достигает 70–85%. Развитие висцеральных инфекционных осложнений зависит от ряда патогенетических факторов: общей тяжести повреждений, локализации ведущего повреждения, наличия травматического шока тяжелой степени и травматической мозговой комы и ряда других факторов. Висцеральные инфекционные осложнения — наиболее частые осложнения у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами — имеют свои закономерности в развитии и течении. В короткие сроки они приводят к генерализации инфекционного процесса у пострадавших. Профилактика висцеральных инфекционных осложнений лежит в основе профилактики септических осложнений.

Ключевые слова: тяжелая сочетанная травма, инфекционные осложнения, травматическая болезнь

Spesifics of visceral infectious complications in patients with severe associated trauma

I. M. Samokhvalov, S. V. Gavrilin, V. I. Badalov, A. N. Petrov, A. A. Rud, D. P. Meshakov,
S. V. Nedomolkin, Yu. N. Petrov

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

The incidence of infectious complications in patients with severe associated injuries reaches 70–85 %. The development of visceral infectious complications is influenced by a number of pathogenic factors: general injury severity, major injury localization, the presence of severe traumatic shock and traumatic cerebral coma and other factors. Visceral infectious complications are the most common complications in patients with severe associated injuries, being characterised by a certain pattern of the development and course. Within very short time they result in infectious process generalization. Visceral infectious complications prophylaxis underlies septic complications prevention.

Key words: severe associated injury, infectious complications, traumatic disease

В травмоцентрах первого уровня основной входящий поток составляют пострадавшие с тяжелой сочетанной травмой (до 80%). В год клиника военно-полевой хирургии принимает более 700 пострадавших с травмами разной локализации, как правило, с тяжестью повреждений 4 балла и более по шкале ВПХ-П. Развитие инфекционных осложнений (ИО) при тяжелых травмах предопределено особенностями патогенеза и течения травматической болезни [Селезнева С. А., Багненко С. Ф., 2004; Гуманенко Е. К., Лебедев В. Ф., 2006; Самохвалов И. М., Гаврилин С. В., 2012]. Частота развития инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами, по данным клиники военно-полевой хирургии, достигает 80–90%. Инфекционные осложнения являются основной причиной летальных исходов у пострадавших в III пе-

риоде травматической болезни — периоде максимальной вероятности развития осложнений [Самохвалов И. М., Бадалов В. И., Щеглов А. В., 2012].

Целью исследования явилось выявление особенностей и закономерностей развития и течения инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Материалы и методы

Проведен анализ лечения 786 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, поступивших в клинику военно-полевой хирургии ВМА им. С. М. Кирова в 2004–2011 гг. В группу исследования включены пациенты 18–55 лет со сроком лечения в ОРИТ более 2 сут. Из исследования были исключены пострадавшие, умершие в первые трое суток, от травм, не совместимых с жизнью.

Исследуемую группу составили, в основном, мужчины трудоспособного возраста с тяжелыми и

крайне тяжелыми травмами и ведущими по тяжести повреждениями головы, груди. Средняя тяжесть повреждений по шкале ВПХ-П (МТ) составила $9,8,3 \pm 0,65$ балла, тяжесть состояния по шкале ВПХ-СП — $33,5 \pm 0,45$ балла. Летальность составила 28,5%, что было обусловлено большой долей в группе наблюдений пострадавших с тяжелыми и крайне тяжелыми повреждениями. Жизнеугрожающие последствия сочетанной травмы отмечались у 100% пострадавших.

Диагностику инфекционных осложнений у пострадавших проводили с применением стандартных определений случаев госпитальных инфекций. Генерализованные инфекционные осложнения диагностировали согласно клинико-лабораторным признакам, принятым на Согласительной конференции ACCP/SCCM в 1991 г.

Инфекционные осложнения у пострадавших разделяли по классификационному признаку на местные, висцеральные и генерализованные [Гуманенко Е. К., Лебедев В. Ф., Рожков А. С., 1999].

Для оценки динамики клинических проявлений травматической болезни, полиорганной дисфункции (ПОД) и полиорганической недостаточности (ПОН) использовали интегральную шкалу ВПХ-СС [Суворов В. В., 2005].

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с помощью пакетов прикладных программ MS Excel 7.0 и Statistica 6 for MS Windows, предназначенных для решения медико-биологических задач.

Результаты и обсуждение

У 88,5% пострадавших течение травматической болезни сопровождалось развитием различных инфекционных осложнений. Наиболее тяжелые из них — генерализованные — были диагностированы у 49,7% пострадавших, с большой долей тяжелого сепсиса (61,5% случаев).

Максимальная частота развития висцеральных ИО приходилась на 4–7-е сутки, что соответствовало сначала развитию бронхолегочных ИО, а затем — инфекции мочевыделительной системы и ЦНС.

Висцеральные ИО развивались в 86,1% случаев. При изучении этой группы отчетливо выявлялось ее разделение на бронхолегочные висцеральные ИО и висцеральные ИО других органов и систем.

Чаще всего среди висцеральных ИО наблюдали бронхолегочные ИО и плевриты, которые регистрировали в 52,8 и 12,3% случаев, соответственно. Висцеральные ИО центральной нервной системы развивались в 3,4% случаев. Они были представлены менингитами и менингоэнцефалитами, которые в 100,0% случаев развивались на фоне тя-

желой открытой (проникающей) черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и посттравматического полисинусита. Висцеральные ИО мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит и т. п.) регистрировали в 24,1% случаев. Висцеральные ИО брюшной полости (холецистит, панкреатит, антибиотико-ассоциированный колит) и другие висцеральные ИО наблюдали в 7,9 и 1,3% случаев, соответственно.

Таким образом, наибольшую часть висцеральных ИО составили осложнения со стороны органов дыхания — 65,1%. Они развивались у 75,0% пострадавших и были представлены катаральным трахеобронхитом (21,6%), гнойным трахеобронхитом (68,3%) и пневмонией (52,2%).

Установлено, что частота висцеральных инфекционных осложнений, зависела от тяжести сочетанной травмы, которая определялась тяжестью повреждений (морфологический компонент) и тяжестью состояния пострадавшего (функциональный компонент). При изучении зависимости частоты развития ИО от тяжести состояния пострадавших при поступлении выявлена положительная средней силы корреляционная связь.

Наиболее тесная достоверная связь развития висцеральных инфекционных осложнений от тяжести травмы выявлена с бронхолегочными ИО. При этом информативность индекса ВПХ-П (МТ) (F -критерий=120,2, $p<0,000000$) была больше, чем у индекса ВПХ-СП (F -критерий=9,8, $p=0,0019$). Сформирована статистически достоверная модель ($p<0,001$). Получена одна каноническая линейная дискриминантная функция (КЛДФ) с уровнем значимости $p<0,001$ (критерий χ^2 Пирсона — 213,8; число степеней свободы $df=2$) с вкладом этих признаков в дисперсию практически 100%.

Рис. 1. Центроиды групп пострадавших с высоким и низким риском развития бронхолегочных висцеральных инфекционных осложнений на оси выделенной КЛДФ



$$F1=2,024-0,165 \cdot \text{ВПХ-П}-0,035 \cdot \text{ВПХ-СП}.$$

Для практического применения полученной модели используют расчет значения канонической функции и сопоставление ее значения с координатами центроидов (рис. 1).

При значении функции, близком к -1,31, вероятность развития бронхолегочных висцеральных ИО близка к 100%, при значении -0,82 близка к 75,0%, при значении -0,33 равна 50,0%, при значении 0,64 близка к 0%.

При изучении течения катарального трахеобронхита у 21,6% пациентов выявлено, что только в восьми случаях не произошло дальнейшего прогрессирования воспаления верхних дыхательных путей с переходом в гнойный трахеобронхит и пневмонию. В остальных случаях катаральный трахеобронхит способствовал формированию пневмонии через развитие гнойного трахеобронхита.

При анализе характера течения гнойного трахеобронхита установлено, что самостоятельно он протекал только у 23,6% пострадавших, при этом он привел к генерализации инфекционного процесса в 4,7% случаях, а в 47,7% наблюдений сопровождался развитием пневмонии.

У 52,2% пациентов была диагностирована пневмония, которая привела к развитию сепсиса и тяжелого сепсиса в 37,7% случаев. Первично пневмония развивалась в 10,4% без развития трахеобронхита. Средние сроки развития бронхолегочных висцеральных ИО у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами соответствовали началу III периода травматической болезни (табл. 1). Также следует отметить, что пневмонии у выживших пострадавших развивались позднее, чем у умерших ($7,5 \pm 0,59$ и $5,9 \pm 0,5$ сут, соответственно), при этом сроки различались достоверно ($p<0,05$).

Пневмонии у пострадавших с тяжелой травмой отличались особой тяжестью и высокой частотой генерализации инфекционного процесса (до 73,5% от всех генерализованных ИО) вследствие сформированного вторичного иммунодефицита и тотальной иммунодепрессии, формирующемся на фоне ранней ПОН к 4–6-м суткам травматической болезни. Следовательно,

проблема профилактики септических осложнений — это проблема профилактики бронхолегочных висцеральных ИО.

Основное влияние на развитие бронхолегочных висцеральных ИО оказывают пять факторов: 1 — длительность ИВЛ; 2 — аспирация крови в трахеобронхиальное дерево; 3 — тяжелое повреждение реберного каркаса груди; 4 — тяжелая ЧМТ с ушибом или сдавлением головного мозга (особенно в сочетании с тяжелой травмой груди); 5 — раннее развитие паренхиматозной дыхательной недостаточности. Следует отметить, что существенный вклад в патогенетические причины развития бронхолегочных висцеральных ИО вносят травматический шок II–III степени и острые массивные кровопотери.

Длительность ИВЛ у выживших пострадавших при развитии у них бронхолегочных висцеральных ИО составляет $9,1 \pm 1,5$ сут, а без развития — $3,2 \pm 0,9$ сут (различия достоверны, $p=0,0000$). Установлена положительная корреляционная связь ($r=0,63$, $p=0,000$) частоты развития бронхолегочных висцеральных ИО с длительностью ИВЛ и резкое (более чем в 4 раза) стабильное увеличение частоты их развития после 4 сут ИВЛ. Так, при длительности ИВЛ 2–3 сут частота развития бронхолегочных ИО составляла 18,5 и 22,2%, при длительности ИВЛ 4 и 5 сут — 85,7 и 90,0%, соответственно.

В 82,5% случаев при аспирации крови в трахеобронхиальное дерево развивались бронхолегочные висцеральные ИО ($\chi^2=31,43031$, $p=0,04$), что объяснялось двумя причинами: аспирация, как правило, развивалась при тяжелой и крайне тяжелой ЧМТ; кровь является хорошей питательной средой для микроорганизмов и нарушает функцию ворсинчатого эпителия бронхов.

При исследовании связи частоты развития бронхолегочных

Таблица 1. Сроки развития бронхолегочных висцеральных инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

Инфекционное осложнение	$M \pm m$, сут	Значение	
		минимальное	максимальное
Бронхолегочные висцеральные	$4,4 \pm 0,2$	2	12
Пневмония	$6,7 \pm 0,4$	2	11
Катаральный трахеобронхит	$4,5 \pm 0,8$	2	8
Гнойный трахеобронхит	$4,6 \pm 0,21$	3	12

висцеральных ИО с ведущим повреждением выявлено, что чаще всего эти ИО развивались при тяжелой травме головы ($\chi^2=37,4$, $p=0,06$) и груди с положительной силой связи ($\chi^2=18,9$, $p=0,07$). В остальных случаях, когда ведущее повреждение локализовалось в области живота, таза, позвоночника, конечностей, частота развития бронхолегочных висцеральных ИО не превышала 10%.

Проведено исследование связи частоты развития бронхолегочных висцеральных ИО с чаще всего встречающимися клиническими формами острого периода травматической болезни. Его результаты представлены в табл. 2.

Максимальный вклад в патогенез развития бронхолегочных висцеральных ИО вносят такие клинические формы острого периода травматической болезни, как травматический шок III степени и травматическая кома. Поскольку объем кровопотери коррелирует с тяжестью травматического шока ($r=0,36$), он также влияет на частоту развития этих ИО.

При рассмотрении корреляции динамики системы транспорта газов и развитием бронхолегочных висцеральных ИО установлено, что в 57,4% случаев эти осложнения развивались на фоне прогрессирующей паренхиматозной дыхательной недостаточности.

Плевриты составили 12,3% от всех висцеральных ИО. Они были диагностированы у 21,0%

пострадавших. Средний срок развития плеврита составил $8,1 \pm 1,15$ сут. В 86,1% случаев плеврит осложнял течение пневмонии и характеризовался скоплением инфицированного экссудата в плевральной полости. Также следует отметить, что плеврит развивался и на фоне септического процесса как проявление полисерозита.

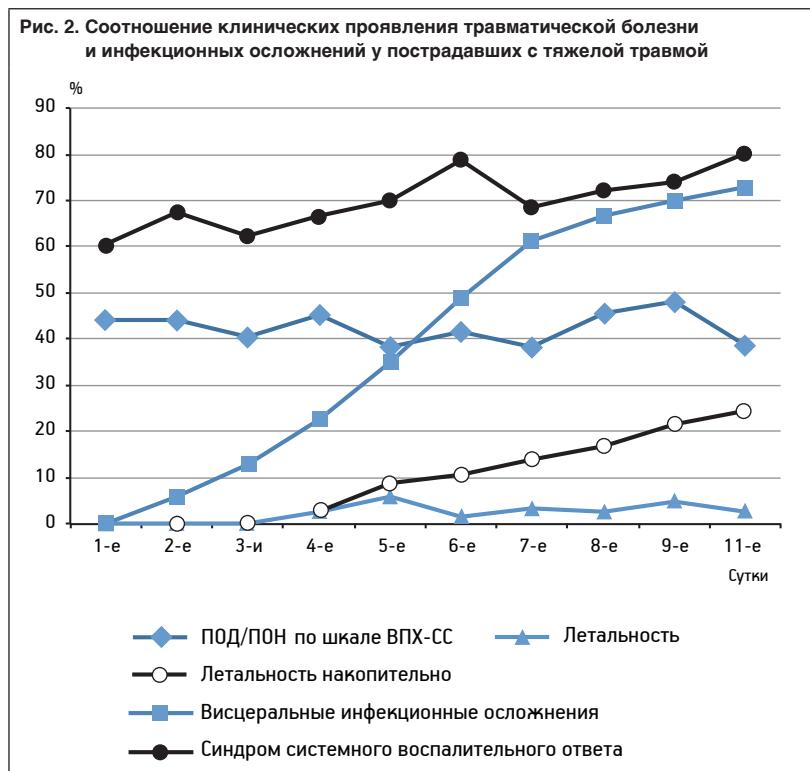
Удельный вес висцеральных ИО со стороны органов брюшной полости составил 7,1%. Они диагностированы у 11,6% пострадавших. Средний срок их развития составил $9,5 \pm 2,1$ сут. Инфекция мочевыделительной системы составила 24,1% от всех висцеральных ИО. Эти осложнения диагностированы у 32,4% пострадавших с тяжелой травмой. Средний срок их развития составил $7,3 \pm 0,7$ сут. Развитие данных осложнений было связано, в основном, с повреждениями спинного мозга и с длительным пребыванием в ОРИТ на ИВЛ при постоянной катетеризации мочевого пузыря.

У большинства пострадавших формы висцеральных ИО сочетались как с местными ИО (в 98,0% от всех местных ИО), так и друг с другом (в 87,1% от всех висцеральных ИО). Так, у 26,3% пострадавших бронхолегочные висцеральные ИО сочетались с висцеральными ИО мочевыделительной системы.

Еще одной особенностью развития висцеральных ИО у пострадавших являлось то, что их развитие происходило на фоне небактериального синдрома сис-

Таблица 2. Оценка вклада эффектов фактора (клиническая форма острого периода травматической болезни) в частоту развития бронхолегочных висцеральных инфекционных осложнений

Критерий	Тяжесть травматического шока, степень			Травматическая кома
	I	II	III	
χ^2	3,16	3,99	5,62	4,61
Уровень значимости p	0,075	0,045	0,018	0,032
Направленность связи	Нет связи	Положительная	Положительная	Положительная



темного воспалительного ответа (ССВО) и органной дисфункции и недостаточности, вызванных травмой (рис. 2).

В результате травмы развивается ССВО небактериального характера в первые 3 сут с резким подъемом на 2-е сутки. С 3-х суток начинают развиваться ИО, основой которых являются висцеральные ИО. На 5-е сутки отмечают вновь увеличение пострадавших с ССВО, что уже связано с генерализацией инфекционного процесса. У большинства пострадавших с первых часов пребывания в ОРИТ диагностируется полиорганная дисфункция и недостаточность, и число пострадавших с ПОД/ПОН, начиная с 8–9-х суток, увеличивается, что связано с развитием тяжелого сепсиса.

Таким образом, у пострадавших с тяжелой травмой развитие любого ИО в ранние сроки после травмы может быстро привести к генерализации инфекционного процесса и летальному исходу.

Нами была отдельно выделена группа пострадавших со сроками лечения более 20 сут, которая составила 16,5% исследованной группы (пострадавшие с тяжелой ЧМТ). У данной категории

пострадавших в 100,0% развивались ИО всех групп, рецидивирующий, волнообразный тип течения бронхолегочных и генерализованных инфекционных осложнений и отмечалась максимальная летальность (до 59,0%).

Выводы

Таким образом, у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой высока частота (86,1%) развития висцеральных инфекционных осложнений. Наиболее частыми висцеральными инфекционными осложнениями тяжелых сочетанных травм являются бронхолегочные — трахеобронхиты и пневмонии (52,0%). Их диагностируют у 78,3% пострадавших, они развиваются в начале III периода травматической болезни ($4,4 \pm 0,2$ сут), а у 42,2% пострадавших являются основной причиной возникновения генерализованных инфекционных осложнений (сепсиса и тяжелого сепсиса).

На частоту развития бронхолегочных висцеральных инфекционных осложнений последовательно влияет ряд патогенетических факторов. В I (остром) периоде травматической болезни основными

являются общая тяжесть повреждений и локализация ведущего повреждения в области головы и груди, а также формирование таких проявлений острого периода травматической болезни, как травматический шок III степени и травматическая кома. В последующие периоды травматической болезни частота развития бронхолегочных висцеральных инфекционных осложнений в максимальной степени определяется длительностью ИВЛ и развитием паренхиматозной дыхательной недостаточности, в виде синдрома острого повреждения легких.

Развитие манифестации висцеральных инфекционных осложнений происходит в закономерные сроки течения травматической болезни, что может быть использовано в алгоритмах их активной диагностики, профилактики и лечения.

Литература

- Селезнев С. А., Багненко С. Ф., Шапота Ю. Б., Курьгина А. А. Травматическая болезнь и её осложнения. СПб.: Политехника, 2004.
- Гуманенко Е. К., Лебедев В. Ф. Политравма и госпитальные инфекции научная конференция: новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени. СПб., 2006. С. 19–23.
- Самохвалов И. М., Гаврилин С. В., Мешаков Д. П. Пути улучшения реаниматологической помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой // Воен.-мед. журн. 2012. Т. 133, №2. С. 19–24.
- Самохвалов И. М., Бадалов В. И., Петров А. Н. и др. Прогнозирование, диагностика и профилактика инфекционных осложнений при тяжелой сочетанной травме позвоночника // Инфекции в хирургии. 2012. № 3. С. 12–16.
- Гуманенко Е. К., Лебедев В. Ф., Рожков А. С. Инфекционные осложнения ранений и травм (терминология, определение, классификация) // В сб.: Научн.-практич. конф. «Актуальные вопросы инфекции в хирургии». М., 1999. С. 52–59.
- Самохвалов И. М., С. В. Гаврилин, Щеголев А. В. Алгоритм оказания реаниматологической помощи пострадавшим с тяжелыми сочетанными повреждениями // Вестн. анестезиол. 2011. Т. 8, № 2. С. 3–8.

Данные микробиологического мониторинга проблемных возбудителей в Санкт-Петербургском городском центре по лечению тяжелого сепсиса

S. A. Шляпников^{1, 2}, N. R. Насер^{1, 2}, V. V. Федорова²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Цель данной работы состояла в оценке необходимости локальной оптимизации антибактериальной терапии в структурных подразделениях городского септического центра. На основании результатов анализа данных микробиологического мониторинга была определена структура ведущей микрофлоры и антибиотикочувствительность основных проблемных возбудителей в отделениях септического центра. Подтверждена безусловная необходимость локальной оптимизации антибактериальной терапии, основанной на данных постоянного расширенного мониторинга микрофлоры в структурных подразделениях городского септического центра.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, микробиологический мониторинг, проблемные возбудители, антибиотикочувствительность, антибиотикорезистентность

The data of microbiological monitoring of problem agents in St. Petersburg city centre on treatment of severe sepsis

S. A. Shlyapnikov^{1, 2}, N. R. Nasser^{1, 2}, V. V. Fedorova²

¹ Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg;

² North-West State Medical University, St. Petersburg

The purpose of this work consisted in the assessment of necessity of local optimisation of antibacterial therapy in structural divisions of city centre on treatment of severe sepsis. Based on results of analysis of data of microbiological monitoring the structure of leading microflora and antibiotic sensitivity was determined the main problem agents in units of septic centre. Absolute necessity of local optimisation of antibacterial therapy based on the data of continuous extended monitoring of the microflora in structural divisions of city centre on treatment of severe sepsis is confirmed.

Key words: antibacterial therapy, microbiological monitoring, problem agents, antibiotic sensitivity, antibiotic resistance

Высокая летальность пациентов с тяжелым сепсисом является одной из актуальных проблем систем здравоохранения во всем мире. Для организации эффективной системы оказания высококвалифицированной медицинской помощи при тяжелом сепсисе в Санкт-Петербурге был создан в 2008 г. Городской центр по лечению тяжелого сепсиса (ГЦЛТС). Центр функционирует на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (СПБНИИСП), в его состав входит отделение реанимации (4 койки) и хирургическое отделение (30 коек) [1, 2].

Антибактериальная терапия является важнейшим компонентом комплексной терапии сепсиса. Цель данной работы состояла в определении необходимости локальной оптимизации антибакте-

риальной терапии в структурных подразделениях септического центра. В связи с этим, решали следующие задачи: определение структуры ведущей микрофлоры в отделениях септического центра и влияющих на это факторов; определение антибиотикочувствительности основных проблемных возбудителей в отделениях септического центра [3–5].

В рамках инфекционного контроля в стационаре проводят постоянный микробиологический мониторинг отделений реанимации и интенсивной терапии и отделений хирургического профиля.

Больные с так называемой гнойно-септической инфекцией (ГСИ) всегда требуют особого внимания при эпидемиологическом наблюдении. В отделениях хирургического профиля доминирование в структуре воз-

будителей ГСИ одного-двух госпитальных штаммов с выраженной антибиотикорезистентностью является предвестником осложнения эпидемиологической обстановки. Большая часть больных ГЦЛТС — это пациенты, переведенные из других отделений СПБНИИСП или других городских стационаров, в отделении реанимации ГЦЛТС — все больные переведены из других отделений или ЛПУ, чаще всего переведены непосредственно из реанимационных отделений. Соответственно, это пациенты, контактированные нозокомиальной флорой (часто более одного/двух госпитальных штаммов с выраженной антибиотикорезистентностью), имеющие на момент перевода в ГЦЛТС 1–2 очага и более инфекции и несколько факторов риска развития осложнений по тяжести патологии, тя-

жести состояния и необходимости проведения большого объема инвазивных манипуляций, в том числе повторных оперативных вмешательств [6].

Микробиологические исследования выполняли в бактериологической лаборатории СПбНИИСП в 2009 г. — ручным методом, а с 2010 г. — с использованием аппарата Vitek-2 — полностью автоматической системы идентификации и определения чувствительности микроорганизмов к антибиотическим препаратам — и с использованием аппарата Васт/ALERT® 3D для контроля стерильности крови и других биологических жидкостей и культивирования микобактерий. Полученные данные были обработаны с помощью рекомендованной ВОЗ компьютерной аналитической программы оценки данных антибиотикограмм микроорганизмов «WHONET» [6].

Были проанализированы данные мониторинга возбудителей, выделенных от больных Городского септического центра (отделение реанимации и хирургическое отделение) за 2009–2012 гг. Выполняли регулярные бактериологические исследования материала из первичных очагов инфекции и потенциальных очагов нозокомиальной инфекции (кровь, моча, мокрота, санационный материал из трахеи или промывные воды БАЛ), по показаниям — цереброспинальная жидкость, плевральная жидкость.

Набор основных проблемных микроорганизмов за время наблюдения не изменился и является достаточно стандартным, изменялось лишь соотношение возбудителей внутри этой

группы. Основные проблемные микроорганизмы: А) грамположительные: 1) золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный *S. aureus* — MRSA); 2) энтерококки *Enterococcus spp.* (ванкомицин-резистентный энтерококк, VRE); Б) грамотрицательные: 3) *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) — полирезистентный; 4) *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*, EBSL(+)) — клебсиелла, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра; 5) *Escherichia coli* (*E. coli*, EBSL(+)) — кишечная палочка, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра; 6) *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) — синегнойная палочка полирезистентная [3, 4, 7].

Как видно из представленных на рис. 1 данных, в период с 2009 по 2012 г. соотношение грамположительных и грамотрицательных проблемных возбудителей, выделенных от пациентов отделения реанимации ГЦЛТС, имело определенную тенденцию к изменению. Доля грампозитивных бактерий снизилась с 34,2% в 2009 г. до 20,5% в 2012 г., а грамнегативных микроорганизмов возросла с 65,8% в 2009 г. до 79,5% в 2012 г.

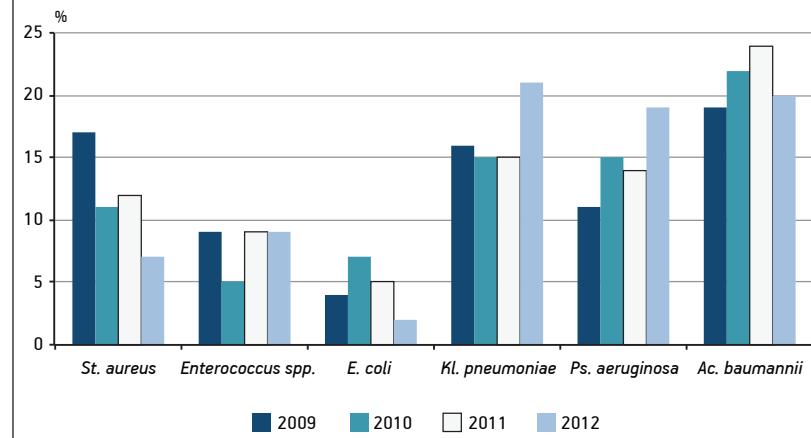
Основным лидирующим возбудителем в отделении реанимации ГЦЛТС в 2009 г. являлся *A. baumannii*, второе место занял *S. aureus*, на третьем месте — *K. pneumoniae*, на четвертом — *P. aeruginosa*, пятое и шестое места разделили между собой представители рода *Enterococcus spp.* и *E. coli*. В последующем *A. baumannii* оставался постоянным лидером до 2012 г., когда его с преимуществом в 1% опередила *K. pneumoniae*. Как уже

было отмечено, вторым по распространенности возбудителем в 2009 г. был *S. aureus*, который впоследствии сместился на второе, третье, четвертое и, наконец, пятое место в 2012 г., что, скорее всего, связано с проведением необходимых эпидемических мер и активным предупредительным применением противостафилококковых антибактериальных препаратов. *K. pneumoniae* в 2010 и 2011 гг. была на втором месте по частоте встречаемости и в 2012 г. заняла первое место. *P. aeruginosa* оказалась на втором месте в 2010 г., но позже сместилась на третье место и уверенно занимала его в 2011 и 2012 гг. *Enterococcus spp.* оставался в течение трех лет на пятом месте, в 2012 г. сместился на четвертое место. *E. coli*, не считая 2010 г., достаточно стабильно оставалась на последнем, шестом, месте в этой группе.

При сравнении спектров штаммов основных проблемных возбудителей, выделенных от пациентов ГЦЛТС и больных других реанимационных отделений СПбНИИСП, следует отметить, что *S. aureus* в других ОРИТ сохранил лидирующие позиции в течение двух лет наблюдения, в реанимации ГЦЛТС этот возбудитель был на втором месте уже в 2009 г. с последующим понижением до пятой позиции. Другой грамположительный проблемный возбудитель *Enterococcus spp.* во всех реанимационных отделениях достаточно стабильно находился на пятом месте по частоте выделения от больных, тенденция появления и нарастания количества выделенных штаммов ванкомицин-резистентных энтерококков в равной мере прослеживается во всех реанимационных отделениях [4].

Среди грамотрицательных проблемных возбудителей наиболее активно за время наблюдения себя проявила *K. pneumoniae*, которая к 2012 г. в отделении реанимации ГЦЛТС вышла на первое место среди выделенных возбудителей, в других ОРИТ СПбНИИСП — на второе место. *P. aeruginosa* достаточно стабильно, с некоторыми колебаниями в позициях, оставалась на третьем месте во всех реанимационных отделениях. *A. baumannii* остался лидером в септической реанимации с 2009 по 2011 г., лишь в 2012 г. отошел на вторую пози-

Рис. 1. Структура основных проблемных возбудителей, выделенных от пациентов отделения реанимации ГЦЛТС в 2009–2012 гг.



цию, в других реанимационных отделениях этот возбудитель, наоборот, только к 2011 г. вышел в лидеры. В результате проведенного сравнения полученных данных становится очевидно, что тенденции изменения спектра выделяемых проблемных возбудителей во всех реанимационных отделениях были похожими, но в реанимации ГЦЛТС они проявлялись на 1–2 года раньше.

В спектре микрофлоры реанимационного отделения ГЦЛТС преобладают грамотрицательные возбудители, а среди грамотрицательной флоры преобладают представители семейства энтеробактерий и неферментирующих микроорганизмов, лидерами среди которых являются *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, что соответствует российским и зарубежным данным. Стабильное третье место *P. aeruginosa* свидетельствует о недостаточном уровне проводимых эпидемических мер, несмотря на то, что этот уровень в реанимационном отделении ГЦЛТС выше в сравнении с другими реанимационными отделениями СПБНИИСП, но недостаточный, учитывая особую эпидемиологическую обстановку при концентрации больных с тяжелой ГСИ в одном реанимационном отделении [3, 4, 8].

Согласно представленным данным (рис. 2), за время наблюдения с 2009 по 2012 г. соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов среди ведущих проблемных возбудителей, выделенных от пациентов хирургического отделения ГЦЛТС, оставалось достаточно стабильным. Доля грампозитивных бактерий колебалась в пределах 31,9–39,7%, а грамнегативных микроорганизмов — в пределах 60,3–68,1%. Преобладание грамотрицательной флоры также очевидно.

В хирургическом отделении ГЦЛТС в 2009 г. чаще всего от пациентов выделялась *E. coli*, на втором месте — *S. aureus*, на третьем и четвертом местах: *K. pneumoniae* и *Enterococcus spp.*, соответственно. Пятое место поделили между собой *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. В дальнейшем наблюдали следующее: кишечная палочка спустилась на один, потом на два пункта ниже, но в 2012 г. вернула свое первенство; *S. aureus* достаточно стабиль-

но за все время наблюдения был вторым по частоте выделения. *K. pneumoniae* удалось значительно продвинуться в своем положении, и в 2012 г. она разделила с *E. coli* первое место. Возбудители рода *Enterococcus spp.* смогли подняться на две позиции в 2010 г., затем вернуться в исходное положение и в 2012 г. — удержаться на третьем месте. Синегнойная палочка поднялась на третье место в 2010 и в 2012 г., *A. baumannii* через год занял четвертое место и стабильно удерживал его в течение всего периода наблюдения. Прослеживается тенденция, отмеченная выше, — наступление ведущих грамотрицательных лидеров *K. pneumoniae* и *A. baumannii*.

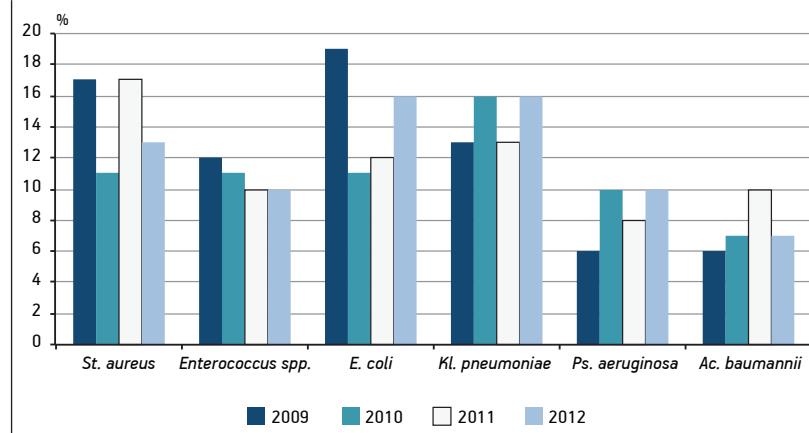
При сравнении структуры спектра ведущей микрофлоры хирургического отделения ГЦЛТС с другими отделениями хирургического профиля СПБНИИСП обращает на себя внимание схожесть спектров основных возбудителей отделения центра и отделений общехирургического профиля, в СПБНИИСП это отделения с преобладанием экстренной интраабдоминальной патологии, что можно объяснить схожим спектром патологии — доля пациентов с очагами интрабрюшной инфекции является преобладающей в отделении ГЦЛТС. Имеются отличия в пейзаже возбудителей в сравнении с отделением травматологии, где 49% всех выделенных микроорганизмов приходится на золотистый стафилококк, и с отделением урологии, где соотношение грамположительной и грамотрицательной флоры оказалось равным, а основные выделенные

возбудители были представлены *E. coli*, *K. pneumoniae* и коагулазонегативными стафилококками. Очевидно, что спектр микрофлоры отделения ГЦЛТС зависит от характера патологии больных, находящихся в нем. Подобные особенности пейзажа микрофлоры отделений хирургического профиля стационаров описывают российские исследователи [9]. Далее будет рассмотрена динамика антибиотикочувствительности основных проблемных возбудителей ГЦЛТС.

На протяжении долгого времени *Staphylococcus aureus* известен как один из основных возбудителей широкого спектра инфекций у человека — от легких инфекций кожи до тяжелой бактериемии. Метициллин-резистентный штамм *S. aureus* (MRSA) впервые был описан в начале 1960-х гг., в настоящее время частота его встречаемости в стационарах разных стран очень вариабельна и находится в пределах от 3–5 до 80–90%, количество штаммов *S. aureus* резистентных к беталактамам, в Европе составляет около 20%, а в США этот показатель превышает 50%. В России, согласно предварительным данным исследования РЕВАНШ (2006–2007 гг.), доля *S. aureus* в этиологии нозокомиальных инфекций составляла около 20%. По данным российского многоцентрового исследования эпидемиологии резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ, частота MRSA составила 49,9%, варьируя от 0 до 83% в разных стационарах [6, 8, 10, 11].

S. aureus занимал второе место среди основных возбудителей в

Рис. 2. Структура основных проблемных возбудителей, выделенных от пациентов хирургического отделения ГЦЛТС в 2009–2012 гг.



отделении реанимации ГЦЛТС в 2009 г., впоследствии сместился со второго на пятое место к 2012 г., что, скорее всего, связано с проведением необходимых эпидемических мер и активным предупредительным применением противостафилококковых антибактериальных препаратов. *S. aureus* хирургического отделения ГЦЛТС достаточно стабильно за все время наблюдения был вторым по частоте выделения.

Из представленных данных (табл. 1) очевидно, что в отделении реанимации ГЦЛТС доля штаммов *S. aureus*, не чувствительных к оксациллину, соответственно метициллин-резистентных штаммов, за прошедшие четыре года наблюдения возросла с 88 до 92%. В отношении чувствительности золотистого стафилококка к другим антибактериальным препаратам можно отметить как положительные, так и отрицательные тенденции. К сожалению, наблюдают снижение чувствительности к ципрофлоксацину на 6%, которая в 2012 г. составила всего 14%, что, вероятно, связано с нерациональным использованием этого антибиотика на практике. Также очевидно нарастание количества штаммов, резистентных

к клиндамицину и эритромицину, и увеличение числа штаммов золотистого стафилококка, чувствительных к гентамицину до 40% в 2010 г. с последующим снижением этой доли до 22% в 2012 г. Это, скорее всего, можно объяснить обоснованным сокращением неоправданно широкого применения гентамицина с последующим расширением его применения. С удовлетворением следует отметить, что вследствие оптимизации примененияrifampicina и доксициклина, количество штаммов золотистого стафилококка, чувствительных к ним, возросло за время наблюдения и в 2012 г. составило 42 и 95%, соответственно, а чувствительность *MRSA* к ванкомицину остается стопроцентной.

Ситуация в отношении чувствительности золотистого стафилококка в хирургическом отделении ГЦЛТС лучше по сравнению с отделением реанимации. Доля штаммов, чувствительных к оксациллину, была самой низкой в 2010 г. и составила 42%, а к 2012 г. возросла до 58%. Доля штаммов, чувствительных к другим значимым для стафилококка антибиотикам, в 2012 г. не опускалась ниже 53%.

Такая высокая доля *MRSA* в 2012 г. (92% — в отделении реанимации ГЦЛТС и 42% — в хирургическом отделении ГЦЛТС) требует обязательного учета анти-*MRSA*-стафилококкового препарата при назначении эмпирической антибактериальной терапии. Кроме того, этот факт заставляет обратить внимание на качество проводимых профилактических эпидемиологических мер в отделениях.

Другим грамположительным микроорганизмом из группы основных проблемных микроорганизмов являются представители рода *Enterococcus* spp. Значение энтерококков как возбудителей нозокомиальных инфекций в мире существенно возросло за последние годы. Наиболее проблемными они являются как возбудители инфекций мочевыводящих путей и нозокомиальных бактериемий, которые, как правило, связаны с центральным венозным катетером.

По данным отечественных авторов, значение *Enterococcus* spp. при нозокомиальных инфекциях определяется не только распространностью данного возбудителя (около 5%), сколько его резистентностью к чаще всего назначаемым в клинике препаратам. Энтерококки обладают природной резистентностью к цефалоспоринам, а также могут вырабатывать устойчивость практически ко всем классам антибиотиков, включая пенициллины, аминогликозиды и гликопептиды. При исследовании антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в российских ОРИТ были выявлены единичные штаммы, нечувствительные к гликопептидам: резистентность к ванкомицину составила лишь 1,9% [3, 4, 8].

Как было указано выше, по частоте встречаемости среди возбудителей в хирургическом отделении энтерококк поднялся с четвертого на третье место. Резистентность его возросла к 2012 г. практически ко всем значимым препаратам: лишь десятая часть выделенных штаммов энтерококков оказалась чувствительной к ампициллину и ципрофлоксацину, третья часть — к гентамицину, и, что особенно важно, одна пятая часть штаммов, выде-

Таблица 1. Динамика антибиотикочувствительности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов ГЦЛТС в 2009–2012 гг.

Антибиотик	Отделение	Доля антибиотикочувствительных штаммов <i>S. aureus</i> , %			
		2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Оксациллин	ХО	50	42	57	58
	ОРИТ	12	16	22	8
Гентамицин	ХО	66	58	57	73
	ОРИТ	24	40	33	22
Ципрофлоксацин	ХО	—	57	68	53
	ОРИТ	—	20	24	14
Рифампицин	ХО	78	58	71	76
	ОРИТ	37	51	33	42
Доксициклин	ХО	84	75	100	100
	ОРИТ	70	78	100	95
Клиндамицин	ХО	67	87	78	72
	ОРИТ	85	58	68	47
Эритромицин	ХО	55	65	71	70
	ОРИТ	68	49	64	50
Ванкомицин	ХО	100	100	100	100
	ОРИТ	100	100	100	100

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: ХО — хирургическое отделение ГЦЛТС; ОРИТ — отделение реанимации ГЦЛТС

ленных в отделении, устойчива к ванкомицину (табл. 2).

Положение энтерококка в отделении реанимации на одну позицию ниже по сравнению с хирургическим отделением: в течение трех лет он стабильно занимал пятое место, но в 2012 г. вышел на четвертое место по количеству выделенных штаммов. Чувствительность реанимационных энтерококков к таким препаратам, как ампициллин, ципрофлоксацин, гентамицин, меньше, чем чувствительность энтерококков хирургического отделения, но резистентность их к ванкомицину в 2012 г. была на 6% ниже, чем резистентность отделенческих энтерококков.

Следует отметить положительный момент — уменьшение доли ванкомицин-резистентных энтерококков, выделенных от пациентов ГЦЛТС за время наблюдения, что наглядно представлено на примере хирургического отделения. Но эта доля остается значимой и требует обязательного постоянного мониторинга и назначение антиэнтерококковых антибактериальных препаратов с учетом представленных данных.

Далее перейдем к рассмотрению грамотрицательных основных проблемных микроорганизмов, в частности к рассмотрению представителей семейства энтеробактерий — *E. coli* и *K. pneumoniae*. Основные проблемы резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий связанны с выработкой бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС — *EBSL*), что приводит к достоверному ухудшению исхода инфекции: повышению летальности, длительности госпитализации, стоимости лечения. Распространенность БЛРС-продуцирующих штаммов в российских ОРИТ остается по-всеместно высокой и составляет 64–100% [3, 4, 8].

По данным российских исследований, распространение продукции БЛРС среди *E. coli* в ОРИТ составило 15,8% в 1996–1997 гг. и 54,7% — в 2002–2004 гг. Нарастание резистентности к цефалоспоринам I–IV поколений у клебсиелл за счет выработки БЛРС составило около 60 и 84,3%, соответственно. Отмечается нарастание резистентности этих микроорганизмов к гентамицину (в 2002–2004 гг. 75,2% штаммов

Таблица 2. Динамика антибиотикочувствительности штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных от пациентов ГЦЛТС в 2009–2012 гг.

Антибиотик	Отделение	Доля антибиотикочувствительных штаммов <i>Enterococcus spp.</i> , %			
		2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Ампициллин	ХО	35	22	60	13
	ОРИТ	16	0	8	11
Ципрофлоксацин	ХО	13	0	0	13
	ОРИТ	0	0	0	0
Гентамицин	ХО	26	10	60	33
	ОРИТ	7	0	0	18
Тетрациклин	ХО	52	60	60	36
	ОРИТ	61	62	62	53
Ванкомицин	ХО	91	76	83	80
	ОРИТ	87	90	85	86

Таблица 3. Динамика антибиотикочувствительности штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов ГЦЛТС в 2009–2012 гг.

Антибиотик	Отделение	Доля антибиотикочувствительных штаммов <i>E. coli</i> , %			
		2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Гентамицин	ХО	74	60	40	67
	ОРИТ	21	49	18	20
Амикацин	ХО	89	68	60	92
	ОРИТ	50	67	46	38
Амоксициллин/клавуланат	ХО	83	86	27	59
	ОРИТ	90	60	20	23
Ципрофлоксацин	ХО	74	40	37	56
	ОРИТ	7	30	7	13
Цефотаксим	ХО	71	46	22	44
	ОРИТ	14	44	10	14
Цефтазидим	11ХО	77	56	47	51
	ОРИТ	14	33	9	19
Цефоперазон/сульбактам	ХО	91	83	78	80
	ОРИТ	79	71	52	44
Имипенем	ХО	100	100	100	100
	ОРИТ	100	100	100	100

K. pneumoniae и 53,9% штаммов *E. coli*), прогрессивное снижение активности амикацина в отношении этих возбудителей. К ципрофлоксацину выявлена нечувствительность 38,1% клебсиелл и 51,5% штаммов кишечной палочки [8].

Как уже было отмечено выше, кишечная палочка является лидером по частоте выделения среди микроорганизмов в хирургическом отделении ГЦЛТС: в 2009 и 2012 гг. этот возбудитель занимал первое место. В реанимационном отделении — наоборот, три года из четырех лет наблюдения *E. coli*

была на шестом месте. Для оценки резистентности этого возбудителя наиболее показательной является чувствительность к таким препаратам, как цефотаксим и цефтазидим, что позволяет делать выводы о наличии *EBSL*.

Как видно из представленных данных (табл. 3), 80–85% штаммов кишечной палочки, выделенных от пациентов отделения реанимации, имеют *EBSL*, в отделении эта доля существенно меньше и находится в интервале 49–56%. Обращает на себя внимание высокий уровень ассоциированной резистентности к

Таблица 4. Динамика антибиотикочувствительности штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов ГЦЛТС в 2009–2012 гг.

Антибиотик	Отделение	Доля антибиотикочувствительных штаммов <i>K. pneumoniae</i> , %			
		2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Гентамицин	ХО	8	25	12	24
	ОРИТ	4	10	16	11
Амикацин	ХО	8	36	27	59
	ОРИТ	14	16	28	23
Амоксициллин/ клавуланат	ХО	84	56	36	36
	ОРИТ	58	50	38	16
Цiproфлоксацин	ХО	19	27	26	22
	ОРИТ	15	12	10	0
Цефотаксим	ХО	8	19	10	26
	ОРИТ	2	0	18	0
Цефтазидим	ХО	8	16	12	27
	ОРИТ	2	1	9	0
Цефоперазон/ сульбактам	ХО	54	52	39	58
	ОРИТ	55	34	44	38
Имипенем	ХО	100	95	91	90
	ОРИТ	98	93	83	76

ципрофлоксацину: 44% — в отделении и 87% — в отделении реанимации в 2012 г. Аминогликозиды могут быть эффективны при применении только в отделении, где чувствительность к ним еще удерживалась в 2012 г. на уровне 67–92%, в отделении реанимации этот показатель в 2–3 раза ниже. Абсолютная чувствительность кишечной палочки сохраняется только у карбапенемов.

K. pneumoniae, как было сказано выше, в 2012 г. стала абсолютным лидером, заняв первое место по частоте выделения штаммов как в отделении реанимации, так и в хирургическом отделении.

Представленные данные (табл. 4) свидетельствуют о том, что все микроорганизмы вида *K. pneumoniae*, выделенные от пациентов реанимационного отделения, обладают EBSL. Приблизительно третья часть всех возбудителей *K. pneumoniae*, выделенных от больных хирургического отделения, также являются EBSL-несущими. Кроме этого, следует отметить высокую ассоциированную устойчивость к аминогликозидам и фторхинолонам. В реанимации 77 и 89% выделенных штаммов показали резистентность к амикацину и гентамицину, соответственно, в отделении за время наблюдения резистентность к амикацину и

гентамицину снизилась в 3–6 раз к 2012 г. Резистентность штаммов *K. pneumoniae* к цiproфлоксацину в ОРИТ к 2012 г. стала стопроцентной, в отделении её удается сдерживать приблизительно на одном уровне 19–22%. Серьезную обеспокоенность вызывает тот факт, что среди штаммов *K. pneumoniae*, полученных от реанимационных больных в 12 случаях в 2010–2012 гг., были обнаружены такие, которые обладают металло-бета-лактамазами, способными разрушать карбапенемы.

Наши данные ещё более наглядно подтверждают тенденции распространенности и изменения чувствительности к антибактериальным препаратам *E. coli* и *K. pneumoniae*, выявленные в результате российских исследований. Считаем, что выявление металло-бета-лактамаз у *K. pneumoniae* требует особого внимания и дальнейшего изучения.

Нозокомиальные инфекции, вызванные штаммами синегнойной палочки и ацинетобактеров, представляют собой наиболее серьезную проблему для лечения в российских ОРИТ. В дополнение к природной резистентности к большинству пенициллинов и цефалоспоринов, эти микроорганизмы способны быстро приобретать резистентность к анти-

микробным препаратам разных классов.

При сравнении результатов российских исследований с 1995 по 2007 г. отмечается относительное возрастание роли неферментирующих бактерий — *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* — среди грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, особенно в российских ОРИТ. В 1995–1999 гг. *P. aeruginosa* составляла 29–30%, а *Acinetobacter spp.* — 7–8% среди грамотрицательных аэробных возбудителей в ОРИТ. В последние годы частота выделения штаммов синегнойной палочки достигает 35%, а ацинетобактер вышел на второе место (около 15%) в этиологии грамотрицательных нозокомиальных инфекций в российских ОРИТ, опередив «традиционных» нозокомиальных патогенов, таких как клебсиелла (*K. pneumoniae*) и кишечная палочка (*E. coli*) [8].

Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa*, выделенные в российских ОРИТ в 2002–2004 гг., отличались высокой частотой резистентности ко всем классам антибиотиков. Из бета-лактамных антибиотиков наибольшей активностью обладали меропенем и имипенем, но и к ним уровень резистентности составил 41,4 и 39%, соответственно. Рекомендовано иметь в каждом ОРИТ собственные данные об активности этих антибиотиков. Была отмечена высокая частота резистентности к аминогликозидам и невысокая активность фторхинолонов. При анализе динамики антибиотикорезистентности нозокомиальных *Acinetobacter spp.*, выделенных в 2002–2004 гг., выявлена высокая резистентность к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефоперазону, аминогликозидам и фторхинолонам, достаточная чувствительность сохранялась к цефоперазону/сульбактаму, имипенему, меропенему [8].

Как было отмечено выше, грамотрицательные микроорганизмы вида *P. aeruginosa* в начале периода наблюдения занимали четвертое и пятое места по частоте встречаемости в реанимационном и хирургическом отделениях, соответственно, к 2012 г. этот возбудитель переместился на третье место в обоих отделениях.

Полученные данные (табл. 5) свидетельствуют о том, что благодаря рациональной политике антибактериальной терапии в отношении антибактериальных препаратов, активных в отношении *P. aeruginosa*, отмечается не только сохранение чувствительности к этим препаратам, но и повышение её в ряде случаев. Так, например, резистентность синегнойной палочки к аминогликозидам удалось удержать на одном уровне в отделении реанимации, а в хирургическом отделении — снизить её на 16–23%. Подобная тенденция прослеживается для резистентности *P. aeruginosa* к цефоперазону/сульбактаму. Чувствительность синегнойной палочки к цефалоспоринам III поколения с антисинегнойным действием (цефтазидиму и цефепиму) даже в реанимации удалось повысить на 29–45%, а в отделении — на 58–79% в сравнении с 2009 г. Наблюдаются нарастание резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам в ОРИТ на 10–12%, но в отделении можно отметить снижение её на 16–18%.

A. baumannii являлся лидером среди основных проблемных возбудителей в отделении реанимации с 2009 по 2011 г., и только в 2012 г. уступил первенство *K. pneumoniae*. В отделении за период наблюдения ему удалось подняться с пятого на четвертое место и удерживать его на протяжении трех лет.

Как видно из представленных данных (табл. 6), резистентность *A. baumannii* возрастает практически ко всем антибактериальным препаратам, активным в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Только чувствительность цефоперазона/сульбактама за время наблюдения достигла уровня 65% в обоих подразделениях ГЦЛТС за счет того, что в отделении реанимации выросла на 26%, а в хирургическом отделении — вернулась к исходному уровню 2009 г.

Результаты нашего исследования подтверждают зарубежные и российские данные о возрастании роли неферментирующих бактерий *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* среди грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, особенно в российских ОРИТ. Характер и динамика резистентности этих возбудителей также совпадает с

Таблица 5. Динамика антибиотикочувствительности штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов ГЦЛТС в 2009–2012 гг.

Антибиотик	Отделение	Доля антибиотикочувствительных штаммов <i>P. aeruginosa</i> , %			
		2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Гентамицин	ХО	9	32	35	32
	ОРИТ	24	11	14	26
Амикацин	ХО	36	36	30	52
	ОРИТ	38	12	17	38
Ципрофлоксацин	ХО	9	23	26	32
	ОРИТ	11	6	8	11
Цефтазидим	ХО	9	23	40	88
	ОРИТ	19	24	29	64
Цефепим	ХО	18	20	35	76
	ОРИТ	16	10	16	45
Цефоперазон/ сульбактам	ХО	60	26	31	72
	ОРИТ	32	14	14	36
Имипенем	ХО	36	50	40	52
	ОРИТ	41	20	28	33
Меропенем	ХО	36	59	50	54
	ОРИТ	41	19	36	31

Таблица 6. Динамика антибиотикочувствительности штаммов *A. baumannii*, выделенных от пациентов ГЦЛТС в 2009–2012 гг.

Антибиотик	Отделение	Доля антибиотикочувствительных штаммов <i>A. baumannii</i> , %			
		2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Гентамицин	ХО	18	25	16	35
	ОРИТ	39	23	20	10
Амикацин	ХО	27	31	50	21
	ОРИТ	35	21	45	10
Ципрофлоксацин	ХО	0	19	17	12
	ОРИТ	6	4	1	0
Цефтазидим	ХО	0	0	18	12
	ОРИТ	8	1	3	0
Цефепим	ХО	0	7	18	13
	ОРИТ	6	2	3	4
Цефоперазон/ сульбактам	ХО	64	55	25	65
	ОРИТ	39	33	28	65
Имипенем	ХО	55	47	44	35
	ОРИТ	32	23	23	22
Меропенем	ХО	60	46	18	46
	ОРИТ	31	22	26	16

данными опубликованных исследований. Наш опыт показал возможность сдерживания роста резистентности этих микроорганизмов за счет рационального ограничения применения антимикробных препаратов на примере цефтазидима, цефепима

цефоперазона/сульбактама и аминогликозидов [3, 4, 8].

Выводы

Подтверждено, что спектр ведущей микрофлоры ГЦЛТС представлен основными нозокомиальными проблемными воз-

будителями, характеризующимися полирезистентностью к антибактериальным препаратам.

Подтверждены мировые данные о нарастании доли грамотрицательных возбудителей в спектре ведущей микрофлоры и соответствующем уменьшении доли грамположительных патогенов, о росте антибиотикорезистентности грамотрицательной флоры с появлением поли- и панрезистентных штаммов.

Среди грамотрицательной флоры преобладают энтеробактерии (*E. coli*, *K. pneumoniae*) и неферментирующие микроорганизмы (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), роль последних прогрессивно возрастает.

Тенденции изменения спектра микрофлоры ОРИТ ГЦЛТС соответствуют международным и российским данным, но проявляются раньше (приблизительно на 1–2 года), чем в реанимационных отделениях другого профиля.

Спектр микрофлоры хирургического отделения ГЦЛТС зависит от характера патологии больных, находящихся в нем.

Характер и динамика резистентности возбудителей хирургического отделения ГЦЛТС также совпадает с данными международных и российских исследований по отделениям хирургического профиля.

В отделениях ГЦЛТС проведение постоянного расширенного мониторинга микрофлоры является обязательным.

Назначение антибактериальной терапии в ГЦЛТС выполняется с обязательным учетом данных

локального мониторинга микрофлоры.

Проведение политики рационального ограничения применения антимикробных препаратов особенно важно в отделениях ГЦЛТС.

Обязателен учет анти-MRSA-сталилококкового препарата при назначении эмпирической антибактериальной терапии.

Обязательны мониторирование чувствительности энтерококков и назначение антиэнтерококковых антибактериальных препаратов с учетом представленных данных.

Факт выявления металло-беталактамаз у *K. pneumoniae* требует особого внимания и дальнейшего изучения.

Уровень проводимых эпидемических мер в ОРИТ ГЦЛТС является недостаточным.

Литература

1. Шляпников С. А., Разумный Н. В., Федорова В. В. Принципы разработки медико-экономических стандартов лечения тяжелого сепсиса в Санкт-Петербурге // Инфекции в хир. 2012. Т. 10, № 1. С. 28–30.
2. Vincent J.-L., Rello J., Marshall J. et al. International Study of Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units // J.A.M.A. 2009. Vol. 302 (21). P. 323–329.
3. Шляпников С. А., Насер Н. Р., Попенко Л. Н. Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара // Инфекции в хир. 2009. Т. 7, № 1. С. 8–12.
4. Шляпников С. А., Насер Н. Р., Федорова В. В., Попенко Л. Н. Динамика антибиотикорезистентности актуальных для отделений интенсивной терапии и реанимации возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний // Инфекции в хир. 2013. Т. 11, № 1. С. 11–16.
5. Dellit T. H., Owens R. C., McGowan J. E. Jr. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 44. P. 159–177.
6. Эпидемиологическая диагностика — эффективное средство улучшения качества медицинской помощи / Под. ред. проф. Ю. А. Щербака. СПб., 2009.
7. Patterson J. E. Multidrug-resistant gram-negative pathogens: multiple approaches and measures for prevention // Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2006. Vol. 27. P. 889–892.
8. Козлов Р. С., Стецюк О. У., Андреева И. В. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? // Интенсив. тер. 2007. № 4.
9. Божкова С. А., Тихилов Р. М., Разоренов В. Л. и др. Микробиологические аспекты антибактериальной терапии парапротезной инфекции, вызванной грамположительными возбудителями // Инфекции в хир. 2011. Т. 9, № 3. С. 11–16.
10. Шляпников С. А., Сидоренко С. В. Резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* — расющая проблема в лечении инфекций мягких тканей // Инфекции в хир. 2010. Т. 8, № 3. С. 40–46.
11. Дехнич А. В., Никулин А. А., Рябкова Е. Л. и др. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования // Клин. микробиол. 2008. Т. 10, № 4. С. 333–344.

Особенности реинфузии цельной крови при проникающих ранениях живота

И. М. Самохвалов, Е. А. Карев, В. И. Бадалов, В. Н. Вильянинов, А. Н. Петров

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

В проведенном исследовании ретроспективно проанализирована эффективность и безопасность реинфузии цельной аутокрови при проникающих ранениях живота, в том числе с повреждением полых органов. Даны рекомендации по проведению антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии при определенных уровнях загрязнения излившейся крови. Рациональное применение техники реинфузии крови у раненых с повреждением внутренних органов позволит улучшить результаты их лечения и реабилитации.

Ключевые слова: проникающее ранение, реинфузия крови, гемолиз, инфекционные осложнения, кровопотеря

Specific of blood reinfusion in cases with penetrating abdominal wounds

I. M. Samokhvalov, E. A. Karel, V. I. Badalov, V. N. Veljaninov, A. N. Petrov

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

In our research we retrospectively analyzed the efficiency and safety of blood reinfusion in cases with penetrating abdominal wounds and injuries of hollow organs. There were given recommendations of antibiotic prophylaxis and antibiotic therapy at different levels of contamination of outgoing blood. Rational use of reinfusion technique in cases with penetrating organ wounds will increase the results of their treatment and rehabilitation.

Key words: penetrating wounds, blood reinfusion, hemolysis, infective complications, blood loss

Проникающее ранение живота, как составляющая часть тяжелой сочетанной травмы, остается актуальной проблемой неотложной хирургии. Рост криминогенности в обществе, суицидов, межнациональных и межконфессиональных конфликтов привел к значительному увеличению случаев применения оружия и, как следствие, ранений живота [1]. В мирное время проникающие ранения живота составляют не более 1,0–1,5% от общего числа травм. Среди пострадавших, поступающих в лечебные учреждения, в мирное время давящее большинство имеют повреждения холодным оружием, и только в 5–6% наблюдаются огнестрельные ранения. В условиях современных вооруженных конфликтов ранения живота составляют 6–7% в структуре входящего потока, при этом превалируют огнестрельные ранения [2]. Летальность, обусловленная тяжестью повреждения органов брюшной полости, достаточно высока и достигает 10,0% [3].

Основной причиной смерти пострадавших при проникающих ранениях живота является острая массивная кровопотеря. Эффективность лечения таких пострадавших и раненых в боль-

шей мере определяется адекватностью объема и качеством трансфузионного пособия [4]. Реинфузия цельной крови во время операции — идеальный патогенетически обоснованный способ ликвидации массивной кровопотери при повреждении крупных сосудов и органов брюшной полости [5]. Возвращение излившейся в полости крови не связано с несовместимостью, риском заражения инфекционными заболеваниями, кровь всегда под рукой хирурга и всегда в количестве, близком к величине кровопотери; в ней отсутствуют неблагоприятные изменения, связанные с консервированием и хранением, ее использование весьма экономично. Основными противопоказаниями к реинфузии крови являются гемолиз и массивное ее загрязнение содержимым полых органов [6]. Гемолизированная кровь может вызвать ряд тяжелых осложнений, вплоть до острой почечной недостаточности. При этом гемолиз излившейся в полости крови неизбежен и обусловлен не только повреждением эритроцитов при аспирации и последующей фильтрации крови, но и гемолизирующим действием раневой поверхности и серозных оболочек.

Гемолиз увеличивается также по мере удлинения срока от травмы до оперативного вмешательства [7]. Подход к проблеме проведения реинфузии цельной крови при загрязнении ее содержимым полых органов достаточно противоречив. С одной стороны, имеется ценный материал для быстрого и экономичного восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК) и устранения последствий кровопотери, с другой — такая кровь является одним из факторов риска развития постоперационных осложнений, которые ухудшают результат хирургического лечения, увеличивают летальность, длительность госпитализации и стоимость стационарного лечения.

В настоящее время существует несколько методов забора крови, имеющих свои существенные достоинства и недостатки. Простейшим методом интраоперационной реинфузии крови является метод, предложенный в 1928 г. академиком А. Н. Филатовым и заключающийся в сборе излившейся в полости организма крови стерильным черпаком, с добавлением гепарина и процеживанием крови через несколько слоев марли [8].

В последние десятилетия были предложены специальные аппараты Селлсейверы (от cell saver (англ.) — спасатель клеток). С помощью аппаратной реинфузии производят сбор крови, сепарацию ее на эритроцитарную массу и плазму, отмывание эритроцитов большим объемом 0,9% раствора натрия хлорида [9, 10]. Конечным продуктом этого процесса является отмытая эритроцитарная взвесь с гематокритным числом около 60 об.%, а плазма крови вместе с промывным раствором, содержащим примеси, уходит в отходы [11]. В нашей стране, согласно приказу Минздрава РФ № 363 от 25 ноября 2002 г., интраоперационную реинфузию крови следует производить только аппаратным методом [12], что не всегда является возможным по целому ряду причин.

Цель настоящего исследования — определение критерии безопасности реинфузии цельной крови при поступлении пострадавших с проникающими ранениями живота, сопровождающимися внутрибрюшным кровотечением, а также рекомендации по рациональной антибиотикотерапии при реинфузии.

Материалы и методы

Произведен ретроспективный анализ 194 историй болезни пострадавших с травмой живота (ВПХ-П 23,3±1,3 балла; ISS 47,5±2,6 балла), находившихся на лечении в клинике военно-полевой хирургии ВМА с 2004 по 2012 г. У 118 (61%) пострадавших имелось проникающее ранение живота. Данным пострадавшим в остром (шоковом) периоде травматической болезни производили реинфузию цельной крови, излившейся в брюшную полость, с уровнем свободного гемоглобина 0,6–1,6 г/л и наличием содержимого полых органов, средний объем кровопотери составлял ($M\pm\sigma$) 1788,4±1100,0 мл, объем реинфузии — 1110±604 мл. То есть, кровопотеря была восполнена в среднем на 61,0% за счет реинфузии. 54 (28%) пострадавшим с кровопотерей $\geq 30\%$ ОЦК реинфузию излившейся в полости крови не выполняли из-за высокого содержания в ней свободного гемоглобина ($M\pm\sigma=4,96\pm2,76$ г/л), 17 (9,0%) пострадавшим — из-за нали-

чия повреждения кишечника с обильным загрязнением каловыми массами, и 5 (2%) пострадавшим — с кровопотерей менее 1000 мл. Содержание свободного гемоглобина (*Hb*) в излившейся в брюшную полость крови определяли колориметрическим бензидиновым методом, разработанным для анализа малых концентраций гемоглобина [13]. Оценку уровня загрязненности реинфузируемой крови проводили визуально, путем тщательной ревизии органов брюшной полости в ходе забора крови. При этом мы выделяли необильное и обильное загрязнение крови кишечным содержимым. При объеме излившейся крови более 2000–2500 мл, кровь реинфузировалась всем раненым по жизненным показаниям.

В статистическом анализе использовали программы Statistica 6.0 for MS Windows. Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Для сбора реинфузируемой крови у 118 пострадавших использовали как простейший фильтрационный метод (метод Филатова), так и инструментальные фильтрационные методы (устройство

для переливания крови ПК23-01с микрофильтром).

По методу А. Н. Филатова кровь фильтровали через шесть слоев марли, смоченной в 0,9% растворе натрия хлорида, в стерильную емкость, содержащую гепарин (500 ед. гепарина на каждые 500 мл крови). Путем осторожного покачивания кровь перемешивали с гепарином, отделяли 1–2 мл для исследования свободного гемоглобина. При использовании устройства для переливания крови ПК23-01 с микрофильтром кровь забиралась аспиратором с помощью вакуумного насоса с разрежением 0,15 бара. Аналогично определяли уровень свободного гемоглобина. Если уровень свободного гемоглобина не превышал 1,6 г/л, кровь реинфузировали через системы для внутривенных инфузий, снабженные микрофильтрами. В среднем содержание свободного гемоглобина в порциях реинфузированной крови составляло $0,80\pm0,09$ г/л ($M\pm\sigma=0,06\text{--}1,60$ г/л). При этом в 31,4% свободный гемоглобин был в пределах 1,1–1,6 г/л, в 68,6% — не превышал 1 г/л, а в 40,0% — он был не более 0,3 г/л (норма — до 0,1 г/л), табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пострадавших, которым выполнялась реинфузия крови

Показатель	Исход	<i>M±σ</i>	<i>n</i>
Возраст, лет	Выжили	$34,0\pm1,4$	83
	Умерли до 48 ч	$41,2\pm2,4$	24
	Умерли после 48 ч	$39,8\pm3,2$	11
ВПХ-П/ISS, балл	Выжили	$7,7\pm0,6/24,9\pm1,9$	83
	Умерли до 48 ч	$23,3\pm1,3/47,5\pm2,6^*$	24
	Умерли после 48 ч	$15,8\pm1,6/36,6\pm3,7^{*,**}$	11
Кровопотеря, мл	Выжили	$1587,0\pm94,1$	83
	Умерли до 48 ч	$2489,0\pm107,0^*$	24
	Умерли после 48 ч	$2123,8\pm109,7^{*,**}$	11
Реинфузия, мл	Выжили	$856,0\pm73,2$	83
	Умерли до 48 ч	$1741,0\pm134,9^*$	24
	Умерли после 48 ч	$1104,8\pm150,6^{**}$	11
Содержание свободного гемоглобина, г/л	Выжили	$0,76\pm0,09$	83
	Умерли до 48 ч	$0,65\pm0,15$	24
	Умерли после 48 ч	$0,58\pm0,25$	11
Наличие видимого загрязнения крови	Выжили	Необильное	83
	Умерли до 48 ч	Необильное	24
	Умерли после 48 ч	Необильное	11

* Различия достоверны по сравнению с группой выживших пострадавших ($p<0,05$); ** различия достоверны между группами умерших пострадавших ($p<0,05$)

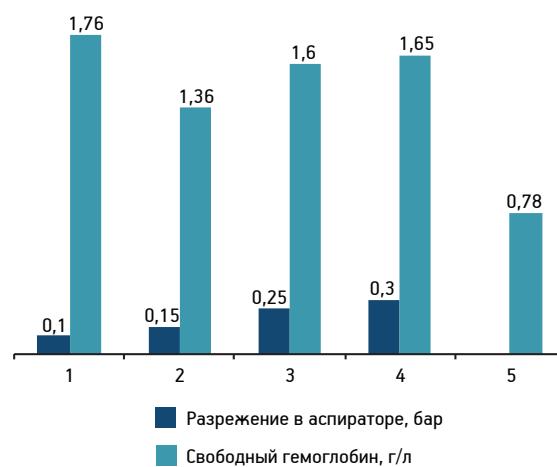
Загрязнение крови у раненых было связано с характером повреждения: наличие сквозных ран стенки желудка, точечных ран тонкой и толстой кишки (0,5 см), множественных и значительных повреждений кишечника (дефект $>0,5$ см). Во время лапаротомии было выявлено: ранение желудка — 5 (15%) наблюдений, точечные раны кишки ($<0,5$ см) — 12 (10%) наблюдений и обширные повреждения кишечника (дефект $>0,5$ см) — 101 (85%) наблюдение. Помимо реинфузии крови, этим пострадавшим было перелито $2,34 \pm 0,30$ дозы эритроцитарного концентрата и $0,60 \pm 0,09$ л свежезамороженной плазмы.

Анализ содержания свободного гемоглобина в порциях крови, собранных аспиратором и черпаком, показал, что при использовании устройства для переливания крови ПК23-01 с микрофильтром ($n=54$) с разрежением 0,1–0,15–0,25–0,3 бара уровень свободного гемоглобина составил 1,7–1,36–1,6–1,65 г/л, а после сбора крови черпаком — 0,78 г/л (рисунок). В свою очередь, кровь, собранная аспиратором, проходя через микрофильтры, имела более качественную очистку от содержимого полых органов. Следовательно, сбор крови черпаком соответствовал требованиям к реинфузиям в плане быстроты сбора и минимальности содержания свободного гемоглобина. В то же время, сбор крови с помощью устройства для переливания крови ПК23-01 с микрофильтром соответствовал требованиям к реинфузиям как по быстроте сбора, так и по качественной очистке крови от содержимого полых органов.

Одновременно с оценкой характера повреждения полого органа, для профилактики раневой инфекции, проводили антибиотикопрофилактику и антибиотикотерапию. При незначительном загрязнении реинфузированной крови для антибиотикопрофилактики использовали внутривенное введение цефалоспоринов I–II генерации (цефазолин, цефуроксим) или аминопенициллинов (ампициллин) в течение суток. При обильном загрязнении проводили эмпирическую антибиотикотерапию цефалоспоринами III–IV поколений — роцефин, цефипим (смешанный

Влияние способа сбора излившейся в полости крови на содержание свободного гемоглобина.

1, 2, 3, 4 — содержание свободного гемоглобина в крови, собранной аспиратором; 5 — содержание свободного гемоглобина в крови, собранной черпаком



граммположительный и грамотрицательный спектр) в сочетании с метронидазолом, или препаратаами, обладающими, в том числе, антианаэробной активностью, — цефокситин, цефметазол и цефотетан [1, 2].

Осложнений, вызванных реинфузией цельной крови при проникающих ранениях живота, не наблюдали. Летальные исходы в первые 48 ч у 24 человек (20%) были связаны с травмой, не совместимой с жизнью (тяжелые повреждения по шкале ВПХ-П $23,3 \pm 1,3$ балла; ISS $47,5 \pm 2,6$ балла). Умершие в последующем 11 человек (10,0%) также имели крайне тяжелую травму (ВПХ-П $5,8 \pm 1,6$ балла; ISS $36,6 \pm 3,7$ балла), сопровождающуюся летальностью более чем 50% [14]. У пострадавших, умерших в разные сроки травматической болезни, объем кровопотери был в 1,5 раза больше, чем у выживших 83 пациентов (70%), при этом по уровню свободного гемоглобина и содержимого полых органов в реинфузированной крови различий не наблюдалось (см. табл. 1).

Анализ исходов лечения пострадавших с проникающими ранениями живота, сопрово-

ждающимися острой массивной кровопотерей, восполнение которой производили гемокомпонентами с использованием реинфузии крови (118 человек — 61,0%) и без нее (54 человека — 28,0%), показал, что в группе лиц с реинфузией крови летальность была ниже на 10,0% (табл. 2). Следовательно, при проникающих ранениях живота реинфузия цельной крови с уровнем свободного гемоглобина до 2 г/л при наличии содержимого полых органов является безопасной при массивном гемоперитонеуме. При высокой концентрации свободного гемоглобина в излитой крови (более 2,0 г/л) может выполняться реинфузия аутозеритроцитов, отмытых в аппарате Селлсейвер. При кровопотере менее 1000 мл с обильным загрязнением содержимым полых органов от реинфузии необходимо отказаться.

Таким образом, на основании полученных нами результатов можно считать, что при повреждении полых органов восполнение кровопотери (более 1000 мл) реинфузией, собранной из полостей черпаком и аспиратором крови с содержанием в

Таблица 2. Зависимость исходов лечения от выполнения реинфузии крови у пострадавших с кровопотерей ≥ 2000 мл

Пострадавшие с определившимся исходом	Реинфузия			
	выполнялась, $n=118$		не выполнялась, $n=54$	
	абс. число	%	абс. число	%
Выжившие	83	70	32	60
Умершие	35	30	22	40

ней свободного гемоглобина до 2 г/л, способствует сохранению жизни пострадавшего с массивной внутриполостной кровопотерей путем восстановления ее кислородно-транспортной функции, коллоидно-онкологического давления и коагуляционного потенциала, не вызывает значимого повышения развития инфекционных осложнений.

Выводы

Реинфузия крови с содержанием в ней свободного гемоглобина менее 2 г/л у пострадавших с массивной кровопотерей и повреждением полых органов предотвращает риск развития синдрома массивных гемотрансфузий и снижает частоту летальных исходов на 10%.

Реинфузию крови при повреждении полых органов можно безопасно выполнять пострадавшим с кровопотерей свыше 1000 мл и необильным загрязнением брюшной полости.

При уровнях свободного гемоглобина в излившейся крови более 2 г/л осуществление реинфузии возможно только переливанием отмытых эритроцитов

с применением системы типа Селлсейвер.

При реинфузии пострадавшим с необильным загрязнением крови необходима антибиотикопрофилактика, а при значительном загрязнении — эмпирическая антибиотикотерапия в сочетании с метронидазолом.

Литература

1. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Рук. / Под ред. Е. К. Гуманенко, И. М. Самохвалова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Военно-полевая хирургия: Нац. рук. / Под ред. И. Ю. Быкова, Н. А. Ефименко, Е. К. Гуманенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Неотложная хирургия груди и живота: Рук. для врачей / Под ред. Л. Н. Бисенкова, П. Н. Зубарева. СПб.: Литокрафт, 2002.
4. Абакумов М. М., Малярчук В. Н., Лебедев Н. В. Повреждения живота при сочетанной травме. М.: Медицина, 2005.
5. Афонин Н. Н. Современные принципы инфузационно-трансfusionционной терапии острой кровопотери // Вестн. службы крови. 2000. Т. 2. С. 13–16.
6. Колесников И. С., Лыткин М. И., Плещаков В. Т. Аутогемотрансфузия крови и ее компонентов в хирургии. Л., 1979.
7. Абакумов М. М., Хватов В. Б., Лебедев Н. В. Реинфузия при повреждениях груди и живота // Вестн. хир. 1984. № 4. С. 78–81.
8. Филатов А. Н. Об обратном переливании крови, излившейся в серозные полости // Соврем. хир. 1928. № 2. С. 235–260.
9. Ермолов А. С., Валетова В. В., Кобзева В. Н. и др. Аппаратная реинфузия крови при внутрибрюшинных кровотечениях // Хирургия. 2009. № 9. С. 24–28.
10. Shapiro M. J., Gettinger A., Corwin H. L. et al. Anemia and blood transfusion in trauma patients admitted to the intensive care unit // J. Trauma. 2003. Vol. 55. P. 269–273.
11. Duffy C. M., Manninen P., Chung F. et al. Assessment of a new ultrafiltration blood processing system // Canad. J. Anaesth. 1997. Vol. 44, № 11. P. 1204–1207.
12. Приказ Минздрава РФ от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови». Зарегистрировано в Минюсте РФ 20 декабря 2002 г. Регистрационный № 4062.
13. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии / Пер. под ред. Г. Г. Газенко. София: Мед. и физ., 1968. С. 251.
14. Гуманенко Е. К., Бояринцев В. В., Супрун Т. Ю. и др. Объективная оценка тяжести травм. СПб., 1999. С. 105.

Клинико-морфологические особенности сепсиса у пострадавших с тяжелой термической травмой

V. A. Ильина¹, M. M. Ермолаева¹, R. V. Вашетко¹, O. D. Ягмуров², M. E. Малышев¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Представлены данные о развитии гнойно-септических осложнений у пострадавших с тяжелой термической травмой в раннем постожоговом периоде. Оценивали и сопоставляли клинические, лабораторные и морфологические данные. Выявлено, что формирование полиорганной дисфункции в шоковом периоде служит основой развития гнойно-септических осложнений в периоде острой ожоговой токсемии.

Ключевые слова: термическая травма, шок, ожоговый сепсис

Clinical and morphological features of sepsis in the affected with severe thermal injury

V. A. Iljina¹, M. M. Yermolayeva¹, R. V. Vashetko¹, O. D. Yagmurov², M. E. Malyshev¹

¹ Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg; ² Pavlov State Medical University, St. Petersburg

Data about development of septic complications in patients with severe thermal injury in the early post-burn period. Evaluate and compare the clinical, laboratory and morphological and logical data. Revealed that the formation of multiple organ dysfunction in shock period is the basis of development of septic complications in acute burn toxemia.

Key words: thermal trauma, shock, burn sepsis

Проблема сепсиса как осложнения ожоговой болезни (ОБ), а также совершенствование методов его диагностики и лечения до сих пор остается одной из актуальных в комбустиологии. В настоящее время, несмотря на успехи, достигнутые в лечении ОБ, летальность у тяжелообожженных остается высокой. Основной причиной летальных исходов при обширных глубоких ожогах является сепсис [1, 2]. На фоне тяжелого течения ОБ из-за многообразия клинических проявлений сепсиса, особенно в остром периоде ОБ, а также влияния современных антибактериальных препаратов часто бывает трудно определить начальные симптомы сепсиса, поэтому так важно выявить его ранние клинико-морфологические признаки.

Цель исследования — выявление ранних проявлений сепсиса у пострадавших с тяжелой термической травмой в постожоговом периоде путем сопоставления морфологических, клинических и лабораторных данных.

Материалы и методы

Исследование проведено на секционном материале 186 умерших от воздействия термической травмы (ТТ), скончавшихся в периоде ожогового шока (ОШ) и острой ожоговой токсемии. Критериями отбора послужили: 1) поступление в стационар не позднее 24 ч с момента получения травмы; 2) возраст 20–60 лет; 3) индекс тяжести поражения более 90 усл. ед. Для определения тяжести ожоговой травмы использован модифицированный индекс Франка, предложенный С. Ф. Малаховым и А. В. Матвеенко (1994), с учетом ингаляционной травмы. В периоде ОШ исследование проведено на материале 87 погибших пострадавших с ТТ начиная с первых часов после ожоговой травмы до 3 сут включительно. В зависимости от времени переживания травмы были выделены четыре группы: 1-я — погибшие в первые 12 ч ($n=29$); 2-я — погибшие в течение 12–24 ч ($n=29$); 3-я — на 2-е сутки ($n=16$); 4-я — на 3-и сутки ($n=13$) после травмы. Содержание карбоксигемоглобина в периферической крови на момент

госпитализации составляло 11–30% и было в среднем $17,0 \pm 3,2\%$. Определение каких-либо других токсических продуктов горения в крови не производили. По результатам фибробронхоскопии установлен диагноз термохимическая травма II степени у 23,1%, III степени — у 76,9% пострадавших. В периоде острой ожоговой токсемии исследование проведено на материале 99 погибших пострадавших с ТТ: погибшие на 4–5-е сутки после травмы ($n=30$), на 6–7-е ($n=27$), на 8–10-е ($n=30$) и на 11–15-е ($n=22$). Все случаи сепсиса подтверждены гистологическим и бактериологическим исследованиями. Контрольные группы по возрастным категориям для сопоставления клинических и биохимических анализов крови составили практически здоровые лица ($n=21$), назначенные на ортопедическую операцию (без сопутствующей патологии). В контрольных группах по возрастным категориям для сопоставления гистологических исследований использовали 20 (17 мужчин и 3 женщины) аутопсийных наблюдений тел людей 18–60 лет (средний воз-

раст $42 \pm 1,1$ года), погибших в результате механической травмы, не совместимой с жизнью (в основном, автотравмы, колото-резаные ранения, падения с высоты). Как при макроскопическом, так и при гистологическом исследовании органов и тканей, патологических изменений внутренних органов, которые могли бы быть вызваны какими-либо заболеваниями или интоксикациями, в наблюдениях контрольной группы обнаружено не было. Для гистологического исследования использовали срезы толщиной 4–5 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Массону, по Нисслю. Для иммуно-гистохимического выявления эндотелиальных клеток использовали первичные поликлональные антитела к CD31 фирмы «Santa Cruz Biotechnology» и набор реактивов для реализации пероксидазной реакции Universal LSAB2 «DAKO». В соответствии с целью исследования и учитывая характер материала для статистической обработки полученных данных, использовали как параметрические, так и непараметрические методы. Значимость различий признака между отдельными группами сравнивали, используя *t*-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при 5% уровне значимости по таблице Стьюдента ($p < 0,05$, т. е. вероятность наступления события — 95%).

Результаты и обсуждение

У всех пострадавших в периоде ОШ наблюдали выраженный

лейкоцитоз и развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), который отмечали уже при поступлении в стационар, и он соответственно, 3 баллам во все сроки исследования. Наиболее высокий уровень ССВО наблюдали на 11–15-е сутки после травмы, что подтверждалось положительной корреляционной связью между ССВО и развитием сепсиса ($r_s = 0,58$; $p < 0,02$). Необходимо отметить, что на 3-и сутки после травмы только у пострадавших младше 45 лет выявлены случаи как лейкоцитоза (40%), так и лейкопении (45%), рис. 1. В первые 12 ч после травмы отмечено значительное повышение уровня тромбоцитов, который затем снижался к концу 2-х суток. Данные изменения свидетельствуют о формировании ДВС-синдрома, который подтвержден гистологическим исследованием изучаемых органов.

Исследование показало значительные морфологические изменения во внутренних органах уже в первые 12 ч после травмы. По данным гистологического и иммуноhistохимического методов исследования, в периоде ОШ были обнаружены изменения, характерные для ССВО, а именно нарушения микроциркуляции с явлениями сладж-феномена и тромбообразования, а также повреждение эндотелиоцитов с повышением проницаемости сосудов и выходом эритроцитов в периваскулярное пространство. В ответ на ожоговую травму происходила активация эндотелиоцитов во всех исследуемых ор-

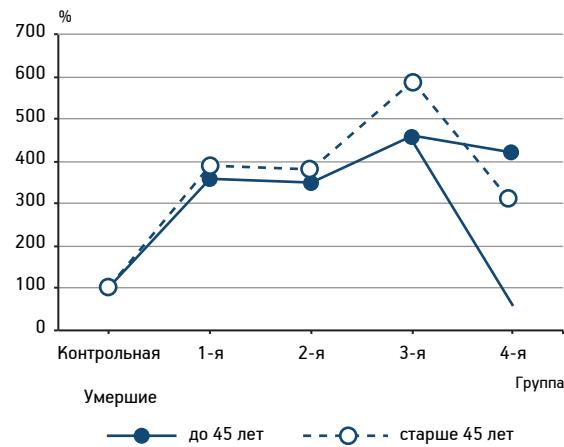
ганах, которая подтверждалась повышением экспрессии CD31⁺ (рис. 2). Повышение экспрессии CD31⁺ во внутренних органах в периоде ОШ может свидетельствовать об активной роли эндотелия микрососудов в реализации эффектов биологически активных веществ (БАВ), которые выделяются в кровь в ответ на стрессовую реакцию.

При сопоставлении клинических и морфологических данных выявлено, что в 18% случаев формирование фокальных некрозов в почках в периоде ОШ сопровождалось олигоанурией и повышением уровня мочевины без увеличения уровня креатинина. Данные изменения сопровождались снижением скорости клубочковой фильтрации, что говорит о развитии функциональной почечной недостаточности и так называемой «шоковой почки». Сочетание клинической картины анурии с гистологическими изменениями в почках в виде некронефроза сопровождалось гиперазотемией.

Необходимо отметить раннее формирование пневмоний в периоде ОШ в отличие от других видов шока [3, 4]. Гистологическое исследование легких показало, что уже в первые 12 ч после травмы в 12,4% случаев происходит формирование мелкоочаговой пневмонии. В последующие сроки исследования частота встречаемости пневмонии возрастала и составила к концу 1-х суток 21,4%, на 2-е сутки — 37,5% и на 3-и — в 61%. Проведение ретроспективного сопоставления рентгенологических данных с морфологическим исследованием легких показало, что в первые 12 ч после травмы только в 5% выявлены инфильтративные изменения в нижних долях легких, к концу 1-х суток — в 15,5%, на 2-е — в 20% и к концу 3-х — в 27% случаев. Как показало исследование, отсутствие клинических признаков ИТ, даже подтвержденное ФБС, не всегда позволяет однозначно исключить воздействие среды пожара на дыхательную систему. Так, у части погибших пострадавших при морфологическом исследовании легких просвет мелких бронхов и бронхиол содержал, помимо клеток слущенного эпителия и небольшого количества лейкоцитов, частицы копоти,

Рис. 1. Динамика изменения уровня лейкоцитов в крови у погибших пострадавших в периоде ожогового шока в разных возрастных подгруппах.

По оси абсцисс — исследуемая группа; по оси ординат — уровень лейкоцитов в крови в процентах к контролю, принятому за 100%



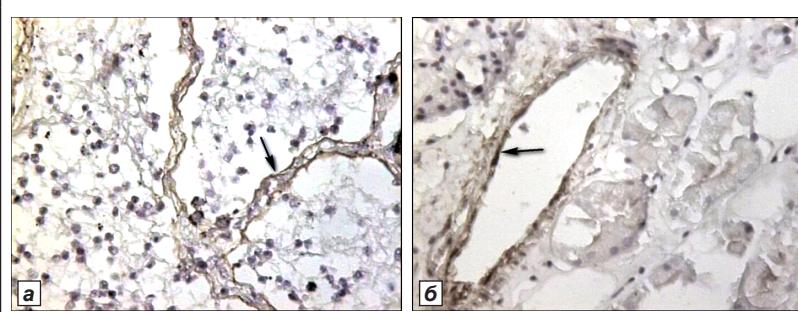
что свидетельствует о том, что компоненты аэрозольной смеси пожара достигают дистальных отделов респираторного тракта, вызывая его повреждение. Из литературных данных известно [5, 6], что частицы диаметром 0,5–0,3 мкм депонируются в глубоких дыхательных путях и альвеолах, а самые мелкие из них — 0,1 мкм, являясь уже высокодисперсными аэрозолями, ведут себя практически как газы.

При гистологическом исследовании печени гемомикроциркуляторные расстройства в виде сладжей и стазов наблюдали практически во всех случаях, что связано со снижением кровотока в синусоидах и сопровождалось в единичных случаях мелкоочаговыми кровоизлияниями (преимущественно в субкаспуллярной зоне), лейкостазами в синусоидах, острыми васкулитами, мелкоочаговыми скоплениями лейкоцитов с некрозом гепатоцитов. Изменения в микроциркуляторном русле печени и реакция гепатоцитов на травму представляет интерес в связи с тем, что печень несет основную нагрузку по инактивации БАВ.

В периоде острой ожоговой токсемии уже начиная с 5-х суток клинико-морфологическую картину сепсиса наблюдали в 35,2% случаев. В последующие сроки наблюдения количество выявления случаев сепсиса значительно возрастило и составило на 6–7-е сутки — 54,9%, на 8–10-е сутки — 60,1% и на 11–15-е — 75,5%.

При этом формирование септических метастатических очагов было выявлено уже на 4–5-е сутки в 6,6% случаев, на 6–7-е сутки — в 13,7%, на 8–10-е — в 31,8%, а на 11–15-е — уже в 58,8% случаев. Патоморфологические изменения при развитии септикопиемии проявлялись в виде гнойной пневмонии с участками абсцедирования, бактериальных эмболов в сосудистом русле исследуемых органов, септического миокардита, абсцессов в паренхиме почек, белковой дистрофии гепатоцитов с центролобулярными некрозами в печени, микроабсцессов в головном мозге, в увеличении размеров лимфоидных фолликулов и септической гиперплазии селезенки. Проведя анализ аутопсий и последующего гистологического исследования внутренних органов пострадав-

Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование эндотелиальной выстилки сосудов легких (а) и почек (б). Экспрессия CD31⁺ в периоде ожогового шока. Ув. 400



ших, умерших в постшоковом периоде, мы выявили, что уже на 4–5-е сутки после травмы септические очаги встречаются в легких в 40% случаев и в почках — в 6,6%. Гнойные осложнения со стороны головного мозга (35,8%) и сердца (32,4%) встречаются начиная с 11-х суток после травмы.

Данные гистологического и бактериологического исследований раневой поверхности показали ведущую роль в развитии сепсиса *St. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Несмотря на 100% выявляемость *St. aureus*, результаты проведенного исследования указывают на значительный вклад грамотрицательной микрофлоры в местный инфекционный процесс. При гистоморфометрическом исследовании ожоговой раны выявлена прямая зависимость выраженности глубины микробной инвазии от наличия ИТ. Но наиболее глубокая и распространенная микробная инвазия отмечена у пострадавших с септическим течением заболевания. Приживленное гистоморфологическое исследование раневой поверхности показало, что те пострадавшие, у которых на 6-е сутки после травмы выявлялись выраженные нарушения микроциркуляции со стазами эритроцитов и формированием тромбов или у которых лейкоцитарная реакция была выражена слабо и при этом выявлялась глубокая стадия микробной инвазии (ІС, ІА по классификации Pruitt), в дальнейшем погибли от гнойно-септических осложнений. Это свидетельствует о том, что своевременный и адекватный иммунный ответ со стороны структур ожоговой раны на повреждение играет важную прогностическую роль.

Таким образом, начиная с момента травмы, имеются два источника микробного обсемене-

ния: травмированные дыхательные пути и раневая поверхность. В дальнейшем, очевидно, присоединяется механизм транслокации микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта, который, по данным ряда авторов [7, 8], включается уже в первые часы после травмы, с чем, по-видимому, и связано преобладание грамотрицательной микрофлоры во внутренних органах в последующие периоды ОБ. По мнению И. И. Долгушкина [9], кишечная транслокация является своеобразным механизмом, включающимся в процесс адаптации клеточных систем и обеспечивающим стимулирующее влияние на иммунитет.

Выходы

Проведенные исследования показали, что именно в периоде ожогового шока формируются основные клинико-морфологические изменения, обусловливающие дальнейшее течение ожоговой болезни, развитие полиорганной дисфункции, гнойных и септических осложнений. Среди осложнений в периоде ОШ ведущее место занимают пневмония (61,5%) и ДВС-синдром (76,9%). Анализ полученных данных говорит о необходимости комплексной оценки состояния пациента с учетом клинических, биохимических и бактериологических показателей, а также учёта возможных путей септических метастатических поражений органов.

Литература

- Крутиков М. К. Инфекция у обожженных: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение: Автoref. дис. докт. мед. наук. М., 2005.
- Шлык И. В. Патогенез, ранняя диагностика и принципы лечения сепсиса у тяжелообожженных: Ав-

- тюреф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2009.
3. Вашетко Р. В., Бородай Е. А., Ильина В. А. Патоморфологическая характеристика стафилококковых пневмоний у погибших при сочетанной травмы // В сб.: Осложнения в неотложной хирургии и травматологии. СПб., 1998. С. 145–149.
4. Бородай Е. А. Морфология и патогенез пневмоний в разные периоды травматической болезни: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2009.
5. Кущенко С. А. Основы токсикологии. СПб., 2002.
6. Klein R. A. The Dusseldorf Airport fire // Fire Ingeneering J. 1996. № 182. P. 19–23.
7. Berg R. D. Bacterial translocation from the intestines // Jikken Dobutsu. 1985. № 34. P. 1–16.
8. Смирнов В. В. О некоторых механизмах возникновения бессимптомной бактериемии // Микробиол. журн. 1988. Т. 50, № 5. С. 56–59.
9. Долгушин И. И. Иммунология травмы. Свердловск, 1989.

Трудности диагностики и лечения сальмонеллезного сакроилеита, остеомиелита крестца

И. М. Самохвалов, В. Н. Ганин, А. Н. Петров, О. П. Сидельникова, А. А. Рудь, Е. В. Ганин

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Представлено клиническое наблюдение нетипичного течения сальмонеллеза с развитием одностороннего сакроилеита. Описаны трудности диагностики, выбора лечебной тактики, которые привели к поздней санации очага сакроилеита. Описан ход оперативного вмешательства, показана необходимость санации парартропикальных тканей с разных оперативных доступов.

Ключевые слова: сакроилеит, сальмонеллез

Difficult diagnosis and treatment of salmonella sacroiliitis, osteomyelitis of the sacrum

I. M. Samohvalov, V. N. Ganin, A. N. Petrov, O. P. Sidelnikova, A. A. Rud, E. V. Ganin

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Clinical observation of not typical salmonellosis with the development of unilateral sacroiliitis. We described the difficulty of diagnosis, choice of treatment strategy that led to the later sanation of the hearthof sacroiliitis. The process of surgery invasion was analyzed and showed the need of sanationperiarticular tissue with different surgical approaches.

Key words: sacroiliitis, salmonellosis

Заболевания суставов и позвоночника представляют серьезную проблему современной медицины, так как являются причиной быстрого развития тяжелой анатомо-функциональной неполноценности всего опорно-двигательного аппарата. В структуре заболеваемости населения Российской Федерации они занимают одно из первых мест вследствие их высокой распространенности, хронического течения, а также большой доли временной и стойкой утраты трудоспособности.

Наибольшие диагностические трудности представляют латентно протекающие формы сакроилеита, при которых, как правило, имеет место поздняя диагностика и поздно начатое консервативное и хирургическое лечение.

Наиболее современным, обоснованным и эффективным методом хирургического лечения является радикальная хирургическая операция — резекция крестцово-подвздошного сочленения.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 39 лет, поступила в отделение гнойной хирургии клиники военно-полевой хи-

рургии 16 октября 2012 г. При поступлении предъявляла жалобы на боль ноющегоЯ и тянущегося характера в области правой половины таза и крестца, резко усиливающуюся при движении в тазобедренном суставе и осевой нагрузке.

Из анамнеза известно, что 28.08.2012 г. во время отдыха в Крыму произошло пищевое отравление, которое сопровождалось многократной рвотой, диареей, повышением температуры тела до 39 °C. За медицинской помощью не обращалась. Через 3 сут удовлетворительное состояние восстановилось самостоятельно.

12.09.2012 г. на фоне общего хорошего самочувствия появился «прострел» в правой половине таза и верхней трети бедра, который привел к существенному нарушению статодинамической функции. На фоне болей появились субфебрильная температура, повышенная потливость, слабость. Врачами скорой помощи установлен диагноз острый радикулит. Принимала НПВС, которые уменьшили болевой синдром, самочувствие улучшилось, начала самостоятельно передвигаться.

17.09.2012 г. появилась желтушность склер, потемнела моча, кал стал светлым. Госпитализирована в реанимационное отделение инфекционной больницы Санкт-Петербурга. В течение 1,5 сут исключен вирусный гепатит, заподозрен сакроилеит справа. 19.09.2012 г. переведена в много-профильную клинику в отделение ОРИТ, где была проведена интенсивная терапия с респираторной поддержкой в связи с прогрессирующими ухудшением состояния, появлением и нарастанием дыхательной недостаточности, ССВО.

В результате обследования сформулирован диагноз: бактериальный сепсис, тяжелое течение с неизвестным первоисточником (лентоспироз(?), артрит крестцово-подвздошного сочленения, остеомиелит крестца). Дебют неуточненного системного аутоиммунного заболевания (васкулит, серонегативный спондилоартрит(?)), острое течение. Острый гепатит с выраженным синдромом цитолиза, холестаза и белково-синтетической недостаточности смешанного генеза (инфекционно-токсический, НПВС-опосредованный). Острое повреждение легких. Критиче-

ская тромбоцитопения. Острые множественные язвы тела желудка.

Проводили инфузионно-дезинтоксикационную и антибактериальную терапию (меропенем 6,0 г/сут), иммуносупрессивную (дексаметазон). В течение суток отчетливая положительная динамика в виде уменьшения интоксикации, снижения билирубина, АЛТ, АСТ. При этом лейкоциты крови на 20.09.12 г. составляли $9,5 \cdot 10^9/\text{л}$ с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Сохранялся выраженный болевой синдром в пояснично-крестцовой области, признаки цитолиза и холестаза.

20.09.2012 г. пациентка для дальнейшего лечения была переведена в клинику анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара Санкт-Петербурга, где продолжена интенсивная терапия, антибактериальная (меропенем, затем ципрофлоксацин), противовоспалительная, инфузионная терапия. После обследования хирургом, инфекционистом, ревматологом сформулирован диагноз: тяжелый сепсис (печеночная недостаточность, дыхательная, коагулопатия потребления), острый правосторонний сакроилеит.

Проводили обследование для исключения системного аутоиммунного заболевания, бруцеллеза, лептоспироза, сальмонеллеза, неспецифического правостороннего сакроилеита. 21.09.2012 г. была выполнена пункция правого крестцово-подвздошного сочленения, патологического отдаленного не получено, несмотря на признаки воспалительного процесса по данным МРТ от 19.09.2012 г. (рис. 1).

По данным КТ таза от 28.09.2012 г: признаки артроза крестцово-подвздошного сочленения, задняя протрузия межпозвонкового диска L5-S1 с компрессией правого корешка. Признаков деструкции костной ткани не выявлено.

Результаты исследований на бруцеллез, лептоспироз — отрицательные. Положительная РА с комплексным сальмонеллезным АГ в титре 1/400. Консультирована инфекционистом — перенесенная кишечная инфекция в августе 2012 г., возможно, сальмонеллезной этиологии. Связь перенесенного сальмонеллеза с текущим заболеванием не выявлена в связи с низким диагностическим титром.

01.10.2012 г. пациентка выпущена в удовлетворительном состоянии, болевой синдром в правом крестцово-подвздошном сочленении сохранялся незначительный, самочувствие хорошее, восстановился аппетит.

07.10.2012 г. пациентка почувствовала ухудшение самочувствия, нарастание болей в правом крестцово-подвздошном сочленении, появилась субфебрильная температура. Обследована амбулаторно. По данным контрольной МРТ (рис. 2) определили отрицательную динамику в виде увеличения инфильтрации мышц в окружности правого крестцово-подвздошного (большой поясничной, подвздошной мышц) сочленения с формированием локальных скоплений жидкости в ягодичной и крестцово-подвздошной мышцах. Консультирована хирургом с выполнением пункции правого крестцово-подвздошного сочленения. Получено незначительное количество

мутной жидкости с хлопьями фибрин. При бактериологическом исследовании данного отделяемого выделен микроорганизм семейства *Enterobacteriaceae* в титре 10·7 КОЕ/мл, чувствительный к амикацину, ципрофлоксацину, имипенему, меропенему, полимиксину, цефалоспоринам III–IV поколений, цефоперазон/сульбактаму, тигециклину. Учитывая ранее проведенные курсы антибактериальной терапии, ожидалась полирезистентная микрофлора, поэтому начато углубленное типирование микроорганизма.

16.10.2012 г. в связи с нарастанием болевого синдрома обратилась в отделение гнойной хирургии многопрофильного стационара и была госпитализирована с диагнозом: подострый сакроилеит справа, параартикулярные абсцессы. Перенесенный тяжелый сепсис от 09.2012 г.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное в пределах кровати, ходит самостоятельно с дополнительной опорой на кости. Кожный покров обычной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены. Температура тела 36,7 °C с подъемами в вечернее время до 37,3 °C, пульс — 80 уд/мин удовлетворительного качества, АД — 120/80 мм рт. ст., тоны сердца чистые, ясные, ЧДД — 16/мин. Дыхание везикулярное над всей поверхностью легких. Язык чистый, влажный, живот мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания, не напряжен. Физиологические оправления в норме.

При движениях правой нижней конечностью в тазобедренном суставе определяется резкая бо-

Рис. 1. МРТ пациентки В. Признаки воспаления правого крестцово-подвздошного сочленения, параартикулярных тканей на 7-е сутки от начала развития сакроилеита

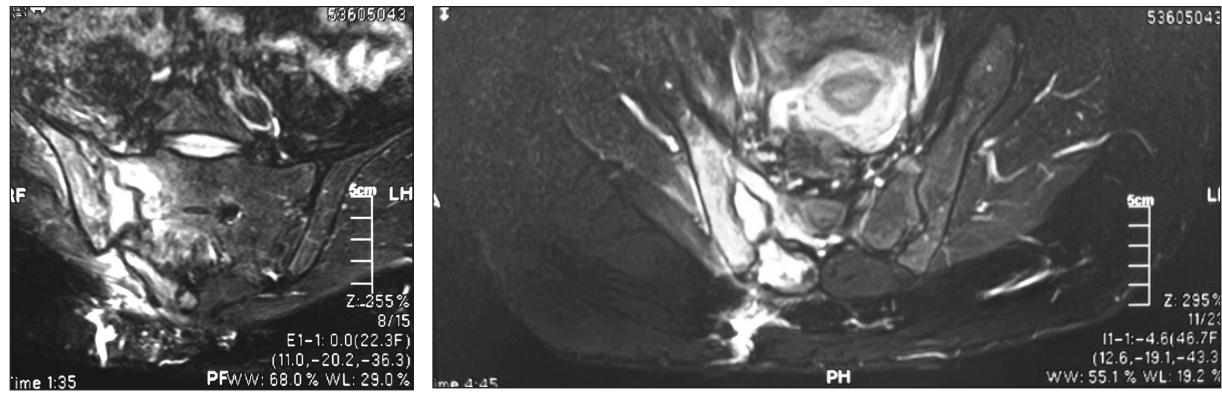


Рис. 2. МРТ пациентки В. Прогрессирование воспалительного процесса в мягких тканях в области правого крестцово-подвздошного сочленения на 23-и сутки от начала развития сакроилеита

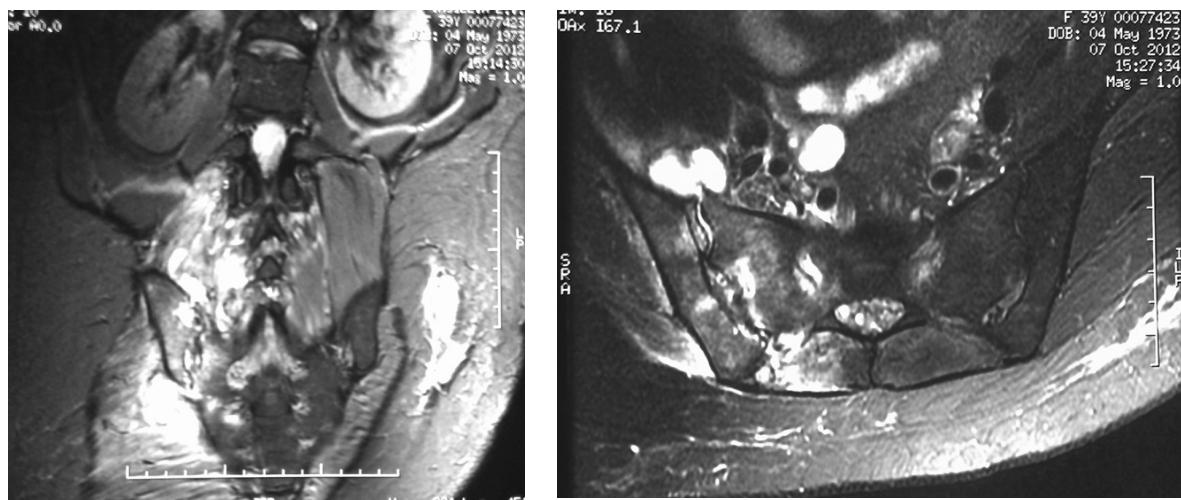


Рис. 3. КТ пациентки В. Деструкция крестца в области крестцово-подвздошного сочленения, миозит подвздошной мышцы на 27-е сутки от начала развития сакроилеита



Рис. 4. Вскрытие крестцово-подвздошного сочленения по Пикэ—Барденгейеру

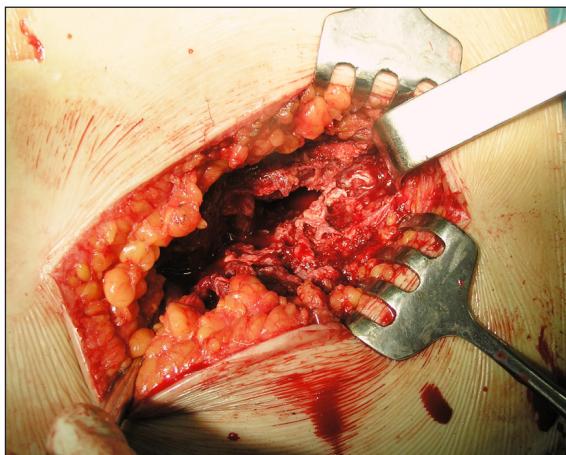
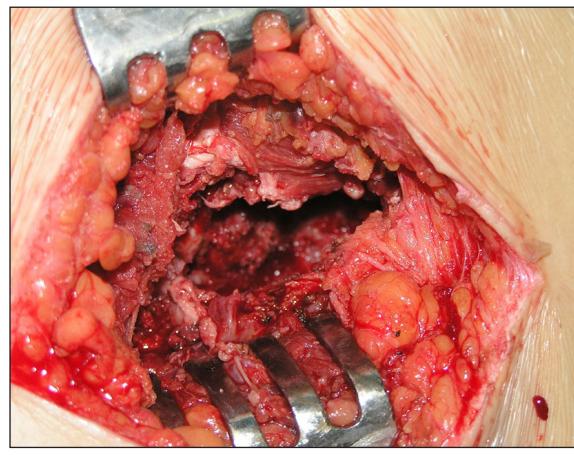


Рис. 5. Патологический очаг в области измененного крестцово-подвздошного сочленения



лезненность и болезненность при пальпации в проекции крестцово-подвздошного сочленения. По данным выполненной КТ таза (рис. 3) определяются признаки остеомиелита крестца с формированием множественных секвестров, формирование абсцессов в параартикулярных тканях. При этом клиническая картина отсутствия выражен-

ного воспалительного процесса не соответствует степени поражения крестца и мягких тканей в области правого крестцово-подвздошного сочленения. Реакция агглютинации от 17.10.12 г. с комплексным сальмонеллезным антигеном $>1/800$. В общем анализе крови лейкоциты $6,2 \cdot 10^9/\text{л}$, сдвига лейкоцитарной формулы нет, фибриноген $4,4 \text{ г/л}$, С-РБ

$20,56 \text{ мг/мл}$ (норма — менее 6). Начата антибактериальная (цефаперазон/сульбактам), противовоспалительная, гепатопротекторная (гептрал) терапия.

18 октября 2012 г. выполнено оперативное вмешательство: резекция, санация и дренирование правого крестцово-подвздошного сочленения, некреквестэктомия, налажива-

Рис. 6. Удаленные множественные секвестры костной ткани



Рис. 7. Вид послеоперационной раны с установкой приточно-отливного дренирования



Рис. 8. Контрольная МРТ пациентки В. Дренирование крестцово-подвздошного сочленения, сохраняется абсцесс в подвздошной мышце справа

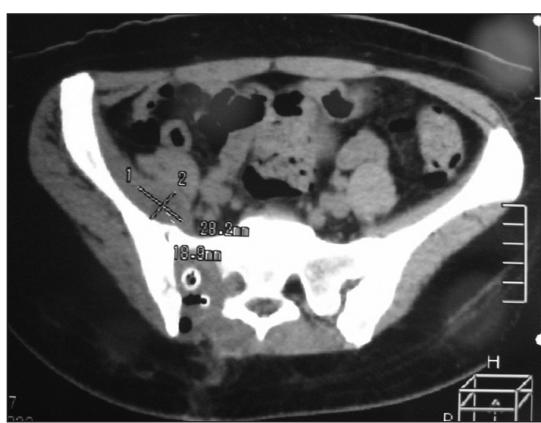
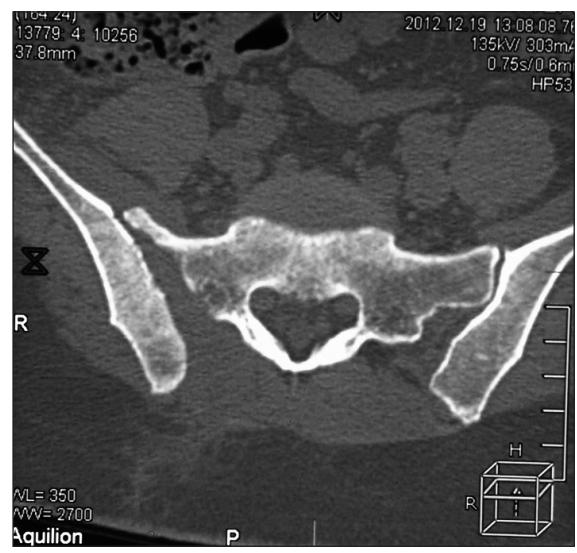
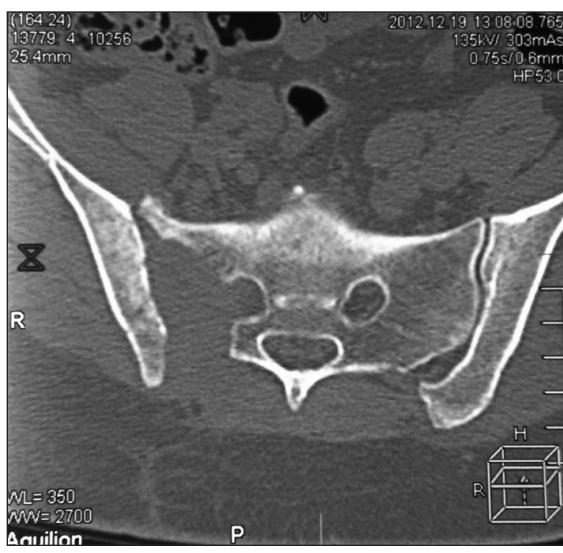


Рис. 9. Контрольная КТ таза пациентки В. через 3 мес с момента оперативного вмешательства



ние приточно-отливного дренирования. Хирургический доступ по способу Пикэ—Барденгейеру выполняли окаймляющим разрезом, который располагали по задней половине гребня подвздошной кости, огибая заднюю верхнюю ость, затем — на уров-

не нижней ости по ходу волокон *m. gluteus maximus*. На всем протяжении разрез проникал до кости. Распатором отделяли надкостницу вместе с мягкими тканями. Задний край подвздошной кости с обеими задними остями резецировали долотом. Данным

приемом вскрыто крестцово-подвздошное сочленение, при этом выявлено умеренное количество гнойного отделяемого белого цвета, секвестры крестца серого цвета, пропитанные гноем отдельляемым. Выполнено радикальное удаление измененных

тканей и резекция измененной суставной поверхности крестца (рис. 4–7).

При бактериологическом исследовании была выделена *Salmonella enteric*. Посев отделяемого раны осуществляли на кровяной агар и хромогенную среду «Уриселект 4» компании «BIO-RAD» (Франция). Колонии имели размеры 0,5–1 мм в диаметре, были гладкими, блестящими, бесцветными на хромогенной среде. При микроскопии определяли мелкие грамотрицательные палочки вытянутой формы. Бактерии обладали следующей биохимической активностью: ферментировали глюкозу с образованием кислоты и газа на среде Хью–Лейфсона, давали положительную реакцию с цитратом Симонса, образовывали сероводород на среде Клиглера, давали отрицательную реакцию на индол, мочевину и ацетоин, обладали ферментами орнитиндекарбоксилазой и лизиндекарбоксилазой. Проявляли чувствительность к амикацину, ципрофлоксацину, имипенему, меропенему, полимиксину, цефалоспоринам III–IV поколений, цефоперазон/сульбактаму, тигециклину, пиперациллин/тазобактаму. Антигенную структуру *Salmonella enterica* определяли реакцией агглютинации на стекле (методом Кауффмана–Уайта) с использованием гипериммунных сывороток. Результаты: ABCDE+; групповые: O4+, O12+, O1+, O9-, H1: b+, i-, f-, j-. H2: 1,2+ (восстановлена по Свен–Гарду), 1,5-; 1,6-; 1,7-; e,n,x-; enz15-. Биовар *Salmonella enterica* определяли методом ПЦР. Идентифицирована *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Paratyphi B biovar java*. Типирование бактериального агента проводили сотрудники НИЛ военной хирургии, кафедры микробиологии ВМА и сотрудники НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

Были усилены противоэпидемические меры в палате и отделении. При бактериологическом исследовании кала микробов дизентерийной и тифо-паратифозной групп не выявлено. Послеоперационное течение гладкое, рана зажила первичным натяжением. В промывной системе отделяемое было серозное, при контрольном бактериологи-

ческом исследовании промывных вод микрофлоры не выявлено. Выполнена контрольная КТ таза (рис. 8), при которой выявлен сохраняющийся очаг абсцесса кпереди от крестцово-подвздошного сочленения. 01.11.2012 г. принято решение о выполнении санации абсцесса в подвздошно-поясничной мышце. Передним подвздошно-паховым доступом по Кромптону–Пирогову выполнен разрез по переднему краю подвздошной кости, затем внебрюшинная санация и дренирование абсцесса в подвздошно-поясничной мышце справа, при которых удалены патологические грануляции и мутное отделяемое, при бактериологическом исследовании раневого отделяемого роста микрофлоры не выявлено. Послеоперационный период протекал гладко. Проводилось приточно-отливное дренирование в течение 7 дней с последующим удалением дренажей. Дренажи из области крестцово-подвздошного сочленения удалены поэтапно на 15-е сутки от момента оперативного вмешательства (см. рис. 8).

Антибактериальную терапию, учитывая остеомиелитический процесс крестца, проводили до момента выписки пациентки с последующим месячным приемом таблетированных форм. Пациентка к выписке была активизирована, начала самостоятельно передвигаться с дополнительной опорой на кости с постепенным увеличением степени давления на правую нижнюю конечность.

12.11.2012 г. пациентка в удовлетворительном состоянии выписана домой на амбулаторное лечение и реабилитацию. Активно наблюдалась в течение 8 мес. Признаков возобновления инфекционного процесса не выявлено, стала самостоятельно передвигаться. Контрольное исследование таза (компьютерная томография через 2 мес) признаков остеомиелитического процесса не выявило (рис. 9). Дополнительной фиксации крестцово-подвздошного сочленения не потребовалось.

Заключение

Интерес данный клинический случай привлекает в связи с нетипичным течением сальмо-

неллезной инфекции: развитие изначально легкой формы сальмонеллезного энтероколита, затем развитие сакроилеита с последующей генерализацией инфекционного процесса (тяжелого сепсиса). Как правило, перенесенный сальмонеллезный сепсис часто осложняется абсцессами селезенки, развитием остеомиелита, артритов разной патологии, а не наоборот. Определено достаточно быстро наступление рентгенологических признаков деструкции костной ткани крестца в области сочленения (за 10 дней), отсутствие гнойного отделяемого, наличие стертый клинической картины воспаления после проведенного курса антибактериальной терапии. Трудности микробиологической диагностики связаны с нетипичным микроорганизмом возбудителя сакроилеита.

Также следует отметить, что лечение пациентов с сепсисом требует обязательного участия хирурга для определения необходимости активного выявления очагов инфекции и их активной санации. В данном случае активную санацию крестцово-подвздошного сочленения не проводили в связи с появлением отчетливой положительной динамики, быстрым купированием воспалительного процесса. Оценивая ретроспективно, можно утверждать, что санация очага в крестцово-подвздошном сочленении на этапе лечения тяжелого сепсиса привела бы к более быстрому купированию воспалительного процесса, предотвратило бы развитие сальмонеллезного сакроилеита и уменьшило длительность лечения и объем оперативной агрессии.

Литература

Гостищев В.К., Шалчкова Л.П. Гнойная хирургия таза: Рук. для врачей. М.: Медицина, 2000.

Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции: Практич. рук. М.: Литерра, 2006.

Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. Л.: Лениздат, 1956.

Бойчев Б., Комфорти Б., Чоканов К. Оперативная ортопедия и травматология. Димитров: Наука и искусство, 1955.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ СЕПТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Межрегиональная конференция с международным участием

11–13 сентября 2014 г.

Организаторы

Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Межрегиональная Ассоциация общественных объединений
анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России

Основные направления форума

- Хирургические аспекты лечения сепсиса
- Интенсивная терапия септических реакций
с позиций доказательной медицины
- Эпидемиология сепсиса

Председатель оргкомитета форума — профессор В. Парfenov

Заместитель председателя оргкомитета — профессор С. Шляпников

<http://www.sepsisforum.ru>

e-mail: info@sepsisforum.ru, spsf@sepsisforum.ru
