

ISSN 2220-2412

Том 10, 2012 г., №4

инфекции в хирургии



РАСХИ



www.sia-r.ru

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

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



объединённая
редакция

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIA MEDICA

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина

О.В. Грузинова

Ю.В. Соболева

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Общий тираж 10 тыс. экз.

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания
допускается без размещения знака информационной продукции.

инфекции в хирургии

Том 10

№4, 2012

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

Б.Р. Гельфанд

И.А. Ерюхин

Заместители главных редакторов:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. Амирасланов (Москва)

В.Г. Абашин (Санкт-Петербург)

К.А. Апарчин (Иркутск)

А.Г. Бебуришвили (Волгоград)

Н.В. Белобородова (Москва)

В.Б. Белобородов (Москва)

Rinaldo Bellomo (Австралия)

Л.И. Винницкий (Москва)

В.М. Волжанин (Санкт-Петербург)

Е.К. Гуманенко (Санкт-Петербург)

А.А. Звягин (Москва)

А.Б. Земляной (Москва)

Н.А. Зубарева (Пермь)

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)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Роль маркеров дисфункции эндотелия сосудов при абдоминальном сепсисе желчного происхождения
А.А.Боташев, Ю.В.Помесчик, О.А.Терещенко, Э.А.Петросян,
В.И.Сергиенко

6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние микрофлоры верхних отделов пищеварительного тракта у больных с аномальной подвижностью правого отдела толстого кишечника и недостаточностью функции илеоцекального аппарата

Г.Б.Исаев, Х.З.Джафаров

11

Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике

Т.В.Фадеева, С.А.Верещагина, Л.С.Филатова, М.В.Садах,
Е.Г.Григорьев

14

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом

Л.Л.Плоткин, А.М.Беспалов, Д.М.Смирнов

21

Программные реоперации при острой интестинальной ишемии в условиях перитонита

Е.А.Багдасарова, В.В.Багдасаров, А.А.Атаян, Л.А.Гузоева,

М.В.Васильев

25

Оценка состояния и жизнеспособности поджелудочной железы при панкреонекрозе по данным интраоперационного ультразвукового исследования

Е.Г.Григорьев, О.В.Молчанова, М.В.Садах, С.А.Гельфанд,
И.П.Зайчук

33

Факторы риска развития reparативных осложнений у больных с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом

С.Н.Леонова, А.В.Рехов, А.Л.Камека

38

Эффекты комбинированного лечения аллогенными мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга и эритропоэтином в экспериментальной модели сепсиса

А.В.Аверьянов, А.Г.Коноплянников, Ф.Г.Забозлаев,
А.В.Сорокина, Д.А.Акульшин, О.П.Кузовлев, Б.Р.Гельфанд,
Д.Н.Проценко, А.Ф.Цыб

43

Клинико-лабораторный контроль радикальности хирургического лечения сепсиса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов

В.Н.Франциузов, А.И.Крюков, Н.А.Смирнова, А.А.Агафонов

49

Внесосудистая вода легких у больных с абдоминальным сепсисом

Л.С.Саенко, И.Н.Тюрин

54

Эмпирическая терапия каспofунгином при наличии факторов риска кандидемии (случай из практики)

О.Г.Малкова, А.Л.Левит

57

Анаэробный неклостридиальный цеппилит верхней конечности (клиническое наблюдение)

А.С.Ковалев, Е.Н.Горожанкина

63

LITERATURE REVIEW

The role of endothelial dysfunction markers in abdominal sepsis of biliary origin

А.А.Боташев, Ю.В.Помесчик, О.А.Терещенко, Э.А.Петросян,
В.И.Сергиенко

6

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Condition of microflora of at patients from abnormal mobility of colon right segment and insufficient function of bauhinia valve

Х.Б.Исаев, Г.З.Джафаров

11

Microbiological estimation of postoperative wound infection in multifield surgical clinic

Т.В.Фадеева, С.А.Верещагина, Л.С.Филатова, М.В.Садакб,
Е.Г.Григорьев

14

Endothelial dysfunction in patients with severe abdominal sepsis

Л.Л.Плоткин, А.М.Беспалов, Д.М.Смирнов

21

Planned reoperations in acute intestinal ischemia in the presence of peritonitis

Е.А.Багдасарова, В.В.Багдасаров, А.А.Атаян, Л.А.Гузоева,

М.В.Васильев

25

Estimation of condition and viability of pancreas at the pancreatonecrosis according to the data of intraoperative ultrasound examination

Е.Г.Григорьев, О.В.Молчанова, М.В.Садакб, С.А.Гельфанд,
И.П.Зайчук

33

Factors of risk of appearance of reparative complications in patients with fractures of shin bones complicated with chronic traumatic osteomyelitis

С.Н.Леонова, А.В.Рехов, А.Л.Камека

38

Effects of combined treatment with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells and erythropoietin in experimental sepsis model

А.В.Аверьянов, А.Г.Коноплянников, Ф.Г.Забозлаев, А.В.Сорокина,
Д.А.Акульшин, О.П.Кузовлев, Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Протсенко,
А.Ф.Цыб

43

Clinical and laboratory monitoring of radical surgery for sepsis in patients with purulent-inflammatory diseases of ENT organs

В.Н.Франциузов, А.И.Крюков, Н.А.Смирнова, А.А.Агафонов

49

Extravascular lung water for patients with abdominal sepsis

Л.С.Саенко, И.Н.Тюрин

54

Empiric therapy with caspofungin in the presence of risk factors for candidemia (a case report)

О.Г.Малкова, А.Л.Левит

57

Of non-clostridial anaerobic cellulitis of the upper limb (clinical supervision)

А.С.Ковалев, Е.Н.Горожанкина

63



РАСХИ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

Глубокоуважаемые коллеги!

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям сообщает о проведении конкурса на лучшее представление клинического случая диагностики и лечения инвазивного кандидоза у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Данный конкурс является частью образовательной программы, направленной на улучшение диагностики и лечения инвазивного кандидоза в ОРИТ.

На конкурс принимаются подготовленные к публикации описания клинических случаев, соответствующие следующим критериям:

1. Описываемый случай относится к периоду с 1 сентября 2012 по 1 сентября 2013 г.
2. Отражает современные подходы к диагностике и лечению инвазивного кандидоза у больных в ОРИТ.
3. Соответствует правилам изложения (см. приложение).

Для участия необходимо выслать подготовленный материал по следующему адресу электронной почты:

n_klimko@mail.ru.

Присланные материалы будут оценивать комиссия экспертов в составе:

Б.Р.Гельфанд, Н.Н.Климко, Д.Н.Проценко.

Пять лучших клинических случаев будут опубликованы в журнале «Инфекции в хирургии». Приз составляет 20 тыс. руб. за каждую публикацию. Авторы еще 25 клинических случаев получат поощрительные призы по 8 тыс. руб.

Конкурс проводится за счет образовательного гранта компании MSD.

Приложение:

- краткое описание пациента, включая возраст, анамнез заболевания, длительность пребывания в ОРИТ, сопутствующую терапию, хирургические вмешательства и пр.;
- использованные методы диагностики инвазивного кандидоза;
- лечение, исход инвазивного кандидоза;
- краткий обзор проблемы инвазивного кандидоза в ОРИТ, дискуссия, выводы;
- возможно использование фотографий и рисунков.

Президент РАСХИ, академик РАН и РАМН, профессор В.С.Савельев

Вице-президент РАСХИ, академик РАМН, профессор Б.Р.Гельфанд

Роль маркеров дисфункции эндотелия сосудов при абдоминальном сепсисе желчного происхождения

А.А.Боташев¹, Ю.В.Помещик², О.А.Терещенко¹, Э.А.Петросян¹, В.И.Сергиенко³

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

²Институт молекулярных наук имени А.И.Виртанена,

Университет Восточной Финляндии, Куопио;

³ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА, Москва

Резюме. В обзорной статье представлена эпидемиологическая актуальность и сложность патогенеза абдоминального сепсиса желчного происхождения. Участие в нем не одного, а многих связанных между собой факторов, объясняют большое разнообразие средств, с большим или меньшим успехом применяемых для профилактики и лечения данного осложнения, механизмы действия многих из которых остаются далеко не всегда ясными. Представленная в статье роль маркеров дисфункции эндотелия способствует выяснению молекулярных механизмов патогенеза воспалительных заболеваний органов брюшной полости, в том числе и желчного перитонита. Это обстоятельство диктует необходимость дальнейших исследований патогенеза абдоминального сепсиса желчного происхождения, что позволит оптимизировать диагностику, разработку методов его профилактики и лечения.

Ключевые слова: желчный перитонит, абдоминальный сепсис, дисфункция эндотелия.

The role of endothelial dysfunction markers in abdominal sepsis of biliary origin

A.A.Botashev¹, Yu.V.Pomeschik², O.A.Tereschenko¹, E.A.Petrosyan¹, V.I.Sergienko³

¹SBEI of HPE Kuban State Medical University, Krasnodar;

²Institute of Molecular Sciences of A.I.Virtanen, University of Eastern Finland, Kuopio;

³FSI Institute of Physical-Chemical Medicine FMBA, Moscow

Summary. The review presents the epidemiological relevance and complexity of the pathogenesis of abdominal sepsis biliary origin. Participation of not one but many interrelated factors explain a wide variety of tools, more or less successfully used for the prevention and treatment of this complication, mechanisms of action of many of which are not always clear. Presented in the article the role of endothelial dysfunction markers contributes to clarify the molecular mechanisms of inflammatory diseases pathogenesis of the abdominal cavity organs, including choleperitonitis. This dictates the need for further studies of the pathogenesis of abdominal sepsis biliary origin, which will optimize the diagnosis, the development of prevention and treatment methods.

Key words: choleperitonitis, abdominal sepsis, endothelial dysfunction.

Сведения об авторах

Боташев Алибек Амырбиевич – канд. мед. наук, ассистент каф. оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО КубГМУ, Краснодар

Помещик Юрий Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. нейробиологии Института молекулярных наук имени А.И.Виртанена, Университет Восточной Финляндии

Терещенко Олег Анатольевич – канд. мед. наук, ассистент каф. оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО КубГМУ, Краснодар

Петросян Эдуард Арутюнович – докт. мед. наук, проф., зав. каф. оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО КубГМУ, Краснодар

Сергиенко Валерий Иванович – докт. мед. наук, проф., акад. РАМН, дир. ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА, Москва

Введение

Наряду с совершенствованием медицинской аппаратуры использование высоких технологий при операциях в гепатобилиарной области зачастую является источником ятрогенных повреждений с развитием желчного перитонита [6]. Проблема желчного перитонита становится особенно актуальной на фоне мировой тенденции роста количества больных желчнокаменной болезнью, которым страдают от 10 до 15% населения земного шара [7]. Масштабные эпидемические исследования последних двух десятилетий привели к пониманию того, что реальная распространенность желчнокаменной болезни у людей в старшей возрастной группе

достигает 30% и находится в тесной корреляции с эпидемическим ростом других «болезней цивилизации», протекающих с глубокими метаболическими нарушениями: атеросклерозом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 [5].

Случайное повреждение внепеченочных желчных протоков является одним из самых серьезных осложнений в хирургической гастроэнтерологии. На этот счет есть выражение С.П.Федорова [26], который говорил: «Ни в одной области не приходится хирургу бывать в таком затруднительном положении, как при операциях на желчных путях, и нигде нельзя повредить так больному малейшей ошибкой, до-

пущенной при операции». Согласно данным [7], частота повреждений внепеченочных желчных протоков при открытой холецистэктомии составляет 0,1–0,8%, в то время как при лапароскопической холецистэктомии в период освоения метода и накопления опыта количество их возрастает до 3%. По своим последствиям данное осложнение является тяжелым испытанием как для больного, так и для хирурга. Диагностируемое во время оперативного вмешательства повреждение внепеченочных желчных протоков устраняется опытным хирургом без особых последствий. Когда же ятрогенное повреждение желчных протоков диагностируется на 2–3-е сутки и в бо-

лее позднем периоде, у больного манифестируются симптомы абдоминального сепсиса желчного происхождения [25, 27, 28].

Роль маркеров дисфункции эндотелия

В последнее десятилетие опубликованы работы, содержащие сведения об универсальности пускового механизма при развитии абдоминального сепсиса при перитонитах вообще и желчном перитоните в частности, когда в патологический процесс вовлекается кишечник с развитием энтеральной недостаточности в виде нарушения моторной, секреторно-резорбтивной и барьерной функции, что приводит к транслокации микрофлоры и токсинов в просвет брюшной полости [19] и далее в портальное русло и системный кровоток [3, 11, 12]. Комплекс описанных изменений лежит в основе синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) в ответ на развитие инфекционного процесса в брюшной полости [9, 11, 24, 35, 36]. Атрибутивным условием ССВР, как типового патологического процесса и его клинического выражения, является структурно-функциональная перестройка эндотелиоцитов, прежде всего на уровне посткапиллярных венул, и опосредуемое этим расстройство микроциркуляторной гемодинамики, при которой затрагиваются в той или иной степени интересы всех органов [10, 20, 31, 68].

Действие любого индуктора эндоваскулярно-деструктивного воспаления сопровождается повреждением эндотелия сосудов, продукцией цитокинов и адгезивных молекул (селектины, молекулы адгезии семейства иммуноглобулинов, интегрины) [10, 17, 31, 49, 66], нарастанием концентрации белков острой фазы воспаления [69] с включением каскадного механизма свертывания крови [1, 61].

Наиболее вероятным звеном, повреждающимся в эндотелии, является система синтеза оксида азота (NO) при участии NO-синтаз (NOS). Синтез NO обеспечивают нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS) синтазы, в то время как синтез индуцибелльной (макрофагальной) – iNOS индуцируют интерлейкин (ИЛ-1), интерферон γ , фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов [48, 50, 53]. NO представляет собой уникальный по своей природе и механизму действия вторичный мессенджер, который участвует в реализации большинства физиологических функций [4, 21].

В условиях оксидативного стресса (перитонит) образуется большое количество активных форм кислорода (АФК), которые подавляют образование eNOS, что приводит к запаздыванию синтеза необходимого количества NO, отвечающего за вазодилатацию [41]. Все это приводит к нарушению равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в пользу последнего с последующей активацией iNOS, который вызывает почти 1000-кратное увеличение продукции NO по сравнению с eNOS при физиологических обстоятельствах. То есть eNOS – это фермент, стимулирующий продукцию NO в физиологических условиях, а при возникновении любого повреждения, когда потребность в NO резко возрастает, на смену приходит другой фермент – iNOS [40], который экспрессируется многими клетками (макрофаги, нейтрофилы, клетки печени, гладкомышечные клетки) [33]. При этом индуцибелльный (макрофагальный) NO не обладает свойством вазодилататора [50]. Избыточное накопление NO в результате экспрессии iNOS может оказывать опосредованное констрикторное воздействие через активацию сосудистой проницаемости и вызывать воспалительный отек в результате накопления АФК и увеличения продукции провоспалительных простагландинов. Дальнейшая судьба NO и опосредуемый этой молекулой биологический эффект зависят от взаимодействия с той или иной химической труппой. В каскаде этих реакций образуются стабильные метаболиты NO, такие как нитраты (NO_3^-), нитриты (NO_2^-), S-нитрозотиолы, 3-нитротирозин.

Одновременно в условиях оксидативного стресса (перитонит) и повреждения тканей происходит активация роста сосудов, в которой эндотелий принимает непосредственное участие. Одним из главных условий ангиогенеза является повышение проницаемости эндотелия, которую связывают преимущественно с действием NO. Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается их дифференцировкой и дальнейшим «созреванием» сосуда или его ремоделированием, после чего вновь сформированный сосуд переходит в стабильное состояние [1]. Процесс ангиогенеза является необходимым для длительной адаптации тканей в условиях оксидативного стресса. При гиперпродукции цитокинов развивается системное повреждение сосудистого эндотелия,

прежде всего на микроциркуляторном уровне с развитием системного внутрисосудистого воспаления [20, 22, 29].

Общеизвестно, что между NO и супероксидным анионрадикалом (O_2^-), имеется высокое средство, которое является причиной образования пероксинитрита (ONOO $^-$) [13, 34], под действием которого снижается защитный эндотелиальный эффект [56]. Практически каждый раз, когда NO и O_2^- сталкиваются, они формируют ONOO $^-$, который способен окислять амино- и сульфидрильные группы белков, индуцировать процессы перекисного окисления белков в мембранах и ингибировать митохондриальное дыхание. Именно это взаимодействие на современном уровне понимания имеет принципиальное значение, поскольку известно, что по отдельности ни O_2^- , ни NO не повреждают клетки, так как имеется антиоксидантная система [34]. Более того известно, что O_2^- в норме быстро удаляется супероксиддисмутазой (СОД), а NO переходит из тканей в эритроциты [47], где он преобразуется в нитрат при реакции с оксигемоглобином. Это возможно потому, что NO – это единственная известная на сегодняшний день биологическая молекула с периодом полувыведения менее 1 с, которая, во-первых, быстро реагирует с O_2^- и, во-вторых, может производиться с высокой скоростью и в больших количествах. Комбинация этих эффектов сопровождается тем, что NO конкурирует с эндогенной СОД по связыванию с O_2^- и тем самым приводит к уменьшению способности СОД инактивировать синглетный кислород. Именно комбинация высокого уровня NO с избыточным количеством O_2^- ведет к повышенным концентрациям ONOO $^-$. Данное взаимодействие получило название «треугольника дьявола». Поскольку все «традиционные» антиоксиданты реагируют именно с метаболитами кислорода, они могут быть эффективны только в острой стадии повреждения [55].

При физиологических условиях эндотелий сосудов кроме NO экспрессирует еще большое число биологически активных факторов, а также специфических рецепторов (молекул клеточной адгезии – МКА). Одним из таких факторов, который синтезируется и накапливается в клетках эндотелия, является фактор Виллебранда, представляющий собой сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами [58]. Известны две ключевые физиоло-

гические функции фактора Виллебранда: во-первых, это гликопротеид фактора VIII в плазме и одновременно его стабилизатор в нем. В патофизиологии, как носитель фактора VIII, фактор Виллебранда может координировать образование фибринина и с помощью тромбоцитов способствовать образованию тромбов на стороне повреждения клеток эндотелия. В наибольшем количестве и с большей скоростью фактор Виллебранда секретируется из клеток эндотелия, чем из тромбоцитов. Это подтверждается тем фактом, что фактор Виллебранда является надежным маркером эндотелиальной функции и ее нарушений, но это не исключает той большой функциональной роли ультравысоких концентраций фактора Виллебранда, заложенных в тромбоцитах, которые, хотя действуют медленно, но имеют кардинальное значение в каскаде эндотелиальных повреждений.

Фактор Виллебранда имеет некоторые характеристики реагентанта острой фазы [58], и измерение его уровня может быть более полезным, чем таких реагентантов, как С-реактивный белок, поскольку фактор Виллебранда более специфичен и может указывать на дисфункцию эндотелия сосудов. Все, что касается повышенных значений фактора Виллебранда, – это отражение тяжести заболевания и не всегда указывает на его причину. Дисфункция эндотелия является результатом нарушений в клетках, как процессов коагуляции, так и фибринолиза, что, в свою очередь, предполагает связь этих последних нарушений с тромбообразованием. Фактор Виллебранда может опосредовать начальную адгезию тромбоцитов к субэндотелию путем присоединения его к специфическим рецепторам мембран тромбоцитов (гликопротеиновый Ib-IX комплекс) и образовывать субэндокардиальную соединительную ткань [64]. Это последнее свойственно повреждению сосудистого эндотелия, ведущее к агрегации и адгезии тромбоцитов на стороне эндотелиального повреждения с активацией коагуляционного каскада. Посредством множества функциональных доменов каждая субъединица фактора Виллебранда имеет разные виды связи с коллагеном, гепарином, гликопротеинами (Ib, IIIb, IIIa) и фактором VIII. «Связывание» или адгезия тромбоцитов к стенке сосуда, опосредуемая фактором Виллебранда в месте повреждения стенки сосуда, проявляется тем, что является одним из ранних событий запуска образования тромбоцитарной пробки. При образовании тромба

циркулирующий фактор Виллебранда не связывает тромбоциты при нормальном гемостазе. Когда субэндокардиальный матрикс стенки кровеносных сосудов подвергается воздействию, фактор Виллебранда связывается с этим первичным матрикским компонентом, облегчая агрегацию тромбоцитов и образование тромбоцитарной пробки. In vivo скорость образования последней является фактором, при котором фактор Виллебранда легко связывается с тромбоцитами. Адгезия тромбоцитов с фактором Виллебранда посредством рецепторов IIIb/IIIa гликопротеина обычно происходит после активации тромбоцитов [60]. Связь между фактором Виллебранда с тромбогенезом дает основание предположить, что высокая концентрация фактора Виллебранда – косвенный показатель прогрессирования дисфункции эндотелия. Фактор Виллебранда хорошо известен как потенциальный показатель функции агрегации тромбоцитов и их адгезии.

Межклеточные взаимоотношения

Общеизвестно, что взаимодействие клеток друг с другом, а также с компонентами плазмы и соединительнотканного матрикса опосредуется мембранными белками-рецепторами, получившими название МКА, которые обеспечивают непрерывность слоя эндотелия, рекрутование и трансмиграцию лейкоцитов при иммунном надзоре и воспалении. МКА расположены на поверхности эндотелиальных клеток, обращенной внутрь сосуда, реализуя контакт с лейкоцитами крови. Активация экспрессии МКА на поверхности эндотелия сосудов при системной воспалительной реакции (перитонит) приводит к повышенной экстравазации лимфоцитов и нейтрофилов, интерстициальному отеку тканей и активации коагуляционного каскада [32, 65]. Процессы, в которых участвуют МКА, происходят путем комплементарного лиганд-рецепторного механизма, когда роль рецептора выполняют МКА одной клетки (например, лейкоцита), а роль лиганда – МКА другой клетки (например, эндотелий) [15, 18]. При этом циркулирующие активированные нейтрофилы узнают в образовавшемся очаге воспаления сосудистый эндотелий именно по экспрессированным на его поверхности селектинам и интегринам, останавливаются у стенки сосуда и переходят в экстраваскулярное пространство [2, 14, 16, 37].

К числу МКА относятся Р- и Е-селектины, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия в условиях воспаления. Р-селектин – адгезивная молекула, которая локализуется в α-гранулах, плотных тельцах тромбоцитов и тельцах Weibel-Palade (васкулярных эндотелиоцитов), при воздействии на которые стимулирующих факторов (окислительные радикалы, тромбин, цитокины) происходит их экспрессия на эндотелиоцитах и тромбоцитах. Р-селектин способствует взаимодействию активированных эндотелиоцитов или тромбоцитов с лейкоцитами [46] на самых ранних стадиях иммунной защиты [44]. Взаимодействуя со своим контрапретором на поверхности нейтрофилов и моноцитов, Р-селектин опосредует первый этап адгезии: замедление движения и ролинг (rolling) лейкоцитов по поверхности эндотелиоцитов и адгезированных тромбоцитов. Такое взаимодействие ведет к непрочному контакту эндотелия с лейкоцитами, перекатывающимися под воздействием силы кровотока по поверхности эндотелия [57]. При покрытии всей поверхности эндотелия большим количеством лейкоцитов перекатывание продолжается по поверхности уже прикрепившихся нейтрофилов с образованием адгезивного субстрата, что обеспечивает постоянную эмиграцию нейтрофилов зоны их предыдущего накопления. В процессе перекатывания лейкоциты контактируют и с другими МКА (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, MadCAM-1) на поверхности эндотелия [39], подвергаясь их воздействию [62]. Следует отметить, что процесс перекатывания лейкоцитов может ингибироваться некоторыми полисахаридами (например, гепарином), чем и объясняется его противовоспалительный эффект [23, 37, 52]. Р-селектин также участвует в передаче активирующего сигнала внутрь лейкоцитов, что приводит к активации на их поверхности (32-интегринов). Активация (32-интегринов) приводит к стабилизации лейкоцитов на поверхности эндотелия, необходимой для последующей трансмиграции лейкоцитов в зоны воспаления [63]. Наряду с мембранный формой существует растворимая форма Р-селектина, в норме присутствующая в плазме крови. В тромбоцитах и эндотелиоцитах обнаружена специальная мРНК Р-селектина, в составе которой нет экзоны, кодирующими трансмембранный домен, но присутствуют экзоны цитоплазматического участка [45, 46]. Повышенное содержание Р-селектина в плазме крови было вы-

явлено при перитонитах, сопряженных с активацией тромбоцитов и активацией и/или повреждением эндотелиоцитов.

Другой важной адгезивной молекулой является Е-селектин, несущий клеточные рецепторы к сиалированным углеводам (особым тетрасахаридам), находящимся на гликозилированных белках лейкоцитов и многих других клеток [30, 38]. Е-селектин вырабатывается в эндотелиоцитах при воспалении (перитоните), способствуя рекрутированию нейтрофилов из циркулирующей крови к воспаленному эндотелию. Как правило, Е-селектин находится в незначительном количестве на покоящихся эндотелиальных клетках сосудов. Однако при стимуляции эндотелия, например цитокинами ИЛ-1, ФНО- α или другими продуктами бактериального распада, активирующими фактор транскрипции NF-кB, Е-селектин вырабатывается в больших количествах и экспрессируется на клеточной поверхности.

Таким образом, экспрессия Р-селектина, как и Е-селектина, является индуциальной (макрофагальной) и нуждается в активации клеток [14, 43, 54, 59, 67, 70], они появляются на поверхности эндотелиальных клеток венул и тромбоцитов в разное время и «вербуют» лейкоциты, которые, присоединившись к эндотелию стенки венулы, могут покинуть кровеносное русло, проникнув между смежными эндотелиальными клетками в зоны воспаления. Проведенная оценка механизмов межклеточных взаимодействий показывает, что первичный контакт между нейтрофилами и эндотелиоцитами проявляется адгезивным взаимодействием, имеющим обратимый характер и создающий условия для активного передвижения клеток путем перекатывания вдоль сосудистой стенки [2, 14, 51, 52, 67, 70]. На основании изложенного можно констатировать, что значение МКА очень велико, так как они реализуют большое число функций: участвуют в трафике лейкоцитов и их дифференцировке, поддерживают взаимодействия между клетками и клетками с матриксом при движении клеток; они могут служить сигнальными молекулами, активирующими пути функционирования клеток и т.д. Более того, знание механизмов межклеточных взаимодействий как результат информационного обмена между клетками и их миграция из сосудистого русла важно для понимания особенностей патогенеза перитонита, что может помочь в разработке новых подходов как диагностики, так и лечения.

Заключение

Сложность патогенеза абдоминального сепсиса желчного происхождения, участие в нем не одного, а многих связанных между собой факторов объясняют большое разнообразие средств, с большим или меньшим успехом применяемых для профилактики и лечения данного осложнения. Несмотря на многообразие и многогранность существующих средств и способов лечения абдоминального сепсиса, механизмы действия многих из них остаются далеко не всегда ясными. Представленная в обзоре роль маркеров дисфункции эндотелия сосудов способствует выяснению молекулярных механизмов патогенеза воспалительных заболеваний органов брюшной полости, в том числе и желчного перитонита. Это обстоятельство диктует необходимость дальнейших исследований патогенеза абдоминального сепсиса желчного происхождения и на этой основе позволяет оптимизировать диагностику, разработку методов его профилактики и лечения.

Литература

- Абакумов ММ, Бугрова ГВ, Боровкова МВ, Хватов ВБ. Клиническая оценка параметров иммунитета у хирургических больных с синдромом системного воспалительного ответа. *Хирургия*. 2007; 8: 24–8.
- Барковский ЕВ, Кубарко АИ, Кухта ВК, Олецкий ЭИ. Общие принципы регуляции клеточных функций сигнальными молекулами. *Здравоохранение*. 1998; 10: 28–34.
- Боташев АА, Терещенко ОА, Петросян ЭА. Состояние бактериальной экосистемы тонкой кишки у животных с экспериментальным желчным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом. *Вестник интенсивной терапии*. 2012; 5: 6–9.
- Ванин АФ. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. *Вестник РАМН*. 2000; 4: 3–5.
- Вовк ЕИ. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового? *Лечащий врач*. 2011; 2: 58–65.
- Галлингер ЮИ. Лапароскопическая холецистэктомия: опыт 3165 операций. *Эндоскопическая хирургия*. 2007; 2: 3–7.
- Гальперин ЭИ, Ветшиев ПС. Руководство по хирургии желчных путей. М: Видар, 2009.
- Григорьева ИН, Малютина СК, Воевода МИ. Роль гиперлитидемии при желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтэрология*. 2010; 4: 64–8.
- Гринев МВ, Громов МИ, Комраков ВЕ. *Хирургический сепсис. СПб-М: Титография Внешторгиздат, 2001.*
- Гусев ЕЮ, Черешнев ВА, Юрченко ЛН. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление. 2007; 4: 9–21.
- Ерюхин ИА, Гельфанд БР, Шлятников СА. *Хирургические инфекции*. СПб: Питер, 2003.
- Зорькин АА, Пономарев НИ, Дрожжин ЕВ и др. Микробиологическое исследование желчи у больных с острым холециститом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009; 2: 15.
- Меньщикова ЕБ, Ланкин ВЗ, Зенков НК и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М: Слово, 2006.
- Пальцев МА, Иванов АА. Межклеточные взаимодействия. М: Медицина, 1995.
- Пальцев МА. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях. *Архив патологии*. 1996; 6: 3–7.
- Патарая СА, Преображенский ДВ, Сидоренко БА, Масенко ВЛ. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. *Кардиология*. 2000; 6: 78–84.
- Петрищев НН. Новые направления научных исследований на кафедре патофизиологии. Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2007; 2: 105–7.
- Потапьев МП. Значение иммунорегуляторных цитокинов в формировании реакций воспаления. *Здравоохранение*. 1996; 11: 50–4.
- Савельев ВС, Лубянский ВГ, Петухов ВА. Дисметаболические последствия синдрома кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии. *Анналы хирургии*. 2005; 6: 39–42.
- Савельев ВС, Петухов ВА. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. *Хирургия*. 2008; 1: 3–11.
- Сосунов АА. Оксид азота как межклеточный посредник. *Соросовский образовательный журнал*. 2000; 12: 27–34.
- Ступин ВА, Румянцева АС. Критические состояния в хирургии (очерки патологической физиологии). М, 2005.
- Татаринцев АВ, Бржец ПВ, Ерошев ДЭ, Варфоломеев СД. Молекулярные механизмы межклеточных взаимодействий, опосредованные адгезивными белками и их рецепторами. *Вестник АМН СССР*, 1991; 2: 29–36.
- Ташев ХР, Аваков ВЕ, Сафаров ХО. Эндогенная интоксикация у больных с острым распространенным перитонитом и проблемы ее коррекции. *Хирургия*. 2002; 3: 38–41.
- Федоров ИВ, Сигал ЕИ, Одинцов ВВ. *Эндоскопическая хирургия*. М: Геотар-Мед, 2001.
- Федоров СП. Желчные камни и хирургия желчных путей. Л.-М.: Медгиз, 1934.
- Филижанко ВН, Лобаков АИ, Аваи ЮБ. и др. Диагностика и лечение «билиарных» осложнений лапароскопической холецистэктомии. *Хирургия*. 1999; 12: 33–6.
- Филиппов СИ, Арестович РА, Колокольцев ВБ. Анализ повреждений внепеченических желчных протоков при традиционной и лапароскопической холецистэктомии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2004; 2: 157–8.
- Фрейдлин ИС, Шеинин ЮА. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и

- продуцентов цитокинов. Мед. иммунология. 2001; 3: 499–514.
30. Хайтов РМ, Игнатьева ГА, Сидорович ИГ. Иммунология. М.: Медицина, 2000.
31. Черешнев ВА, Гусев ЕЮ, Юрченко ЛН. Системное воспаление – миф или реальность? Вестник РАН. 2004; 3: 219–25.
32. Щегловитова ОН, Склянкина НН, Бабаев АА. и др. Молекулы адгезии, экспрессируемые клетками сосудистого эндотелия в естественном иммунитете при вирусных инфекциях. Вестник РАМН. 2011; 10: 54–60.
33. Annane D, Sanguer S, Sebille Y, Faye A et al. Compartmentalised inducible nitric-oxide synthase activity in septic shock. Lancet 2000; 355: 1143–8.
34. Beckman J, Koppenol W. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. Am J Physiol 1996; 271: 1424–37.
35. Berger D, Buttenschoen K. Management of abdominal sepsis. Langenbecks Arch Surg 1998; 383: 1: 35–43.
36. Biederman BC. Vascular endothelium: checkpoint for inflammation and immunity. New Physiol Sci 2001; 16: 84–8.
37. Carrell RW, Huntington JA, Musbunje A, Zhou A. The informational basis of thrombosis. Thromb Haemost 2001; 86 (1): 14–22.
38. Cesari M, Perninix BW, Newman AB et al. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The health, aging and body composition health ABC. study). Am J Cardiol 2003; 92: 522–8.
39. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998; 91: 3527–61.
40. Cooke C, Davidge S. Peroxynitrite increases iNOS through NF- κ B and decreases prostacycline synthase in endothelial cells. Am J Cell Physiol 2002; 282: 395–402.
41. Dedon P, Tannenbaum S. Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation. Arch Biochem Biophys 2004; 423: 12–22.
42. Hallahan DE, Virudachalam S. Accumulation of P-selectin in the Lumen of Irradiated Blood Vessels. Radiat Res 1999; 152: 6–13.
43. Jerome SH, Dore M, Paulson JC et al. P-selectin and ICAM-1 – dependent adhesion reactions: Role in the genesis of postischemic no-reflow. Amer J Physiol 1994; 266 (4): H1316–H1321.
44. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T et al Regulation of adhesion molecules during human endotoxinemia. Amer J Respir Crit Care Med 1999; 159: 857–63.
45. Johnston GI, Cook RG, McEver RP. Cloning of GMP-140, a granule membrane protein of platelets and endothelium: sequence similarity to proteins involved in cell adhesion and inflammation. Cell 1989; 56: 1033–44.
46. Johnston GI, Bliss GA, Newman PJ, McEver RP. Structure of the human gene encoding granule membrane protein-140, a member of the selectin family of adhesion receptors for leukocytes. J Biol Chem 1990; 265: 21381–5.
47. Joshi M et al. Nitric oxide is consumed, rather than conserved, by reaction with oxyhemoglobin under physiological conditions. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 10341–6.
48. Kader KN, Akella R, Zrets NP. eNOS overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro. Tissue Eng 2000; 6 (3): 241–51.
49. Karlsson S et al. Vascular endothelial growth factor in severe sepsis and septic shock. Anesthesia-Analgesia 2008; 106 (6): 1820–6.
50. Kibbe M, Billiar T, Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. Cardiovasc Res 1999; 43 (3): 650–7.
51. Lawrence MB, Kansas GS, Kunkel EJ, Ley K. Threshold levels fluid shear promote leukocyte adhesion through selectins (CD62 L/P/E). J Cell Biol 1997; 136 (3): 717–27.
52. Melliere D, Becquemin JP, Berrabah D et al. Management of radiation-induced occlusive arterial diseases: A reassessment. J Cardiovasc Surg 1997; 38 (3): 261–69.
53. Moncada S, Higgs A, Furchtgott RE. XIV International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. Pharmacol Rev 1997; 49: 137–42.
54. Ocajima K, Uchiba M, Okabe H, Takatsuki K. Plasma level of soluble E-selectin in patients with disseminated intravascular coagulation. Amer J Hematol 1997; 54 (3): 219–24.
55. Pacher P, Beckman J, Liaudet Z. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev 2007; 87: 315–424.
56. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from Larginine. Nature 1988; 333: 664–6.
57. Patel KD, Nollert MU, McEver RP. P-selectin must extend a sufficient length from the plasma membrane to mediate rolling of neutrophils. J Cell Biol 1995; 131: 893–1902.
58. Pearson JD. Vessel wall interaction regulating thrombosis. J Med Dull 1995; 50: 776–88.
59. Qi J, Kreutzer DL, Piela-Smith TH. Fibrin induction of ICAM-1 expression in human vascular endothelial cells. J Immunol 1997; 158 (4): 1880–6.
60. Ruggery ZM. Von Willebrand factor as a target for antithrombotic intervention. Circulation 1992; 86 (Suppl. III): 26–9.
61. Sica DA. Endothelial cell function: new considerations. Eur Heart J 2000; 2 (Suppl. B): 13–21.
62. Smith CJ. Adhesion molecules and receptors. Allergy Clin Immunol 2008; 121: 375–9.
63. Springer TA. Traffic signals on endothelium for recirculation and leukocyte emigration. Annu Rev Physiol 1995; 57: 827–72.
64. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF et al. Randomised trial of coronary heart intervention with antibody against plateled IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six month. Lancet 1994; 343: 881–6.
65. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med 1999; 340: 207–14.
66. Widlansky ME, Gokce N, Keane J, Vita J. The clinical implication of endothelial dysfunction. JACC 2003; 42 (7): 1149–60.
67. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. Annu Rev Med 1996; 47: 315–31.
68. Xing D, Liu L, Marti GP et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in the bum wound. Wound Repair Regen 2011; 19 (2): 205–13.
69. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL et al. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. Chest 2001; 120 (3): 915–22.
70. Zimmermann M. Endothelin in cerebral vasospasm: Clinical and experimental results. J Neurosurg Science 1997; 41 (2): 139–51.

————— *

ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ | № 4 | 2012

www.sia-r.ru

Состояние микрофлоры верхних отделов пищеварительного тракта у больных с аномальной подвижностью правого отдела толстого кишечника и недостаточностью функции илеоцекального аппарата

Г.Б.Исаев, Х.З.Джафаров

Научный центр хирургии им. акад. М.А.Топчибашева, Баку

Резюме. Цель настоящей работы заключалась в определении влияния аномальной подвижности правого отдела толстого кишечника (АППОТК) в отдельности и в сочетании с недостаточностью функции илеоцекального аппарата (НИЦА) на микрофлоры толстого кишечника.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 94 больных с аномальным расположением ПОТК. Из них у 60 больных выявляли НИЦА. Женщин было 39, мужчин – 21 больной.

Бактериологическое исследование проведено у 50 больных: 20 больных, страдающих только АППОТК, 20 больных с недостаточностью функции Баугиновского клапана, протекающих на фоне указанной патологии, и 10 больных с паховой грыжей (контрольная группа).

Результаты исследования и их обсуждения. Подытоживая результаты анализа полученных данных, можно прийти к выводам, что при АППОТК происходят серьезные изменения в составе и количестве микрофлоры кишечника. Эти изменения усиливается при присоединении к данной патологии НИЦА; наступает дисбактериоз в той или иной степени; в большинстве подобных случаев дисбактериоз протекает в виде уменьшения числа бифидо- и лактобактерий с увеличением числа условно-патогенной микрофлоры и грибков из рода *Candida*.

Ключевые слова: патологическая подвижность правого отдела толстого кишечника, недостаточность функции илеоцекального аппарата.

Condition of microflora of at patients from abnormal mobility of colon right segment and insufficient function of bauhinia valve

H.B.Isayev, H.Z.Jafarov

Acad. M.A.Topchibashev Research Center of Surgery, Baku

Summary. The purpose of the present work was definition of influence of abnormal mobility of colon right segment (AMCRS) separately and in a insufficient function of bauhinia valve (IBV) the device on microflora.

The material and methods. Was our supervision were 94 patients with abnormal an arrangement of the right department of thick intestines. From them at 60 patients revealed IBV. Women were 39, men – 21 patients.

Bacteriological research is spent at 50 patients: 20 sick suffering only abnormal mobility of the right half of thick intestines, 20 patients from insufficiency of function of Bauhinia of the valve proceeding against specified pathologies and 10 patients with an inguinal hernia (control group).

Results of research and their discussion. Sum up the analysis of the received results it is possible to come to conclusions that at AMCRS serious change in structure and quantity of microflora of intestines. These changes are aggravated at joining to given pathology IICA; comes disbios to some extent; in the majority similar cases disbios the number bifida – and lactobacteria with increase number of conditionally – pathogenic microflora and fungi from a sort *Candida* proceeds in the form of reduction.

Key words: abnormal mobility of colon right segment, insufficient function of bauhinia valve.

Сведения об авторах

Исаев Гидаят Билал оглы – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке Центра хирургии Минздрава Азербайджанской Республики, Баку

Джафаров Хафиз Зохраб оглы – науч. сотр. отд-ния колопроктологии Центра хирургии Минздрава Азербайджанской Республики, Баку. E-mail: azprorektor@rambler.ru

Биологический масса микрофлоры в кишечнике в норме достигает 5% от массы тела человека. В 1 грамме содержимого слепой кишки имеются до 2 млрд микробов. Баугиновая заслонка препятствует проникновению этой микрофлоры из слепой в подвздошную кишку [1–4]. Слизистая подвздошной кишки анатомо-физиологически не рассчитана на длительное соприкосновение с микрофлорой толстого кишечника. Поэтому при недостаточности барьера-

ной функции илеоцекального аппарата проникновение в тонкую кишку содержимого слепой кишки нарушает всасывание, что выражается в нарушении обмена веществ и витаминов, а также нарушении водно-солевого баланса и эндокринного статуса организма [5–7]. С другой стороны, всасывание из слизистой тонкого кишечника метаболитов проникших туда микробов в кровь составляют дополнительную нагрузку на органы детоксикации, и в итоге, поражая их, приводят к ин-

токсикиации организма [8–10]. Для здоровых людей характерно преобладание в содержимом толстой кишки анаэробных бифидобактерий и молочнокислых микробов; у них общее количество достигает 23^{10} – 25^{10} в 1 г кала; из них бифидобактерий – 10^{10} , кишечной палочки – 3^{10} – 4^{10} в 1 г кала; гемолизирующие штаммы кишечной палочки отсутствуют; общее количество кокковых флоры не превышают 25%; грибы или не определяются, или обнаруживаются в незначительном коли-

Динамика количества и качества микрофлоры толстого кишечника у больных с АППОТК в отдельности и в сочетании с НИЦА (в 1 г кала)			
Микробы	Контрольная (1-я группа) n=10	АППОТК (2-я группа) n=20	АППОТК+НИЦА (3-я группа) n=20
Энтеробактерии	10^8-10^{10}	10^2-10^5	10^4-10^{10}
Стрептококки	$0-10^2$	10^2-10^5	10^5-10^{10}
Стафилококки	$0-10^3$	10^2-10^6	10^4-10^8
Лактобактерии	10^7-10^8	10^2-10^5	10^5-10^{10}
Бактероиды	10^7-10^9	10^3-10^7	10^8-10^{12}
Бифидобактерии	10^8-10^{10}	10^3-10^5	10^8-10^{13}
Энтерококки	10^3-10^9	10^2-10^5	10^8-10^{14}
Клостридии	$0-10$	10^2-10^4	$10^{10}-10^{16}$
<i>p<0,05.</i>			

честве. Уменьшение или исчезновение бифидо- и лактобактерий является благоприятным условием для роста гнилостных и патогенных микроорганизмов в пищеварительном канале [11–13].

Целью настоящей работы явилось определение влияния аномальной подвижности правого отдела толстого кишечника (АППОТК) в отдельности и в сочетании с недостаточностью функции илеоцекального (НИЦА) аппарата на микрофлоры толстого кишечника.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 94 больных с аномальным расположением ПОТК. Из них у 60 больных выявляли НИЦА. Женщин было 39, мужчин – 21 больной в возрасте 16–56 лет. У 5 пациентов, страдающих аномалией ПОТК без нарушений НИЦА, и 55 больных с наличием НИЦА применяли хирургическое лечение.

Бактериологическое исследование проведено у 50 больных: 20 – страдающих только АППОТК, 20 – с недостаточностью функции Баугинового клапана, протекающих на фоне указанной патологии, и 10 больных с паховой грыжей (контрольная группа). Материал для бактериологического анализа изъят из кала. Взятые пробы непосредственно помещались на бульон с сахаром и в последующем через 24 ч переводили на кровянойagar (с целью получения роста всей флоры), в среду Чистовича (для роста кокковой флоры) и эндо среду (с целью роста кишечной флоры). Анализы выполнены в дооперационном периоде и повторялись на 5–6 и 7–10-е сутки после операции. После получения роста флоры проводили ее идентификации. Количественный и качественный состав микрофлоры проводился с использованием микробиологического анализатора AES Chemunex. Уникальность системы маркирования учитываемых микроорганизмов для анализаторов AES Chemunex заключается прежде всего в том, что она способна обеспе-

чить полное и селективное мечение (окрашивание) всех жизнеспособных микроорганизмов заданной группы, присутствующих в образце. Количество микробов выражали в КОЕ на 1 г исследуемого материала. Форма представления результатов: в КОЕ/см³ (или КОЕ/исследуемый объем) в виде электронных таблиц, пригодных для выводения на печать и/или сохранения на любых носителях.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики [14].

Результаты исследования и их обсуждения

Результаты микробиологических исследований отражены в таблице.

Как видно из таблицы, если в кале больных контрольной группы число колоний энтеробактерий достигало 10^8-10^{10} , то у больных с аномалией ПОТК (2-я группа) они встречались в несколько раз меньшем количестве (10^2-10^5); однако при присоединении к АППОТК НИЦА (3-я группа) эти показатели приближались к данным больных, страдающих только АППОТК.

В посеве из кала больных контрольной группы число кокковой флоры не превышало $0-10^2+0-10^3$, тогда как в группе больных с АППОТК эти показатели были в 2–3 раза выше; с присоединением к АППОТК НИЦА число кокковой флоры в кале превышало число контрольной группы в 4–5 раза.

Число лактобациллов по сравнению с контрольной группой было увеличено в группе больных, страдающих НИЦА, в то же время их количество у больных с АППОТК без НИЦА почти не отличалось от контрольной группы.

Проведенные исследования показали, что число грибков в контрольной группе не превышало 0–5; а у больных с АППОТК число грибков почти сравнялось с числом кишечной палочки – до 10^2-10^3 . При присоединении к АППОТК НИЦА количество грибков в кале превышало

число этих показателей контрольной группы 10–12 раз.

Как видно из таблицы, число бактероидов в 1 и 2-й группе больных по сравнению с контрольной особых изменений не претерпели. В то же время число энтерококков резко варьировало среди исследуемых трех групп больных: в 1-й контрольной группе оно достигало 10^3-10^9 ; во 2-й – 10^2-10^5 и в 3-й группе – 10^8-10^{14} .

Основной интерес представляла изменчивость числа бифидобактерий среди обследуемых групп больных; в норме их число достигало 10^9-10^{10} . У наших больных число бифидобактерий в 1-й группе было 10^8-10^{10} , во 2-й – 10^3-10^5 , а в 3-й группе – 10^8-10^{13} , достигая, а иногда превышая число контрольной группы.

Микробиологические анализы свидетельствовали, что число клостридий во 2-й группе превышало таковые в контрольной группе в 2–4 раза, а в 3-й группе в 10–16 раз!

Эубактерии в 1 и 2-й группе редко выявлены, в 3-й группе они отмечались в количестве 10^2 .

У больных 2-й группы общее количество аэробной микрофлоры увеличилось до 10^{11} в 1 г кала в основном за счет кишечной палочки. Уменьшилось количество бифидобактерий до 10^4 , лактобактерий – до 10^3 в 1 г кала. У 1/2 больных эти бактерии отсутствовали. Вместе с тем у 54% пациентов при исследовании обнаружена условно-патогенная микрофлора, у 18% высажена гемолитическая кишечная палочка. Значительно увеличилось количество патогенного стафилококка, гемолитического стрептококка, протея, грибов рода *Candida*. В некоторых исследованиях выявлена синегнойная палочка, а также различные ассоциации микроорганизмов.

При изучении видового и количественного состава микробов содержимого толстой кишки у больных 2-й и особенно 3-й группы в сравнении с таковыми у 1-й установлено нарушение соотношения основных групп аэробных и анаэробной флоры. Общее количество

аэробной микрофлоры в 2-й группе достигало 10^6 , кишечная палочка составляла 10^5 – 10^8 в 1 г кала; а в 3-й группе 10^8 и 10^{12} соответственно; во 2-й группе в 47% и в 3-й группе в 68% посевов отмечали снижение выделения бифидо- и лактобактерий. Вместе с этим увеличилась частота выделения гемолитической и лактозонегативной кишечной палочки, гемолитического стрептококка, патогенных стафилококков, протеин и грибов рода *Candida*. Причем указанные микроорганизмы высевались как в монокультуре (57%), так и в их ассоциациях (11%).

Таким образом, у больных 2 и 3-й групп отмечались более выраженные изменения видимого и количественного состава кишечной микрофлоры.

Подытоживая результаты анализа полученных данных, можно прийти к выводам:

1. При АППОТК наступают серьезные изменения в составе и количестве микрофлоры кишечника. Эти изменения усугубляются при присоединении к данной функции ileocecalного аппарата.
2. У больных с АППОТК и НИЦА наступает дисбиоз в той или иной степени; в большинство подобных случаев дисбиоз протекает в

виде уменьшения числа бифидо- и лактобактерии с увеличением числа условно-патогенной микрофлоры и грибов рода *Candida*.

Литература

1. Ачкасов СИ, Саламов КН, Капулур ЛЛ. и др. Запоры при аномалиях развития и положения толстой кишки у взрослых. Рес. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000; 2: 58–62.
2. Блохина ИН, Соколова КЯ. Атофлора человека в норме и патологии и ее коррекция. Гарький, 1988; с. 143.
3. Judith L, Trudel M. Clostridium difficile Colitis. Clinics in Colon and Rectal Surgery 2007; 20 (1): 013–7.
4. Yehuda R. Surgical Treatment of Chronic Functional Constipation. Medscape Gastroenterology 2005; 7: 1.
5. Дякин ВМ. Характеристика ileocecalного запирательного аппарата у детей и роль его недостаточности в патологии: Автoref. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1972.
6. Карленко ПН. Об аномалиях и вариантах слепой кишки, ileocekalного угла и червеобразного отростка и их клиническое значение. Труды Самарского университета. 1964; 137: 168–73.
7. Wingate D. Disorders of gastrointestinal motility: towards a new classification. D.Wingate, M.Hongo, JKellow. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 1–14.
8. Киргизов ИВ. Взаимосвязь нарушения микробиоценоза толстой кишки и системы гемостаза у больных с хроническим толстокишечным стазом. Актуальные проблемы колопроктологии. Тезисы доклада. Ростов-на-Дону, 2001: с. 192–3.
9. Крылов АА, Козлович ИВ. Дисбактериоз кишечника. СПб, 1994.
10. Курьгин АА, Кочеровец ВИ, Перегудов СН. Клинические аспекты синдрома избыточной колонизации тонкой кишки толстокишечной микрофлорой. Вестник хир. 1993; 5: 118–23.
11. Гончарова ГИ, Дорефейчук ВГ. Микробиальная экология толстого кишечника в норме и при патологии. Антибиотикотерапия и химиотерапия. 1989; 6: 462–5.
12. Смирнова ЕС. Смирнова ТВ, Неструева МФ. Иванова АС. Характеристика микрофлоры желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом энтероколите. Врач. дело. 1977; 11: 29–32.
13. Ackasov SI, Kapuller LL, Zarodnuk IV, Moscalev AI. Surgical Treatment of Colon Anatomic Abnormalities Manifested as Constipation. ISUCRS XIX-th Biennial Congress 2002; p. 94.
14. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: Медиа Сфера, 2002.

————— * —————

Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике

Т.В.Фадеева¹, С.А.Верещагина^{1,2}, Л.С.Филатова², М.В.Садах¹, Е.Г.Григорьев^{1,3}

¹ФГБУ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН;

²ГБУЗ Иркутская областная клиническая больница;

³ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет

Резюме. В структуре клинических проявлений госпитальных инфекций послеоперационные раневые инфекции имеют значение в 24,1% случаев. Анализ микробиологической структуры раневых инфекций показал, что в течение многих лет основными возбудителями являются нозокомиальные штаммы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus* spp., отличающиеся высокой полирезистентностью к антибиотикам.

Изучение влияния разных противомикробных препаратов на течение раневого процесса выявило стремительное нарастание частоты встречаемости β-лактамаз расширенного спектра – продуцентов среди энтеробактерий, а также оксациллинустойчивых и продуцирующих β-лактамаз штаммов *Staphylococcus* spp. Учитывая постоянный рост количества резистентных форм микроорганизмов, необходимо вести непрерывный контроль антибиотикорезистентности бактерий, циркулирующих в конкретном лечебном учреждении.

Ключевые слова: раневая инфекция, возбудители, антибиотикорезистентность, микробиологический мониторинг, рациональная антибиотикотерапия.

Microbiological estimation of postoperative wound infection in multifield surgical clinic

T.V.Fadeeva¹, S.A.Vereschagina^{1,2}, L.S.Filatova², M.V.Sadakh¹, E.G.Grigoriev^{1,3}

¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS;

²Irkutsk Regional Clinical Hospital;

³Irkutsk State Medical University

Summary. Postoperative wound infections import in 24,1% of cases in the structure of clinical manifestations of hospital infections. Analysis of microbiological structure of wound infections showed that during many years the main pathogens are nosocomial strains *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp., that distinguished by high polyresistance to the antibiotics.

Study of influence of different antimicrobial preparations on the course of wound process revealed rash increase of popularity of extended spectrum β-lactamase – producers among enterobacteria and also of oxacillin-resistant and producing β-lactamase strains *Staphylococcus* spp. Taking into account constant increase of number of resistant form of microorganisms it is necessary to take constant control of antibiotic resistance of bacteria existing in the treatment institution.

Key words: wound infection, pathogens, antibiotic resistance, microbiological monitoring, rational antibiotic therapy.

Сведения об авторах

Фадеева Татьяна Владимировна – д-р бiol. наук, доц., зав. лаб. микробиологии и гемостаза ФГБУ НЦРВХ СО РАМН

Верещагина Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, зав. лаб. бактериологии ГБУЗ Иркутская ОКБ, канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ НЦРВХ СО РАМН. E-mail: s_vereschagina@mail.ru

Филатова Людмила Семеновна – врач-бактериолог ГБУЗ Иркутская ОКБ

Садах Максим Владимирович – врач отд-ния гнойной хирургии №1 клиники центра ФГБУ НЦРВХ СО РАМН

Григорьев Евгений Георгиевич – дир. ФГБУ НЦРВХ СО РАМН, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, зав каф. госпитальной хирургии ГБОУ ВПО ИГМУ

Введение

Несмотря на прогресс медицинской науки, повышение техники оперативных вмешательств и внедрение системы профилактических мероприятий, проблема послеоперационной раневой инфекции является одной из важнейших в медицине, занимая ведущее место в хирургической заболеваемости. Хирургическая инфекция способна свести на нет результаты любой, даже блестящие выполненной сложной операции. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в структуре нозокомиальных инфекций частота послеоперационных гнойных осложнений

составляет 24–38%. По экспертным оценкам, ежегодно в Российской Федерации эта патология наблюдается примерно у 700 тыс. пациентов [1–3]. Эти данные свидетельствуют об актуальности и нерешенности проблемы послеоперационных осложнений, приобретающих все большую социально-экономическую значимость.

Внимание к этой сложной и актуальной проблеме объясняется также прогрессирующими возрастанием антибиотикорезистентных микроорганизмов вследствие нерационального использования антибактериальных препаратов (АБП). Вызывает большую озабоченность посто-

янное увеличение доли резистентных штаммов среди основных нозокомиальных возбудителей. Современная тенденция с разной степенью проявления в стационарах большинства регионов и стран мира – увеличение роли метициллин (оксациллин)-резистентных стафилококков в развитии послеоперационных гнойных осложнений. Другой актуальной проблемой является широкое распространение грамотрицательных энтеробактерий (прежде всего *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp.) – продуцентов β-лактамаз расширенного спектра – БЛРС [4, 5].

Изменяющиеся представления о раневом процессе, динамичное

**Таблица 1. Этиологическая структура возбудителей послеоперационной раневой инфекции (1995–2010 гг.);
n=5958 культур, 4379 образцов**

Микроорганизмы	Абс.	%
Грамотрицательные бактерии	3109	52,1
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	1829	30,6
В том числе:		
<i>E. coli</i>	732	12,3
<i>Klebsiella</i> spp.	353	5,9
<i>Proteus</i> spp.	332	5,6
<i>Enterobacter</i> spp.	151	2,5
<i>Serratia</i> spp.	97	1,6
<i>Citrobacter</i> spp.	79	1,3
<i>Morganella morganii</i>	62	1,0
<i>Salmonella</i> spp.	12	0,2
Другие грамотрицательные бактерии	11	0,2
Неферментирующие бактерии	1280	21,5
В том числе:		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	830	13,9
<i>Acinetobacter</i> spp.	415	7,0
<i>S. maltophilia</i>	18	0,3
Другие неферментирующие бактерии	17	0,3
Грамположительные бактерии	2691	45,2
В том числе:		
<i>Staphylococcus aureus</i>	975	16,4
<i>Enterococcus</i> spp.	604	10,1
<i>Staphylococcus CN</i>	545	9,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	234	3,9
<i>Streptococcus</i> spp.	210	3,7
<i>Corynebacterium</i> spp.	91	1,5
<i>Clostridium</i> spp.	18	0,3
Другие грамположительные бактерии	14	0,2
Грибы	158	2,7
В том числе:		
– мицелиальные	12	0,2
– дрожжевые	146	2,5

развитие хирургии постоянно предъявляют строгие требования к алгоритмам микробиологической диагностики и эффективного лечения раневой инфекции. На микробиологических исследованиях базируется рациональная антибиотикотерапия, проведение которой невозможно без современных знаний этиологической значимости и уровня антибиотикорезистентности возбудителей хирургических раневых инфекций в данном регионе и конкретном стационаре. Это особенно важно при планировании антибактериальной терапии хирургических послеоперационных инфекций в стационарах, где отмечается наиболее высокий уровень приобретенной резистентности в условиях бесконтрольного использования АБП, способствующих селекции резистентных клонов микроорганизмов. В этой связи необходимы динамические наблюдения за возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний, сведения о веду-

щей микрофлоре и активности современных АБП [3, 6, 7].

Цель: на основании результатов ретроспективного исследования проанализировать этиологическую структуру возбудителей, оценить их антибиотикорезистентность и обосновать рациональный выбор препаратов для проведения эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии при послеоперационных раневых инфекциях.

Материалы и методы исследования

При изучении микробного пейзажа раневого отделяемого в хирургических отделениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), его динамики и антибиотикорезистентности ведущих возбудителей к современным АБП за период с 1995 по 2010 г. проведено 4379 микробиологических анализов клинического материала, идентифицировано 5958 культур, определена их чувствительность к 17 АБП и 2 противогрибковым препаратам.

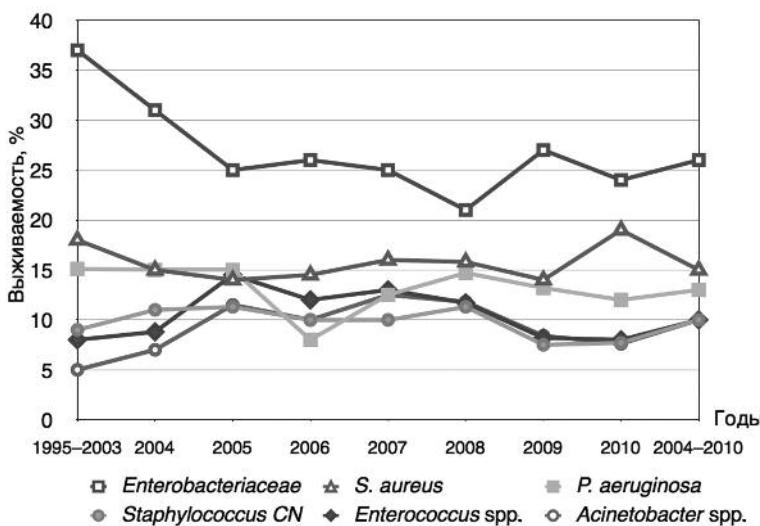
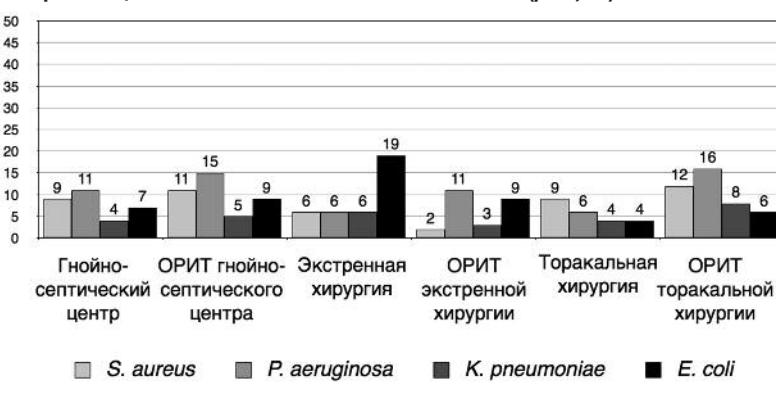
Бактериологический метод включал выделение и идентификацию микроорганизмов по морфологическим, тинкториальным, ферментативным и антигенным свойствам с использованием высокоселективных сред, диагностических экспресс-тестов и полуавтоматического микробиологического бактериализатора ATB Expression (Bio Merieux, Франция). Определение чувствительности к АБП осуществляли согласно МУК 4.2.1890-04 на среде Мюллера–Хинтон диско-диффузионным методом и методом пограничных концентраций в жидкой среде с помощью бактериализатора. Результаты оценивали в соответствии с рекомендациями CLSI (2008 г.). Обнаружение БЛРС у грамотрицательных бактерий проводили с помощью фенотипического метода и метода «двойных дисков». Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью программ Microsoft Excel и программного обеспечения «ATB Expert», «ATB Plus international».

Таблица 2. Энтеробактерии, продуцирующие БЛРС

Бактерии	Частота выделения штаммов с продукцией БЛРС по годам, %			Всего, %
	1995–1999	2000–2004	2005–2010	
<i>E. coli</i>	7/210 (3,3)*	57/202 (28)*	138/320 (43)*	202/732 (28)
<i>Klebsiella</i> spp.	7/111 (6,3)*	57/110 (52)*	90/132 (68)*	154/353 (44)
<i>Proteus</i> spp.	3/149 (2)*	22/86 (26)*	46/97 (48)*	71/332 (21)
Всего	17/470 (3,6)	136/398 (34)	274/549 (50)	427/1417 (30)

Примечание. В столбцах – число штаммов, продуцирующих БЛРС к общему числу штаммов данного вида бактерий; * $p_{\text{U}} \leq 0,05$.

Рис. 1. Основные возбудители послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике в динамике.

Рис. 2. Возбудители раневых инфекций в отделениях с наиболее часто встречающимися осложнениями в 2006–2010 гг. ($p \geq 0,01$).

Результаты исследований

В послеоперационном периоде хирургическая раневая инфекция встретилась у 24,1% хирургических больных. Установлено, что в общей структуре выделенных возбудителей удельный вес грамотрицательных микроорганизмов составил 52,1%, грамположительных – 45,2%, грибов – 2,7%. У 1138 (26%) из 4379 пациентов этиология раневой инфекции была полимикробной.

Результаты исследований микробного пейзажа раневого отделения представлены в табл. 1 и на рис. 1.

В этиологической структуре послеоперационной раневой инфекции у пациентов хирургического профиля

в многолетней динамике (1995–2010 гг.) преобладали грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (37,1–25,8%), неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (20–23,2%), *Staphylococcus* spp. (26,8–26,7%), *Enterococcus* spp. (7,6–13,0%).

Микрофлора гнойных ран отличается достаточным разнообразием. В структуре микроорганизмов доминировали *S. aureus* (16,4%), *P. aeruginosa* (13,9%), *E. coli* (12,3%), *Enterococcus* spp. (10,1%), *Staphylococcus coagulase-negative* (*Staphylococcus coagulase-negative* – CN) (9,1%), *Acinetobacter* spp. (7%). В число 10 наиболее часто выделяемых микроорганизмов также вошли

Klebsiella pneumoniae (5,9%), *Proteus* spp. (5,6%), *S. pyogenes* (3,9%), *Enterobacter* spp. (2,5%). Данные возбудители преобладали в течение всего анализируемого периода.

Среди грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (30,6%) третью позицию по частоте высыпаемости после *E. coli* и *K. pneumoniae* занимали штаммы *Proteus* spp. – 5,6% (n=332), которые были представлены в основном штаммами *Proteus mirabilis* (n=295) и в небольшом количестве штаммами *Proteus vulgaris* (n=37). Следующим по частоте был *Enterobacter* spp. (2,5%), в основном это штаммы *Enterobacter cloacae* (n=105), *Enterobacter aerogenes* (n=42), *Enterobacter cancerogenus* (n=4). В состав следующих и иных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (4,3%) вошли *Serratia marcescens* (n=97), *Citrobacter freundii* (n=79), *M. morganii* (n=62), *Pantoea agglomerans* (n=7), *Salmonella enteritidis* (n=7), *Salmonella cholera suis* (n=5), *Providencia stuartii* (n=3).

В проведенном нами исследовании среди всех выделенных штаммов энтеробактерий удельный вес продуцентов БЛРС составил 30% (427 из 1417 культур). Частота детекции БЛРС (табл. 2) выявлена у 28% *E. coli*, 21% – *Proteus* spp., 44% – *K. pneumoniae*. В процессе исследования определено стремительное нарастание распространенности БЛРС-продуцентов среди данных представителей семейства *Enterobacteriaceae*. При сравнении результатов 1995–2004–2010 гг. продукция БЛРС у этих бактерий увеличилась с 3,6 до 34 и 50%, при этом у *Klebsiella* spp. – с 6,3 до 52 и 68%, *E. coli* – с 3,3 до 28 и 43%, *Proteus* spp. – с 2 до 26 и 48% соответственно ($p_{\text{U}} \leq 0,05$). Распространенность БЛРС отличается в разных странах, для России характерен высокий уровень их детекции (61–84%) [3, 4]. Результаты наших исследований подтвердили высокую встречаемость их у категории больных с различными инфекциями.

Частота выделения грамотрицательных неферментирующих бактерий составила 21,5% (n=1280). В этой группе преобладали *P. aeruginosa* (n=830) и *Acinetobacter* spp. (n=415), основная доля представле-

на *Acinetobacter baumannii* (396 из 415 штаммов), реже выявляли *Acinetobacter lwoffii* (n=16), *Acinetobacter junii* (n=3). В состав иных неферментирующих микроорганизмов (0,6%) вошли *Stenotrophomonas maltophilia* (n=18), *Burkholderia cepacia* (n=8), *Pseudomonas putida* (n=6), *Delftia acidovorans* (n=3).

Динамическое исследование высыпаемости грамотрицательной микрофлоры показало, что произошло снижение этиологической значимости *K. pneumoniae* (7,4–4,7%), *Proteus* spp. (8,7–2,8%), однако среди неферментирующих бактерий значительно возросли роль госпитальных штаммов *Acinetobacter* spp. (4,6–9,9%), *S. maltophilia* с 0,1% в 2001 г. до 1,2% в 2010 г. и расширение спектра микроорганизмов этой группы. Роль клинически значимых *E. coli* (13–11,6%), *Pseudomonas* spp. (15,3–12,9%) как фактора риска развития послеоперационной раневой инфекции практически не изменилась.

Среди грамположительных бактерий частота выделения *S. aureus* в разные годы составляла от 14,1 до 18,8%, далее следовали коагулазонегативные стафилококки (7,4–11,4%). Основная доля *Enterococcus* spp. (10,1%) представлена штаммами *Enterococcus faecalis* (n=362), реже выделялись *Enterococcus faecium* (n=229), *E. durans* (n=8), *Enterococcus gallinarum* (n=5). Отмечено преобладание *E. faecalis* в течение всего анализируемого периода и увеличение встречаемости энтерококков с 7,6% в 1995–1999 гг. до 13% – в 2005–2010 гг. Стреptококки, принадлежащие к другим группам, были представлены группой β-гемолитических стрептококков (3,9%): *S. pyogenes* (n=204), *S. agalactiae* (n=25), *S. equi* (n=9), *S. uberis* (n=6). Среди *Streptococcus* группы «viridans» отмечено преобладание *S. mitis* (63%), другие виды бактерий представлены *S. mutans* (n=19), *S. pneumoniae* (n=19), *S. anginosus* (n=10), *S. bovis* (n=10).

Число штаммов *Corynebacterium* spp. составило 91, включая *C. accolens* (n=21), *C. propinquum* (n=21), *C. jeikeium* (n=19), *C. striatum* (n=19), *C. bovis* (n=6), *C. urealyticum* (n=3), *C. macginleyi* (n=2). Частота выделения их была постоянной и не превышала с 2004 г. 2%.

Возбудители клостридиальной раневой инфекции *Clostridium* spp. составили 0,3% (в 6 случаях – *C. perfringens* и по 2 случая – *C. ramosum*, *C. innocuum*, *C. sporogenes*, *C. clostridioforme*, *C. fallax*, и *C. histolyticum*).

За анализируемый период было выделено 158 штаммов грибов, из них 146 (92%) *Candida* spp., 12 (8%) – мицелиальных грибов. Среди *Candida* spp. частота обнаружения *C. albi-*

Рис. 3. In vitro активность (%) антибиотиков в отношении БЛРС+ *E. coli* (n=98) и БЛРС- *E. coli* (n=255) за 2006–2010 гг.

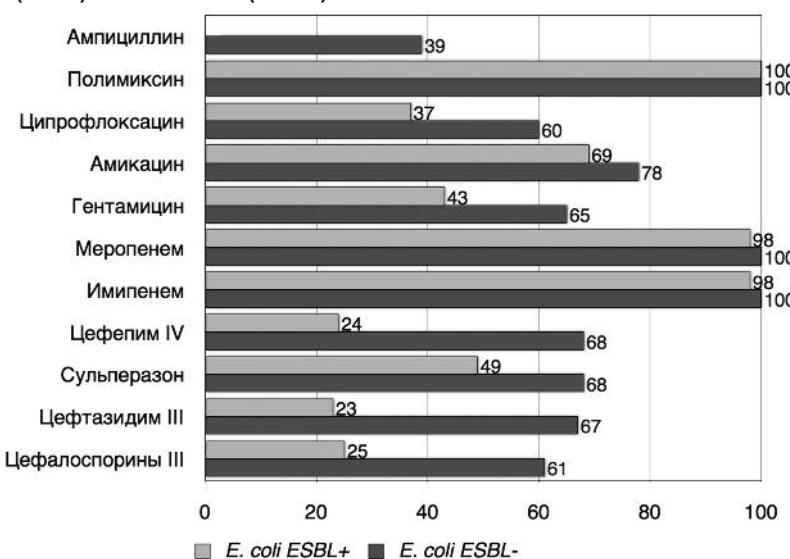
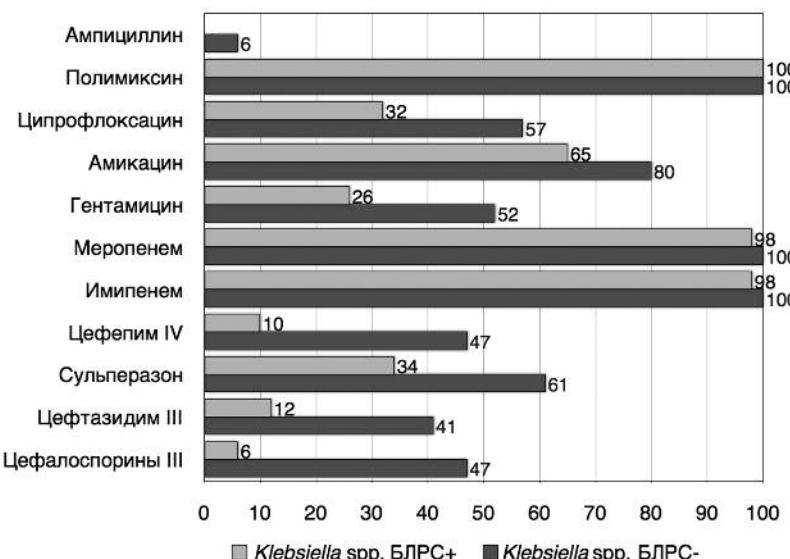


Рис. 4. In vitro активность (%) антибиотиков в отношении БЛРС+ *Klebsiella* spp. (n=72) и БЛРС- *Klebsiella* spp. (n=101) за 2006–2010 гг.



cans составила 59% (n=86), *C. non-albicans* – 41% (n=60). Спектр *Candida non-albicans* был довольно разнообразным и включал штаммы *C. parapsilosis* (n=19), *C. glabrata* (n=18), *C. sake* (n=7), *C. kefir* (n=4), *C. tropicalis* (n=3), *C. famata* (n=3), *C. krusei* (n=2), *C. dubliniensis* (n=2), *C. inconspicua* (n=2). За период наблюдения отмечено увеличение высыпаемости *Candida* spp. с 1,4 до 3,8%. Из раневого отделяемого мицелиальные грибы были выделены в составе *Penicillium* spp. (n=8), *Aspergillus fumigatus* (n=2), *Mirosporum gypseum* (n=2).

Хорошо известно, что частота развития раневых инфекций зависит от типа хирургического вмешательства: при чистых ранах гнойно-септических инфекций развиваются у 1,5–6,9% пациентов, условно чистых – у 7,8–11,7%, кон-

таминированных – 12,9–17%, грязных – 10–40% [8–10]. Согласно нашим данным, наиболее частыми возбудителями раневых инфекций в разных отделениях многопрофильной клиники остаются *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus* и *Enterococcus* spp. На примере трех хирургических отделений и трех ОРИТ на рис. 2 показаны лишь различия в процентном содержании некоторых из них (различия между отделениями и реанимациями статистически недостоверны; $p \geq 0,01$).

Чувствительность к АБП изучалась ежегодно, в данном исследовании представлен анализ за 5-летний период – 2006–2010 гг. Результаты исследований выявили значительный рост полирезистентности возбудителей хирургической инфекции к

Рис. 5. In vitro активность (%) антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* (n=272) и *Acinetobacter* spp. (n=226) за 2006–2010 гг.

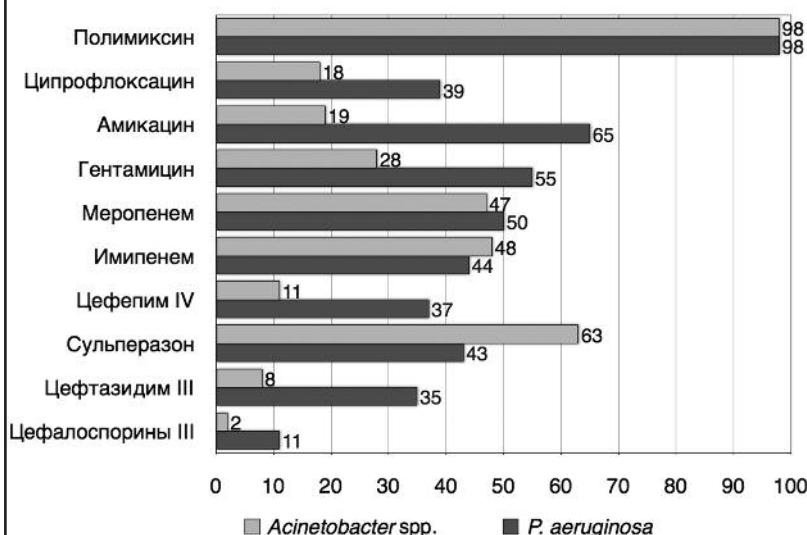
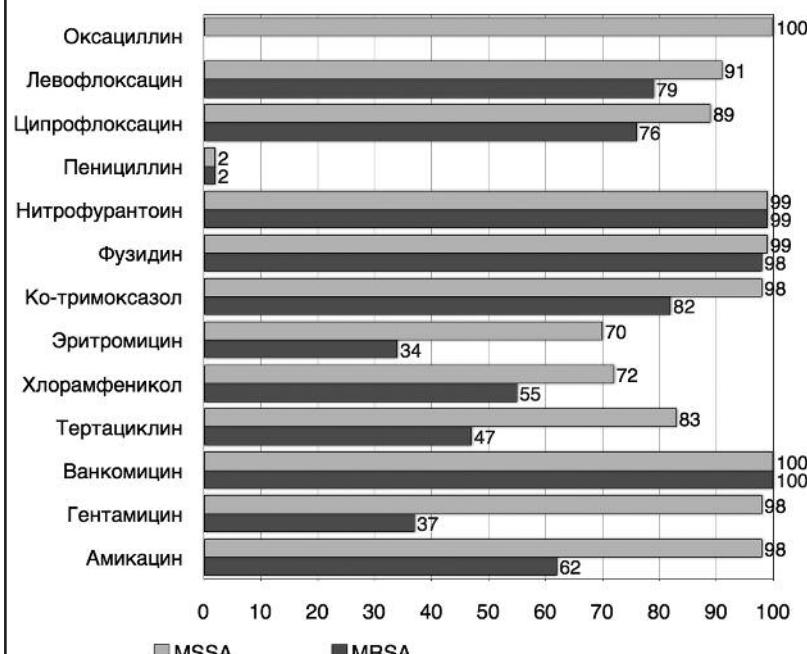


Рис. 6. In vitro активность (%) антибиотиков в отношении оксациллиноустойчивых штаммов *S. aureus* (n=130) и оксациллиночувствительных штаммов *S. aureus* (n=228) за 2006–2010 гг.



Примечание. MSSA – метициллиночувствительные *S. aureus*.

современным антимикробным агентам, в целом соответствующей основным тенденциям.

На рис. 3, 4 представлены сравнительные данные активности АБП в отношении ведущих возбудителей раневых инфекций семейства *Enterobacteriaceae* (n=356). По результатам исследования наиболее высокая активность определена у полимиксина, имипенема и меропенема (98–100%). Из цефалоспоринов наибольшей активностью в отношении *Klebsiella* spp. и *E. coli* обладал цефоперазон/сульбактам (61–68% чувствительных штаммов). Далее

следовали цефепим (47–68%), цефтазидим (41–67%), цефалоспорины 3-й группы (47–61%). Из аминогликозидов высокий уровень активности проявлял амикацин (78–80%), в то время как гентамицин – всего 52–65%; из фторхинолов – ципрофлоксацин (57–60%). Низкие показатели чувствительности были выявлены у ампициллина (6–39% соответственно).

У всех нозокомиальных *Klebsiella* spp. и *E. coli* отмечалась динамика нарастания резистентности к АБП и, в первую очередь, к цефалоспоринам I–IV поколения. Карбапене-

мы (меропенем и имипенем) в 98% случаев действовали на БЛРС-изоляты *Klebsiella* spp. и *E. coli*. У цефоперазон/сульбактама активность исследованных БЛРС-штаммов колеблется от 34 до 49%, в результате чего он не может рассматриваться как альтернатива карбапенемам при лечении раневых инфекций, вызванных нозокомиальными энтеробактериями. Активность других цефалоспоринов в отношении штаммов, производящих β-лактамазы расширенного спектра, оказалась достаточно низкой (6–25%). Наименьшая активность выявлена также у ципрофлоксацина (32–37%), гентамицина (26–43%). Полимиксин В (колистин Е) сохраняет 100% активность в отношении нозокомиальных грамотрицательных палочек.

В последнее время отмечено нарастание устойчивости неферментирующих грамотрицательных бактерий к АБП, включая карбапенемы (рис. 5).

Штаммы *P. aeruginosa* характеризовались высоким уровнем резистентности ко всем антибиотикам: в отношении этих бактерий не выявлено преимуществ карбапенемов над цефалоспоринами, полирезистентными были 48% штаммов. Чувствительность к меропенему составила только 50%, имипенему – 44%, цефоперазону/сульбактаму – 43%. За анализируемый период возрос уровень псевдомонад, устойчивых к цефтриаксону, цефепиму (63–65%). К самому мощному антисинегнойному цефтазидиму чувствительно только 35% выделенных штаммов. Низкой оказалась и активность ципрофлоксацина – к нему чувствительно 39% исследуемых микроорганизмов. Наиболее высокие показатели чувствительности были определены для полимиксина (98%), амикацина (65%).

Число антибиотиков, активных в отношении штаммов *Acinetobacter* spp., было еще более ограниченным; полирезистентными оказались 81% штаммов. Максимальная активность была определена только у полимиксина (98%). Среди выявленных *Acinetobacter* spp. чувствительность к имипенему составила 48%, к меропенему – 47%. Нами отмечен высокий уровень резистентности к ципрофлоксацину (82%), цефепиму (89%), цефтазидиму (92%), цефтриаксону (98%). Выделенные микроорганизмы проявили более низкую резистентность только к цефоперазон/сульбактаму, к нему чувствительно 63% выделенных штаммов.

Активность антибиотиков в отношении других неферментирующих бактерий, частота которых уве-

личивается в последние годы, является неоднородной; активными могут быть только 1–2 АБП. Так, в отношении *S. maltophilia* (n=18), *Burkholderia cepacia* (n=8), проявлял активность один антибиотик – ко-тrimоксазол, в отношении *P. putida* (n=6) отмечена чувствительность к полимиксину, карбапенемам. Высокая патогенность неферментирующих грамотрицательных бактерий, способность к образованию биопленок и длительному персистированию в организме при нарастании антибиотикорезистентности требуют проведения направленного эпидемиологического контроля.

В процессе мониторингового исследования антибиотикорезистентности грамположительной микрофлоры выявлены 98% штаммов *S. aureus*, продуцирующих β-лактамазы, в результате чего они абсолютно устойчивы к антибиотикам пенициллинового ряда. В настоящее время актуальным является широкое распространение штаммов *S. aureus* с множественной устойчивостью к антибиотикам (MRSA) [5, 6, 11]. В нашем случае из 209 штаммов *Staphylococcus CN* (коагулазонегативных) устойчивыми к оксациллину были 148 (70,8%) штаммов, чувствительными в оксациллину 61 (29,2%). Результаты чувствительности к оксациллину 358 штаммов *S. aureus* были диаметрально противоположными: устойчивыми были 36,3% (n=130) штаммов, чувствительными – 63,7% (n=228). Кроме этого, резистентность к оксациллину возросла у *Staphylococcus CN* с 56,4 до 70,8%, а у *S. aureus* с 24,2 до 36,3%. Все оксациллиноустойчивые штаммы *Staphylococcus CN* и *S. aureus* были чувствительны к ванкомицину. В отношении их высоко активны также нитрофурантоин (99%) и фузидин натрия (95–98%), левофлоксацин (72–79%), и в отношении *S. aureus* – ко-тrimоксазол (82%). Активность остальных антибиотиков была невысокой. Активность тетрациклина, эритромицина составила в отношении коагулазонегативных стафилококков – 20–28%, *S. aureus* 34–47% соответственно.

Иными параметрами активности характеризовались оксациллиночувствительные штаммы *Staphylococcus CN* и *S. aureus*. Все штаммы были высоко чувствительны также к амикации, гентамицину, хлорамфениколу, ко-тrimоксазолу, левофлоксацину, ципрофлоксации (72–100%). Активность тетрациклина, эритромицина была выше, чем у оксациллиноустойчивых штаммов и составила 59–44% и 83–70% соответственно. Результаты

Рис. 7. In vitro активность (%) антибиотиков в отношении оксациллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus CN* (n=148) и оксациллиночувствительных штаммов *Staphylococcus CN* (n=61) за 2006–2010 гг.

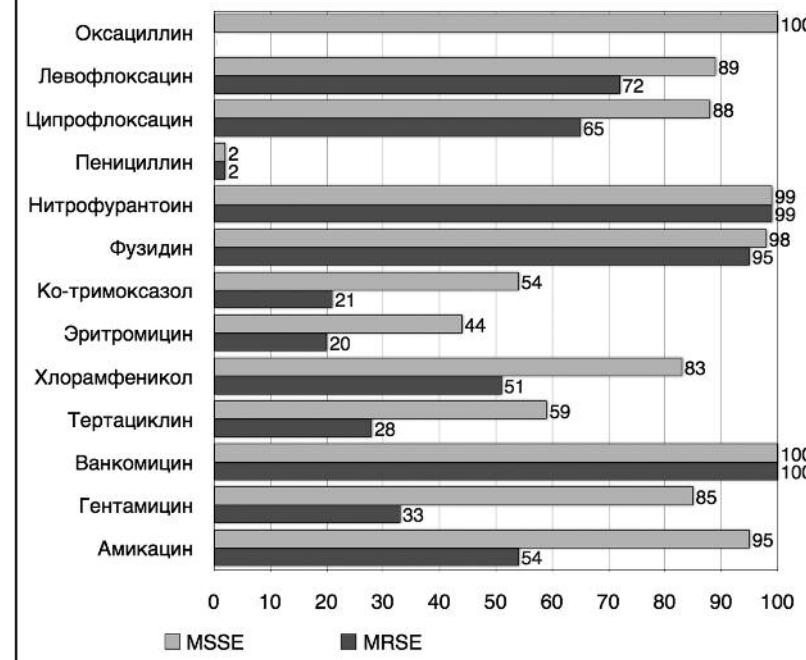
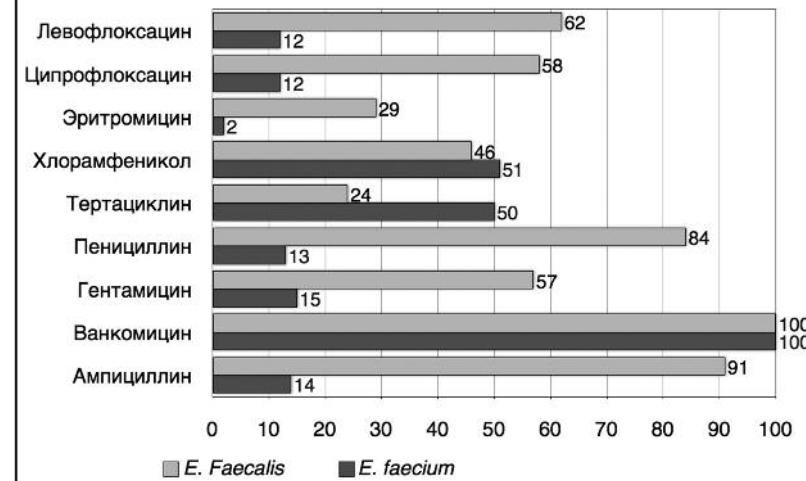


Рис. 8. In vitro активность (%) антибиотиков в отношении *E. faecalis* (n=182) и *E. faecium* (n=126) за 2006–2010 гг.



исследований представлены на рис. 6 и 7.

Проблема резистентности *Enterococcus* spp. к большинству АБП также актуальна (рис. 8). Среди энтерококков преобладали *E. faecalis*, для которых характерным является более высокий уровень природной чувствительности по сравнению с *E. faecium*. Активность в отношении всех штаммов *E. faecium* проявлял только один препарат – ванкомицин. Все штаммы *E. faecalis* были также чувствительны к ванкомицину, чувствительность к ампициллину проявилась в 91%, к пенициллину в 84%, к левофлоксацину в 62% случаев. Активность аминогликозидов была невысокой – 57%, хлорам-

феникола – 46%. Стреptококки группы «viridans» проявили достаточно высокую активность в отношении большинства АБП (89–97%). Все штаммы проявили 100% чувствительность к ванкомицину.

Заключение

В этиологической структуре послеоперационной раневой инфекции в многолетней динамике (1995–2010 гг.) преобладают грамотрицательные бактерии из семейства *Enterobacteriaceae*, неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы, энтерококки и *Staphylococcus* spp., высокорезистентные к современным АБП. Не менее актуальная проблема – ми-

зы, особенно широкое видовое разнообразие среди штаммов *Candida non-albicans*. Стремительное нарастание распространенности БЛРС – продуцентов *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., тенденция к росту удельного веса псевдомонад – полирезистентных *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*; среди грамположительных микроорганизмов – множественнорезистентных *E. faecium*, оксациллиноустойчивых *S. aureus* и *Staphylococcus CN* подтверждают значение госпитальных штаммов, циркулирующих в конкретном лечебном учреждении, в развитии послеоперационных раневых осложнений.

Согласно проведенной нами экспертизной оценке антибиотикорезистентности верифицированной микрофлоры, препаратами выбора для проведения эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии являются карбапенемы (имипенем, меропенем), полимиксин (колистин), в случае присоединения стафилококковой инфекции – оксациллин, нитрофурантоин, фузидиевая кислота, при риске или выделении оксациллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus CN* и *S. aureus* – ванкомицин. Це-

фоперазон/сульбактам, амикацин клинически значимой активностью обладают только в отношении *Acinetobacter* spp. и энтеробактерий, не продуцирующих БЛРС. Результаты проведенного исследования служат основанием для постоянного мониторинга микробиологической ситуации, проведения направленного инфекционного контроля, политики рационального использования АБП, особенно в условиях реконструктивной хирургии.

Литература

- Григорьев ЕГ, Коган АС. Госпитальная инфекция в многопрофильной хирургической клинике. Новосибирск: Наука, 2003.
- Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Пер. с англ. Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлера. Смоленск: МАКМАХ, 2003.
- Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации. М.: Боргес, 2009.
- Березин АГ, Ромашов ОМ, Яковлев СВ, Сидоренко СВ. Характеристика и клиническое значение β-лактамаз расширенного спектра. Антибиотики и химиотерапия. 2003; 7: 5–11.
- Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 103–24.
- Белобородов В.Б. Проблемы антибактериальной терапии хирургических инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой. Инфекция и антимикробная терапия. 2005; 4: 138–45.
- Kozlov RS, Kreczikova OI, Ivanchik NV et al. Etiology of Nosocomial Bacterial Infections in Russia. Rosnet Study Group. Proceedings of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008; Washington, DC, USA. p. 572.
- Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. М.: ГЭОТАР-Мед, 2007.
- Hierholzer WJ, Zervos MJ. Bacterial Infections of Humans. A.S.Evans, P.S.Brachman editors. Epid Control 2nd ed. 1991; p. 467–97.
- Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR. Antimicrobial Prophylaxis for Surgical Wounds: Guidelines for Clinical Care. Arch Surg 1993; 128: 79–88.
- Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 999–1005.



Эндотелиальная дисфункция у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом

Л.Л.Плоткин¹, А.М.Беспалов², Д.М.Смирнов¹

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет;

²Городская клиническая больница №8, Челябинск

Резюме. Проведено клинико-экспериментальное исследование с целью найти определенную закономерность в развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, изучить клиническую эффективность некоторых методов защиты печени.

В экспериментальной части на 59 белых беспородных мышах с индуцированным у них распространенным перитонитом (абдоминальным сепсисом) получены данные о раннем возникновении легочных нарушений, которые предшествуют изменениям в печеночной ткани. В результате клинической части работы, в которой участвовал 181 пациент с тяжелым сепсисом, отмечено, что проявление синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) возникает раньше, чем печеночной дисфункции, присоединение последней утяжеляет состояния больных и ухудшает прогноз. Применение Гептравла и кетамина с целью защиты печени является клинически эффективным методом, позволяющим в конечном итоге снизить показатель летальности.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция на фоне синдрома внутрипеченочного холестаза, тяжелый абдоминальный сепсис, защита печени.

Endothelial dysfunction in patients with severe abdominal sepsis

L.L.Plotkin¹, A.M.Bespalov², D.M.Smirnov¹

¹South Ural State Medical University; ²City Clinical Hospital Eight, Chelyabinsk

Summary. A clinical and experimental study was conducted to identify a certain pattern in the development of endothelial dysfunction in patients with severe abdominal sepsis and to study the clinical efficiency of some liver protection methods. The experimental part on 59 albino outbred mice with induced generalized peritonitis yielded data on early-onset pulmonary disorders following liver tissue changes. The clinical part including 181 patients with severe sepsis revealed that the manifestation of acute lung injury occurred earlier than that of hepatic dysfunction, the addition of the latter deteriorated the patients' condition and prognosis. The use of Geptral and ketamine to protect the liver is a clinically effective method that can eventually reduce mortality.

Key words: endothelial dysfunction, severe abdominal sepsis, liver protection.

Сведения об авторах

Плоткин Леонард Львович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Тел. 8 (351) 218-98-49

Беспалов Анатолий Михайлович – врач-анестезиолог ГКБ №8, Челябинск

Смирнов Дмитрий Михайлович – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета

Дискутируемый в настоящее время вопрос о наличии «слабого» звена в цепи развития органных нарушений у пациентов с сепсисом касается прежде всего эндотелиальной дисфункции (ЭД). Есть ли причинно-следственная связь между поражением эндотелия сосудов легких и печени? А может, развитие ЭД укладывается в принцип теории кондиционизма, согласно которой нет причины, есть только совокупность условий, при которых совершается то или иное событие [1].

Цель исследования: найти определенную закономерность в развитии ЭД у пациентов с тяжелым сепсисом, изучить клиническую эффективность некоторых методов защиты печени.

Материалы и методы

Проведено трехэтапное клинико-экспериментальное исследование. В эксперименте были задействованы 59 белых беспородных крыс, у которых путем перевязки и проко-

ла слепой кишки вызывали развитие разлитого перитонита. В течение 48 ч от начала исследования проводилась морфометрия тканей легких и печени после окраски их гематоксилином-эозином.

Последующие два клинических этапа включали: многоцентровое проспективное контролируемое исследование, в котором участвовал 181 пациент с тяжелым абдоминальным сепсисом, и рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены 94 больных также с абдоминальным сепсисом. Средний возраст пациентов был $48 \pm 0,5$ года (16–81), среди них были 76% мужчин. Все пациенты были сопоставимы по сопутствующей патологии и объему интенсивной терапии (Surviving Sepsis Campaign – SSC, 2008) [2]. Оценка тяжести состояния больного проводилась по шкале APACHE II, степень повреждения легких – по предложенной J.Murgatroyd шкале повреждения легких (ШПЛ), [3]. Концентрация в крови эндотоксинов

определялась с помощью люмиллюстеста – ЛАЛ-теста (норма 0,2 ЕД/мл). Степень поражения эндотелия оценивалась подсчетом циркулирующих эндотелиальных клеток – ЦЭК (норма $0-4 \times 10^4$ /мл). Глубина ишемического поражения печени определялась с помощью индекса соотношения аланинаминотрансферазы – АЛТ/лактатдегидрогеназа – ЛДГ_{больного} – ЛДГ_{норма} (норма 0,015–0,1) [4]. За критерий диагностики острой печеночной недостаточности (ОПН), сопровождающейся внутрипеченочным холестазом (ВПХ), были приняты: высокий уровень активности щелочной фосфатазы – ЩФ (>300 У/Л), уменьшение содержания в крови триглицеридов – ТТ менее 0,5 ммоль/л [5].

Дизайн исследования

Нулевая гипотеза: поражения эндотелия сосудов легких и печени происходят параллельно развитию сепсиса и коррелируют с тяжестью состояния пациента.

Таблица 1. Изменение структуры легочной ткани у животных с экспериментальным распространенным перитонитом (n=59)

Показатели	Контроль (n=23)	Через 12 ч (n=12)	Через 24 ч (n=12)	Через 48 ч (n=12)
Площадь цитоплазмы, усл. ед.	1,7±0,1	2,6±0,2*	3,6±0,12*	3,5±0,2
Толщина сурфактанта, усл. ед.	0,04±0,001	0,02±0,002*	0,012±0,001*	0,02±0,006*
Жировые капли в микрососудах, усл. ед.	0,002±0,00	0,004±0,00	1,23±0,03*	2,7±0,04*

*Здесь и далее в табл. 2: p<0,05 между показателями предыдущей и последующей групп.

Таблица 2. Изменение структуры печеночной ткани у животных с экспериментальным распространенным перитонитом (n=59)

Показатели	Контроль (n=23)	Через 12 ч (n=12)	Через 24 ч (n=12)	Через 48 ч (n=12)
Площадь синусоидов в перипортальной области ацинуса, усл. ед.	15,9±0,05	16,1 ±0,06	23,8±0,1*	28,1±0,3*
Площадь синусоидов в перивенулярной области ацинуса, усл. ед.	31±0,4	34,7±1,7	49,8±0,7*	57,2±0,2*
Площадь ядер, усл. ед.	1,2±0,3	1,3±0,2	1,8±0,6	2,7±0,3*
Площадь цитоплазмы гепатоцита, усл. ед.	2,5±0,4	2,9±0,6	3,1±0,5	4,8±0,2
Жировые капли в гепатоцитах, усл. ед	0,4±0,01	0,5±0,1	1,3±0,2*	1,9±0,07*

Таблица 3. Сравнение уровня маркеров ЭД у пациентов с тяжелым сепсисом с респираторным коэффициентом более 300 в 1 и 5-е сутки госпитализации в ОРИТ

Показатели	1-е сутки (n=110; 61%)	5-е сутки (n=82; 45%)
APACHE II, баллы	12±0,7	11±0,4
ШПЛ, баллы	1,2±0,06	1,8±0,1*
ЛАЛ-тест, ед/мл	0,9±0,06	1,3±0,1*
ЦЭКx10 ⁴ клеток/мл	16±2,5	24±1,3
ТГ, ммоль/л	7,5±0,4	5,6±0,3*
ЩФ, U/L	192±24	180±21
АЛТ/ЛДГ	0,15±0,04	0,1±0,05
Летальность, абс. (%)		5 (6,1)

*p<0,05.

Таблица 4. Сравнение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом с респираторным коэффициентом менее 300 в 1 и 5-е сутки госпитализации в ОРИТ

Показатели	1-е сутки (n=71; 59%)	5-е сутки (n=94; 53%)
APACHE II, баллы	17±0,4	24±0,2*
ШПЛ, баллы	2,5±0,6	3,8±0,4*
ЛАЛ-тест, ед/мл	1,8±0,2	4,7±0,6*
ЦЭКx10 ⁴ клеток/мл	26±2,5	38±1,8*
ТГ, ммоль/л	7,5±0,4	0,3±0,1*
ЩФ, U/L	180±11,3	340±21
АЛТ/ЛДГ	0,3±0,03	0,8±0,1*
Летальность, абс. (%)	12 (17)	58 (68)

*p<0,05.

Задачи исследования:

1. В эксперименте на животных найти наиболее ранние признаки ЭД.
2. Найти закономерность развития ЭД у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.
3. Изучить клиническую эффективность защиты печени с помощью Гептрала (800 мг/сут, соблюдая рекомендации фирмы-производителя) или кетамина (0,5 мг/кг/ч) на фоне введения суподексида (600 ЕД/сут).

Критерий включения: больные с верифицированным во время операции распространенным перитонитом, клиника заболевания у кото-

рых соответствует критериям диагностики сепсиса (SSC, 2008) [2], а также отсутствие в анамнезе заболеваний печени и легких, сахарного диабета. Необходимо было наличие всех критериев.

Критерий исключения: больные с распространенным перитонитом, клиника заболевания у которых не соответствует критерию диагностики сепсиса (SSC, 2008) [2], а также если преморбид проявлялся заболеванием печени, легких, сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом. Для исключения из исследования достаточно было одного критерия.

Рандомизация проводилась методом случайных чисел. За фиксированную точку оценки показателей был принят пятый день после первой операции (завершение раннего послеоперационного периода).

Статистическая обработка материала проводилась общепринятыми методами вариационной статистики. Кроме того, рассчитывался относительный риск (ОР) развития летального исхода с определением доверительного интервала (ДИ). Корреляционный анализ проводился с применением таблицы значений коэффициента корреляции (r). Достоверное отличие из-

учаемых показателей определялось с помощью критерия Стюдента [6].

Результаты и обсуждение

Оценка морфометрических показателей в течение 48 ч от начала эксперимента показала, что изменения в легочной ткани происходят уже через 12 ч с момента индукции распространенного перитонита (табл. 1). Они характеризовались достоверным увеличением площади цитоплазмы эндотелиоцитов легочной ткани и уменьшением слоя сурфактанта. И только через 24 ч от начала эксперимента в сосудах микроциркуляции легких появлялись капли жира.

Морфометрические изменения структуры печени диагностировались спустя 24 ч от начала исследования (табл. 2). Они проявились достоверным увеличением площади синусоидов и размеров ядер, а также статистически значимым изменением к 48 ч эксперимента площади печеночных клеток и размером жировых капель.

Таким образом, в случае развития перитонита у экспериментальных животных морфологические нарушения легочной ткани возникают на 12–24 ч раньше, чем морфологические изменения печени.

На втором этапе исследования все пациенты с тяжелым сепсисом ($n=181$) были разделены на 2 группы в зависимости от величины респираторного коэффициента ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), фиксированного на начало 1 и 5-х суток от момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ (табл. 3, 4). Тяжесть состояния пациентов в группах сравнения была сопоставима. В ходе исследования была получена корреляция между уровнем эндогенной интоксикации и количеством ЦЭК ($r=0,6\pm0,15$), а также показатель тяжести поражения легких коррелировал с величиной маркера эндогенной интоксикации ($r=0,8\pm0,12$). Увеличение концентрации ТТ в периферической крови явилось ответом печени на эндо-токсемию, что подтверждается данными других исследований [7, 8]. Однако достоверных данных за наличие печеночной дисфункции и ишемии печени у пациентов изучаемых групп получено не было. ОР наступления летального исхода у больных тяжелым сепсисом с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ на 5-е сутки пребывания в ОРИТ был очень низок и составил 0,1 (ДИ=68%; 0,3–0,0; $p=0,001$).

Другая клиническая группа в исследовании была представлена пациентами с тяжелым сепсисом и с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. Оценка показателей также проводилась на 1 и 5-е сутки пребывания больного в условиях ОРИТ (см. табл. 4). Согласно полученным данным оценка по шкале АРАСНЕ II тяжести состояния пациентов была высокой в 2 группах сравнения, но больные 2-й группы были достоверно тяжелее ($17\pm0,4$ и $24\pm0,2$ соответственно). ЭД была подтверждена достоверным увеличением числа ЦЭК, количество которых коррелировало с уровнем эндогенной интоксикации ($r=0,75\pm0,11$). Однако если у больных 1-й из изучаемых групп тяжесть состояния была обусловлена синдромом острого поражения легких – СОПЛ (высокие значения ШПЛ и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), то у пациентов 2-й группы диагностируется наряду с СОПЛ развитие ОПН, сопровождающейся ВПХ (достоверно низкое содержание ТТ, высокая активность ЩФ) и ишемия печени (достоверно высокое значение соотношения АЛТ/ЛДГ). Сочетание двух органных нарушений на фоне увеличения уровня эндогенной интоксикации привело в конечном итоге к утяжелению состояния пациентов и увеличению показателя летальности с 17 до 62%. Величина ОР наступления летального исхода у больных 1 и 2-й групп была соответственно 0,2 (95% ДИ 0,4–0,01; $p=0,04$) и 1,6 (95% ДИ 2,2–1,0; $p=0,01$).

Таким образом, ЭД у больных тяжелым сепсисом манифестируется СОПЛ, а более пролонгированное по времени развитие печеночной недостаточности ухудшает прогноз течения заболевания.



У каждой печени
есть своя история



8 400 новых свечей
зажигания

4 900 литров
замененного масла

26 лет «заправок»
после тяжелого дня

Одна печень

**Гептрапал – это возможность
увидеть и почувствовать
улучшение**

ГЕПТРАПАЛ® (Адеметионин). Регистрационное удостоверение № N011968/02-260211. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Лиофилизат для приготовления раствора для внутреннего и внутримышечного введения. Адеметионин 400 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Гептрапал® относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает дезинтоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антиракородиизирующим и нейропротективными свойствами. Холеретический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводят к частичной регенерации хрящевой ткани. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Внутрипеченочный холестаз при препаротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени; хронический гепатит; токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противогельминтные, противобукалезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы); хронический бескаменный холестаз; холангит; цирроз печени; энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутрипеченочный холестаз у беременных. Симптомы депрессии, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Возраст до 18 лет, ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Применение высоких доз адеметионина в II триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрапал® у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутривенно и внутримышечно. Лиофилизат нужно растворять в специальном прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Остаток препарата должен быть утилизирован. Препарат нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. Препарат Гептрапал® при внутреннем применении вводят очень медленно. ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ: От 400 мг/сутки до 600 мг/сутки (1–2 флакона в сутки) в течение 2–х недель. ДЕПРЕССИЯ: 400 мг/сутки (1 флакон в сутки) в течение 15–20 дней. При необходимости поддерживаящей терапии рекомендуется продолжить прием препарата Гептрапал® в виде таблеток в дозе 800–1600 мг/сутки на протяжение 2–4 недель. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Среди наиболее частых побочных реакций отмечены тошнота, боль в животе и диарея. Обобщенные данные о побочных реакциях, которые отмечались на фоне применения адеметионина как в таблетках, так и в инъекционной лекарственной форме, содержатся в инструкции по применению. ПЕРЕДОЗИРОВКА: Клинических случаев передозировки не отмечалось. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения дополнительной информации обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство Эбботт. Информация для медицинских работников.

Дополнительную информацию Вы можете получить в ООО «Эбботт Лэбораториз»:
141400, Московская область, г. Химки,
ул. Ленинградская, владение 39, стр. 5,
«Химки Бизнес Парк»,
тел.: (495) 258-42-70,
факс: (495) 258-42-71,
www.gastrosite.ru, www.abbott-products.ru

Таблица 5. Клиническая эффективность методов защиты печени (n=94)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Длительность ИВЛ, сут	11±2,4	13±2,2	25±3,1*#
Длительность госпитализации в ОРИТ, сут	17±3,8	19±3,1	42±5,8*#
Летальность, абсолют. (%)	14 (24)	17 (29)	27 (47)

*p<0,05 между показателями 1 и 3-й групп; #p<0,05 между показателями 2 и 3-й групп.

Согласно логике полученных данных для улучшения прогноза течения тяжелого сепсиса необходима защита печени с целью восстановления функции гепатоцитов на фоне проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и купирования синдрома ВПХ. Методы проведения ИВЛ у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом достаточно хорошо представлены в литературе. Метаанализ 43 рандомизированных клинических исследований по применению искусственной печени показал эффективность этого метода лишь у больных с хронической недостаточностью печени и отсутствие эффекта – у пациентов с ОПН [9]. Другим методам защиты печени посвящены лишь единичные исследования.

На третьем этапе исследования все пациенты, у которых была диагностирована печеночная дисфункция на фоне синдрома ВПХ (n=94), были рандомизированы на 3 группы: 1-я – образована из 30 (32%) больных, которые с целью защиты печени получали Гептрап; 2-ю – образовали 32 (34%) пациента, которым вводили кетамин. Всем больным первых 2 групп вводили сулодексид. В 3-ю группу вошли 32 (34%) пациента, получивших плацебо (табл. 5). Защита печени проводилась в течение 5 сут с момента развития печеночной дисфункции.

В результате исследования получены данные о клинической эффективности применения Гептрапа и кетамина в комбинации с сулодексидом у больных тяжелым сепсисом, сопровождающимся ВПХ. Пациенты, которым была проведена фармакологическая стабилизация функции гепатоцитов, достоверно меньше находились на ИВЛ и в условиях ОРИТ, у них также достоверно снижался показатель летальности (в среднем на 10,5%) в сравнении с пациентами, получавшими плацебо.

Выделить преимущество Гептрапа или кетамина в ходе исследования не удалось. Известно, что кетамин стабилизирует мембранны клеток печени, восстанавливает структурно-функциональное взаимодействие эндотелия печеночных капилляров и клеток Купфера [10–12]. Однако Гептрап в сравнении с кетамином уменьшает синтез провоспалительных цитокинов и оксида

азота и при этом увеличивает синтез антивоспалительных цитокинов [13]. Кроме того, Гептрап увеличивает синтез спермина. Этот белок у больных сепсисом уменьшает местные и системные проявления воспаления, снижает уровень провоспалительных цитокинов, в эксперименте получено снижение показателя летальности [14].

Таким образом, Гептрап может быть препаратом выбора для защиты печени у пациентов с тяжелым сепсисом.

Выводы

- У пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом ЭД клинически манифестируется СОПЛ.
- Отсроченное по времени развитие печеночной дисфункции приводит к увеличению тяжести состояния пациента, в частности к прогрессированию легочных нарушений.
- Фармакологическая стабилизация функции печеночных клеток кетамином или Гептрапом позволяет улучшить исход течения тяжелого сепсиса.

Список использованной литературы

- Медведев Ю.А. О причинности в патологии. Поленовские чтения: Материалы конференции нейрохирургов. СПб., 2005.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med 2008; 36: 296–327.
- Murray JE, Martha MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 38: 720–3.
- Kotoh K, Enjoji M, Kato M et al. A new parameter using serum lactate dehydrogenase and alanine transferase level in useful for predicting the prognosis of patients at early stage of acute liver injury: A retrospective study. Hepatology 2008; 47: 1–8.
- Плотник Л.Л. Диагностика острой печеночной недостаточности у больных абдоминальным сепсисом. Хирургия. 2007; 12: 30–3.
- Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Пер. с англ. М: Медиа Сфера, 1998.
- Малкова О.Г., Лейдерман И.Н., Левит А.Л. Изменения показателей липидного обмена у больных тяжелым сепсисом. Анестезиология и реаниматология. 2009; 2: 23–6.
- Сериков В.Б. Антиоксидантная функция липопротеидов плазмы крови. Эфферентная терапия. 1996; 2: 3–12.
- Li JJ, Kany YZ, Lia WW et al. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and chronic liver failure. A meta-analyses. J South Med Univ 2009; 29 (2): 1529–32.
10. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под. ред. Н.Н.Петрищева. СПб: СПбГМУ, 2003.
11. Еременко Н.А., Золяева Т.П., Бабаев М.А. и др. Лечение синдрома полиорганной недостаточности у больного после протезирования митрального и аортального клапанов в сочетании с АКШ и эндотерэктомией из внутренней и наружной сонной артерии. Вестн. интенсив. терапии. 2009; 2: 61–4.
12. Suliburk JW, Helmer KS, Gonzalez EA et al. Ketamine attenuates liver injury attributed to endotoxemia: role of cyclooxygenase 2. Surgery 2005; 138 (2): 134–40.
13. Sony Z, Borre SC et al. S-adenosylmethionine modulates endotoxin stimulated interleukin – 10 production in monocytes. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 284: 949–55.
14. Zhu S, Ashor M, Li J. Spermin protects Mice Against Lethal Sepsis Partly by Attenuating surrogate inflammatory Markers. Mol Med 2009; 15 (7–8): 275–82.
15. Гельфанд Е.Б., Гологонский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полигранной дисфункции. Анестезиология и реаниматология. 2000; 3: 29–30.
16. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. М: МЕДпресс-информ, 2006.
17. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Недашковский Э.В. Острое повреждение легких при сепсисе. Архангельск, 2004.
18. Купренков А.В., Исмагилов А.Р., Коркин О.В. и др. Интенсивная терапия больных с тяжелым абдоминальным сепсисом. Уральский мед. журн. 2004; 2: 26–7.
19. Морозов И.А. Липидные включения печени. Гепатология. 2005; 3: 11–6.
20. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. М: МИА, 2009.
21. Руднов В.А., Ноjsкин С.Н., Галеев Ф.С. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения абдоминального сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Результаты многоцентрового исследования. Инфекции в хирургии. 2003; 2: 45–53.
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference. Chest 1992; 101: 1644–55.
23. Dorinsky PM. Mechanism of multiple non-pulmonary organ failure in ARDS. Chest 1989; 96 (4): 885–92.
24. Kramer L, Jordan B, Druml N et al. Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care? ASDR Study Group insolence and prognoses of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter Study. Crit Care Med 2007; 35 (4): 1099–103.

Программные реоперации при острой интестинальной ишемии в условиях перитонита

Е.А.Багдасарова, В.В.Багдасаров, А.А.Атаян, Л.А.Гузоева, М.В.Васильев
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме. В работе представлены результаты лечения острой интестинальной ишемии, осложненной перитонитом, у 43 больных. Средний возраст – $69,2 \pm 6,8$ года. Причинами перитонита были окклюзионные поражения сосудов тонкой кишки, обусловленные тромбозом и эмболией верхней брыжеечной артерии, в 81,4% наблюдений, у 18,6% – нарушения кровообращения на микроциркуляторном уровне (неокклюзионная ишемия). В статье представлены преимущества тактики «source control» и «damage control» перед традиционным лечением.

Ключевые слова: острая интестинальная ишемия, перитонит, верхняя брыжеечная артерия.

Planned reoperations in acute intestinal ischemia in the presence of peritonitis

E.A.Bagdasarova, V.V.Bagdasarov, A.A.Atyan, L.A.Gusoyeva, M.V.Vasilev
I.M.Sеченov First Moscow State Medical University

Summary. The paper presents the results of a treatment acute intestinal ischemia complicated by peritonitis, which have 43 patients. Their mean age was $69,2 \pm 6,8$ years. The causes of peritonitis were occlusive lesion of vessels of small intestine due to thrombosis and embolism the superior mesenteric artery in 81,4% observations, 18,6% were circulatory disorders of the microcirculatory level (inocclusive ischemia). The article presents the advantages of tactics «source control» and «damage control» before the traditional treatment.

Key words: acute intestinal ischemia, peritonitis, superior mesenteric artery.

Сведения об авторах

Багдасарова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ
Багдасаров Валерий Вартанович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ
Атаян Андрей Александрович – аспирант каф. госпитальной хирургии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ
Гузоева Лейла Ахматовна – аспирант каф. госпитальной хирургии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ
Васильев Максим Владимирович – канд. мед. наук, врач-хирург ГКБ №7, Москва

Введение

До сих пор доминируют сомнения в реальности оказания эффективной помощи при острой интестинальной ишемии (ОИИ), особенно в условиях перитонита. Летальность при ОИИ (67–97%), осложненной перитонитом, за полвека почти не изменилась [2–5, 13, 17]. По данным М.Шайн (2003 г.), такая летальность в большинстве цивилизованных стран не оправдана.

В настоящее время наблюдаются достаточно серьезные пробелы лечения больных с ОИИ (А.И.Хрипун и соавт., 2009). Из-за неспецифичности симптоматики и стереотипного использования традиционных и ограниченного применения точных методов исследования (компьютерная ангиография, аортомезентерикография) ОИИ распознается поздно. В подавляющем большинстве наблюдений диагноз ОИИ устанавливается во время операции, выполняемой по поводу перитонита или кишечной непроходимости, когда единствен-

ным методом лечения оставалась резекция кишки (А.Баешко и соавт.).

В настоящее время в диагностике ОИИ широкое применение находит спиральная компьютерная томография (СКТ) брюшной полости [27].

Программные вмешательства в хирургии распространенного гнойного перитонита существуют очень давно, однако широкое распространение они приобрели только во второй половине XX в. (М.Шайн, В.Савельев; S.Ching и соавт.; T.Koperna, F.Schulz, 2000; M.Schein, 2002; S.Mulier и соавт., 2003; G.Velmahos). При этом оценки хирургической тактики при ОИИ, осложненной перитонитом в научной литературе мы не встретили. Перспективы лечения проблемных форм перитонита в настоящее время зарубежные авторы связывают с концепцией «source control» (контроль за источником инфекции) и концепцией контроля за морфологическими повреждениями, причиненными инфекцией – «damage control» (S.Ching и соавт., T.Koperna,

F.Schulz, 2000; M.Schein, 2002; S.Mulier и соавт. 2003; G.Velmahos).

В англоязычной научной литературе классификации перитонита по фазам (стадиям) мы не обнаружили. Иностранные авторы для оценки тяжести состояния больных и оценки степени тяжести перитонита применяют интегральные системы. Предложено множество различных интегральных шкал-систем оценки тяжести состояния больных при перитоните и прогнозирования его исхода: APACHE II, SOFA, MODS, Мангеймский индекс перитонита (МИП) [8], прогностический индекс F.Pacelli и соавт., C.Ohmann и соавт. и др.

Некоторые отечественные авторы [12] на основании принципов доказательной медицины в связи с недостаточной клинической определенностью признаков разграничения токсической и терминалной фазы перитонита предлагают заменить традиционную клиническую классификацию (по фазам течения) на классификацию в зависи-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	1-я (контрольная) группа	2-я (основная) группа
Число больных (n)	19	24
Пол: мужчины/женщины (n)	8/11	10/14
Средний возраст, лет	69,2±6,8	68,4±8,2
APACHE II, балл*	16,4±3,6	16,8±3,2
SOFA, балл*	6,6±1,4	6,8±1,2
Шкала Глазго, балл*	6,7±2,4	7,3±2,2
Индекс Алговера*	1,4	1,5

*Данные при поступлении.

ности от наличия признаков сепсиса и его тяжести.

Сложность проблемы заключается в том, что формирование первичного межкишечного анастомоза после резекции кишки при ОИИ в условиях распространенного перитонита невозможно, а вынужденная длительная отсрочка с восстановлением кишечной непрерывности чревата фатальными нарушениями гомеостаза.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с ОИИ в условиях перитонита.

Клинические наблюдения и методы исследования

Основу представленного исследования составили результаты лечения 43 больных с ОИИ, осложненной перитонитом, оперированных на кафедре госпитальной хирургии №2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова с 2005 по 2011 г. (клиническая база ГКБ №7). Средний возраст 69,2±6,8 года. Мужчин было 12 (35,3%) и 22 (64,7%) женщины. Дизайн исследований: проспективные рандомизированные сравнительные открытые в параллельных группах. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Для оценки тяжести состояния и прогноза исхода у больных с распространенным перитонитом с 2008 г. мы применяем интегральные шкалы APACHE II, SOFA, шкалу Глазго и шкалу тяжести перитонита (МИП). Больные относились к категории тяжелых и крайне тяжелых больных (средняя оценка тяжести состояния по шкале APACHE II 15,7±4,8 балла. Объективная оценка тяжести состояния была необходима для оптимального выбора объема хирургического вмешательства, прогноза исхода и корректного анализа летальности).

Согласно МИП балльная оценка предусматривает три степени тяжести перитонита: менее 20 баллов – 1-я степень; от 20 до 30 баллов – 2-я степень; более 30 баллов – 3-я степень. Критической точкой, по результатам многих работ, является 26 баллов, выше которых летальность значительно повышается.

Важной особенностью у всех включенных в исследование больных было наличие сопутствующих заболеваний (атеросклероз, кардиосклероз, ишемическая болезнь сердца – ИБС, хронический тромбофлебит нижних конечностей, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др.).

В табл. 1 представлена общая характеристика и тяжесть состояния пострадавших, оцененная при поступлении. При анализе значений этих параметров статистически достоверных различий между группами не выявлено.

У 82% больных диагноз установлен во время операции. СКТ брюшной полости с болясным контрастированием (омнипак, ультравист) у больных основной группы выполнена на компьютерном томографе Somatom Emotion 16 с использованием алгоритмов постпроцессинговой обработки изображений 3D-реконструкции. У 19 больных (контрольная группа) с ОИИ в условиях распространенного перитонита хирургическое лечение включало: резекцию тонкой кишки, ушивание концов кишки наглухо, назоинтестинальную интубацию, формирование лапаростомы, этапные санации с эмпирически выбираемым временным интервалом независимо от тяжести состояния больного и прогноза. Заключительным этапом лечения у выживших больных было восстановление непрерывности кишки после ликвидации перитонита. У 24 больных основной группы лечение этой «содружественной патологии» включало: лапаротомию, назоэнональную интубацию, резекцию кишки, ушивание концов кишки наглухо у 19 больных, формирование бесшовных кишечных стом по Каншину у 5 больных, лапаростомию с использованием программы этапных реопераций и чередованием интенсивной терапии с учетом интегральной оценки тяжести состояния и показателей индекса воспаления брюшины – ИВБ (в баллах). К завершающему этапу операции у больных основной группы (формирование анастомозов, декомпресс-

сивное ушивание брюшной раны) приступали при оценке степени тяжести перитонита (МИП) менее 20 баллов, ИВБ менее 8 баллов, тяжести состояния по шкале APACHE II менее 13 баллов, SOFA менее 5 баллов, индекс Алговера менее 1,0, при минимальной интотропной поддержке (дофамин 5 мкг/кг/мин) и при доказательстве микробиологической эрадикации.

По данным зарубежной литературы, оптимальным временем между этапными санациями является интервал 12–24–48 ч [18, 26]. Первую реопериацию выполняли после оценки тяжести состояния по интегральным системам-шкалам. Вторую (запланированную) реоперацию осуществляли (через 24–48 ч) так же, как и первую, после оценки тяжести состояния по шкалам APACHE II, SOFA и учитывали при этом тяжесть морфологических изменений брюшины. В сложных клинических случаях временной интервал между реоперациями устанавливали индивидуально.

Микробиологическую эрадикацию определяли как полное исчезновение первоначально выявленного возбудителя в материале, полученного из брюшной полости после этапных реопераций.

У всех пациентов мы применяли стандартную схему обследования и мониторинга.

В соответствии с целью работы программа исследований включала:

- определение клинико-лабораторных параметров, необходимых для интегральной оценки по шкале APACHE II, SOFA;
- концентрации электролитов плазмы при помощи аппарата «RapidLab 348», креатинина плазмы, билирубина;
- гемоглобина и лейкоцитов крови при помощи гематологического счетчика «ABX Micros»;
- бактериологический мониторинг (качественные и количественные) исследования экссудата брюшной полости, взятого до и после программных санаций на всех этапах оперативных вмешательств (через 12, 24 ч, через 2, 3, 4, 5 и т.д. суток);

- сравнение клинико-микробиологических исследований при выборе интервала между реоперациями;
- интраоперационная оценка воспаления брюшины (ИВБ) для определения показаний к программе этапных санаций (реопераций); табл. 2.

Микробиологическим критерием верификации считали обнаружение возбудителя в диагностическом титре более 10^3 КОЕ/мл. Исследование включало в себя посев материала на искусственные питательные среды (5% кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среды Эндо и Сабуро), выделение чистой культуры возбудителей и определение их чувствительности к антибиотикам на среде Мюллер-Хинтона с использованием диско-диффузионного метода, либо с использованием автоматизированных систем с помощью прибора и панелей MicroScan фирмы DADE. Исследование гемокультур проводили с помощью прибора BACTEC 9050 фирмы Becton Dickinson.

Статистическую обработку клинических наблюдений проводили с использованием статистического пакета SPSS 19,0 и MS Office Excel XP на портативном компьютере Toshiba Satellite SA50-492.

Результаты и обсуждение

Причиной распространенного перitonита у 35 (81,4%) больных были окклюзионные поражения сосудов тонкой кишки, обусловленные тромбозом и эмболией верхней брыжеечной артерии (ВБА), у 8 (18,6%) больных – нарушения кровообращения наблюдались на микроциркуляторном уровне (неокклюзионная ишемия).

Наблюдение

Больной Е. 65 лет доставлен в ГКБ №7 с жалобами на сильные боли в животе, жидкий стул. Из анамнеза: перенес инфаркт миокарда 3 года назад, страдает ИБС: мерцательной аритмией, артериальной гипертензией 2-й степени. За 12 ч до поступления внезапно появились резкие боли в средних отделах живота, тошнота, рвота, не приносящая облегчения, был 3 раза жидкий стул. При осмотре: живот при пальпации умеренно напряжен, болезненный по всем отделам. Симптом Щеткина–Блюмberга положительный. Пульс 98 уд/мин, аритмичный, артериальное давление (АД) 170/90 мм рт. ст. На обзорной рентгенографии брюшной полости пневматоз тонкой кишки. При СКТ с контрастированием выявлена окклюзия 2-го сегмента ВБА (рис. 1, 2). В связи с наличием перitoneальной

Рис. 1. Больной Е. 65 лет. СКТ с контрастированием. Мультипланарная реконструкция. Окклюзия 2-го сегмента ВБА.



Рис. 2. Больной Е. 65 лет. СКТ с ангиографией – 3D-реконструкция. Окклюзия 2-го сегмента ВБА (указано стрелкой).

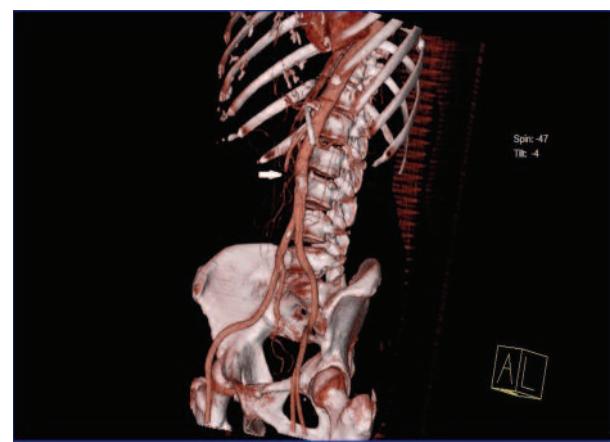


Рис. 3. Больной С. 48 лет, СКТ с контрастированием. Газ в венах печени.



симптоматики ангиография не выполнялась.

При нарастании перitoneальной симптоматики была выполнена лапаротомия. В брюшной полости фибринозно-гнойный выпот. Подвздошная кишка и дистальный отдел тощей кишки с участками некроза на протяжении 50 см. Пульса-

ция сосудов брыжейки ниже уровня 2-го сегмента не определяется, вены не тромбированы. Выполнена назоинтестинальная интубация, эвакуировано около 2,5 л кишечно-го содержимого и резекция подвздошной и тощей кишки 250 см с ушиванием концов наглухо. ИВБ 16 баллов – сформирована лапаро-

Рис. 4. Больной С. 48 лет, СКТ с контрастированием. Мультипланарная реконструкция. Газ в портальной вене.

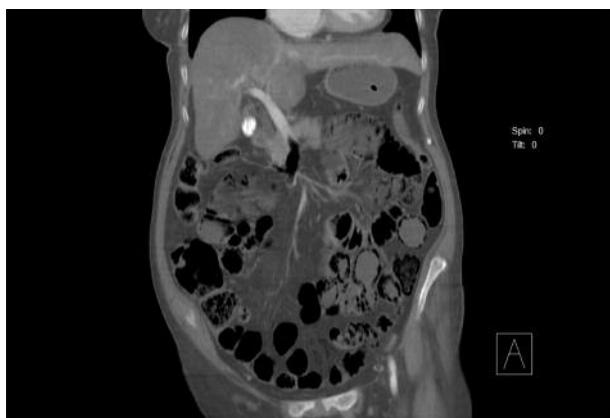


Рис. 5. Риск летального исхода в зависимости от интраоперационной оценки по шкале SOFA.

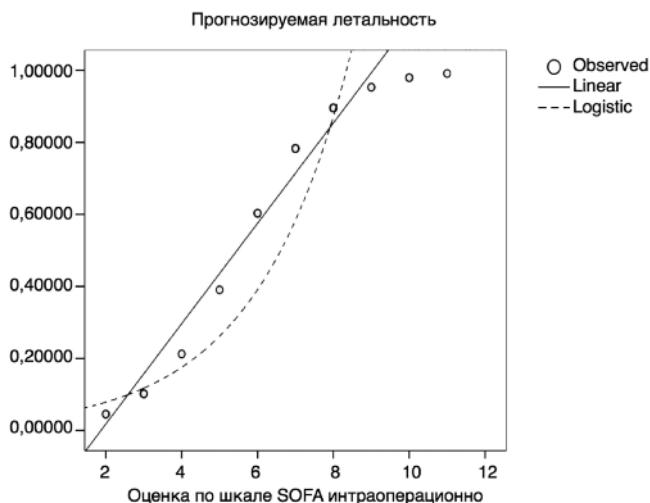
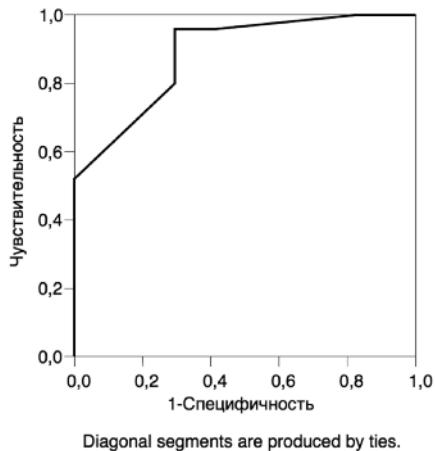


Рис. 6. Характеристическая кривая интраоперационной оценки по шкале SOFA для прогноза неблагоприятного исхода.



стома. Через 24 ч потери по назоинтестинальному зонду – 1200 мл, произведена программная санация. Тощая кишка длиной 120 см жизнеспособна. Произведена сана-

ция с оставлением лапаростомы – ИВБ 14 баллов. Через 24 ч потери по назоинтестинальному зонду – 800,0 мл повторная санация (реоперация). Признаки перитонита со-

хранялись, ИВБ 14 баллов – выполнена санация. Концы ушитой кишки жизнеспособны. Лапаростома сохранена. На программной реоперации через 24 ч выполнен асцено-диэнтероанастомоз «конец в бок» (ИВБ 6 баллов), потери по назоинтестинальному зонду – 300 мл. Брюшная рана ушита наглухо. Выздоровление.

При неоклизионной интестинальной ишемии расстройства микроциркуляции в кишке возникают в результате падения перфузионного давления из-за малого сердечного выброса, выраженной артериальной гипотензии и ангиоспазма (шок, кровотечение, инфаркт миокарда, пороки сердца с декомпенсацией).

Наблюдение

Больной С. 48 лет, общее состояние при поступлении средней тяжести. Длительное время страдает хронической сердечно-сосудистой недостаточностью. Жалобы на боли преимущественно в верхних отделах живота. Болен 3 сут. Из анамнеза: со слов больного ухудшение состояния (усиление болей, рвота, не приносящая облегчения, 2-кратный жидкий стул) наступило за 12 ч до госпитализации. АД 105/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 110 уд/мин. Язык сухой, живот увеличен в размере за счет подкожной клетчатки, умеренно вздут, при пальпации болезненный в эпигастрии и в нижних отделах. При аусcultации: перистальтика не усиlena. Симптом Щеткина–Блюмберга отрицательный. Мочеиспускание не нарушено. Тромбоциты 120 000; лейкоциты 13 200. С диагнозом «острый панкреатит» госпитализирован в хирургическое отделение. Через 12 ч от момента госпитализации и через 3 сут от начала заболевания состояние больного ухудшилось, усилились боли, больше справа, несмотря на проводимую инфузционную, спазмолитическую терапию. При СКТ с болясным контрастированием обнаружен газ в портальной системе (рис. 3, 4). В связи с нарастанием перитонеальной симптоматики была выполнена лапаротомия. В брюшной полости мутный выпот и некроз подвздошной кишки на протяжении 50 см. Пульсация сосудов брыжейки сохранена, вены при пальпации не тромбированы.

Выполнена назоинтестинальная интубация, эвакуировано около 2,5 л кишечного содержимого с резекцией подвздошной кишки 60 см; дистальный конец резецированной кишки погружен в слепую кишку. Проксимальный конец ушит наглухо. Лапаростомия. Через 24 ч про-

Таблица 2. Критерии интраоперационной макроскопической оценки органов брюшной полости (ИВБ) для определения показаний к программе этапных санаций (реопераций) при перитоните	
	Баллы
Интраоперационные признаки	
Характер экссудата:	
• фибринозно-гнойный	3
• с примесью кишечного содержимого	4
Количество экссудата:	
<300 мл	2
>300 мл	4
Наличие фибрина:	
• плотные наслоения, трудно удаляемые	1
• легко удаляемый, рыхлый	3
Признаки функциональной кишечной непроходимости (без инфильтрации стенки):	
• гастростаз и потери из кишки до 700 мл	1
• гастростаз и потери из кишки более 700 мл	2
Признаки паралитической кишечной непроходимости:	
• инфильтрация стенки тонкой кишки:	
а) умеренно выражена – 2–2,5 мм (гастростаз и потери из кишки – 1200–1500 мл)	3
б) резко выражена – 2,5–3,5 мм (гастростаз и потери из кишки – 1600–2200 мл)	4
Межкишечные кишечные абсцессы:	
• нет	–
• есть	3
Нагноение послеоперационной раны	2

изведена реоперация. При осмотре тонкая кишка без изменений, ИВБ 14 баллов. Санация брюшной полости с оставлением лапаростомы. Через 24 ч повторная реоперация. ИВБ 8 баллов – выполнен илеоасцендоанастомоз. Лапаротомная рана послойно ушита наглухо. Выписан с выздоровлением.

У больных основной группы использована программа этапных реопераций и концепция «source control» – контроль за источником инфекции с тактикой «damage control» – контроль за морфологическими повреждениями, причиненными инфекцией. По данным литературы [6–10, 14], сложность внедрения обозначенной концепции состоит в том, что согласно современным тенденциям любые принципы и методы лечения, включая и хирургические, подлежат сравнительной оценке эффективности с позиций доказательной медицины. Патогенетическим обоснованием для выбора объема первичной операции были тяжесть состояния по шкале APACHE II более 16, оценка по шкале органной дисфункции SOFA более 6 баллов, тяжесть перитонита (МИП) – 2 и 3-я стадии и ИВБ более 14 баллов. Выявлено, что у больных с ОИИ, осложненной распространенным перитонитом, существует корреляция продолжительности неотложного оперативного вмешательства с вероятностью неблагоприятного исхода ($\rho=0,851$, $p<0,001$). Согласно полученным данным, продолжительность опе-

рации у этих больных является главным фактором риска летального исхода с индексом Алговера выше 1,0. Средняя длительность оперативного вмешательства у умерших пациентов составила 112 ± 21 мин, у выживших – 72 ± 10 мин ($p<0,01$). Граница между максимально допустимой длительностью оперативного вмешательства примерно 100 мин, при превышении этого показателя резко возрастает летальность. Вероятность летального исхода в зависимости от длительности операции оценена при помощи линейной и бинарной логистической регрессии. Установлено, что длительность оперативного вмешательства является весьма значимым предиктором летального исхода у больных с ОИИ в условиях перитонита – при длительности операции более 100 мин можно с чувствительностью 100%, специфичностью 98% прогнозировать высокую вероятность летального исхода (более 97%). Однако наиболее точная интраоперационная оценка риска неблагоприятного исхода, позволяющая во время операции определить ее объем (необходимость этапного хирургического лечения), возможна на основании шкалы органной дисфункции SOFA ($\rho=0,671$, $p<0,001$). При этом наиболее значимым показателем этой шкалы является сердечно-сосудистая компонента: величина среднего артериального давления, потребность в вазопрессорах ($\rho=0,788$,

$p<0,001$), которая претерпевает значительные изменения за время проведения оперативного вмешательства. Прогностическим маркером неблагоприятного исхода оказалось увеличение баллов по сердечно-сосудистой компоненте шкалы SOFA на 2 и более балла ($p=0,02$). При таком росте величины сердечно-сосудистой компоненты шкалы применение тактики «Damage control» приводило к снижению послеоперационной летальности по сравнению с группой контроля (66,7% против 84,2%, $p=0,033$). Зависимость между вероятностью летального исхода и оценкой по шкале SOFA нелинейная (рис. 5), хорошо описывается моделью бинарной логистической регрессии. При помощи бинарной логистической регрессии возможен расчет вероятности летального исхода по интраоперационной оценке по шкале SOFA ($p<0,001$).

$$\text{Вероятность летального исхода} (\%) = 1 / (1 + \exp^{-0,865 \text{ SOFA(баллы)} - 4,767}).$$

Общий процент правильной классификации среди умерших – 90,2%.

Оценка качества прогноза при помощи характеристических кривых показала хорошие результаты – площадь под характеристической кривой составила 0,89, точкой разделения с чувствительностью 80% и специфичностью 73% можно считать интраоперационную оценку по шкале SOFA (рис. 6).

Таким образом, интраоперационная оценка по шкале SOFA позво-

Таблица 3. Частота высеиваемости (%) и вид микрофлоры у больных с лапаростомой в зависимости от количества реопераций

Вид микрофлоры	1-я лапаротомия	1-я реоперация	2-я реоперация	3-я реоперация	4-я реоперация
<i>E. coli</i>	52,3	21,2	10,8	2,6	–
<i>Enterococcus</i> spp.	18,6	5,1	4,3	3,8	2,3
<i>Enterobacter</i> spp.	14,4	6,3	4,8	3,6	2,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14,2	10,8	6,4	3,1	2,2
<i>Klebsiella</i> spp.	9,6	4,9	5,0	4,0	1,7
<i>Streptococcus</i> spp.	10,5	3,2	2,8	5,9	9,0
<i>Acinetobacter</i>	21,0	38,0	40,0	42,2	50,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,5	3,8	2,6	1,9	–

Таблица 4. Частота выделения мультирезистентных штаммов

Показатель	Пациенты с предшествующей АБТ (n=14)		Пациенты без предшествующей АБТ (n=35)	
	n	%	n	%
Частота выделения мультирезистентных штаммов	12	71,4	11	33,5

ляет во время операции принять решение по дальнейшей хирургической тактике.

При интраоперационной оценке по шкале SOFA 6 и более баллов необходимо минимизировать объем оперативного вмешательства и проводить этапное хирургическое лечение.

При выраженных воспалительных изменениях брюшины (ИВБ превышал 14 баллов – среднее $16,2 \pm 1,4$), тяжести состояния (среднее $16,8 \pm 1,2$ баллов по SOFA) первую реоперацию (санацию) после формирования лапаростомы выполняли в основном через 24 ч. Использование временного интервала более 24 ч было обусловлено крайней тяжестью состояния пациента.

Интраоперационная оценка 14 баллов и более служила показанием к программным реоперациям и формированию лапаростомы.

Выбор интервала между первичной операцией и 1-й реоперацией (санация приблизительно – $\approx 12-24$ ч) был обусловлен индексом воспаления серозного покрова (16 и более баллов), тяжестью состояния (APACHE II $15,9 \pm 2,3$), органной дисфункцией (SOFA 5 и более баллов) и временем выполнения первичной операции.

Наиболее оптимальным интервалом между первичной операцией и 1-й реоперацией было время ≈ 24 ч. Несмотря на то, что состояние больного за этот интервал вначале несколько ухудшалось (реакция на агрессию – реоперация, отмывание брюшной полости, назоинтестинальная интубация), ИВБ снижался за счет уменьшения количества фибрина и гнойного экссудата.

Согласно рекомендациям Н.Н.Каншина (1999 г.) формирование кишечных стом у 5 больных основной группы выполняли по бесшовной методике. Тщательное и скрупулез-

ное соблюдение авторской методики позволяло предупредить потери химуса из юностомы в течение времени, которое было необходимо для разрешения перитонита.

При стихании признаков перитонита (по данным макроскопической оценки) выполняли формирование межкишечных анастомозов. Сопоставление результатов микробиологических исследований с клиническими и интраоперационными проявлениями выявило известный параллелизм, наиболее четко выраженный в ходе этапных санаций: по мере очищения брюшной полости от бактерий уменьшались величины ИВБ и явления интоксикации (по данным шкал APACHE II, SOFA и МИП). Наибольшая эффективность программных санаций у выживших больных наблюдалась при 3–4 оперативных вмешательствах. Увеличение продолжительности этапных вмешательств более 4 реопераций демонстрировало недостатки метода, что усугубляло тяжесть состояния.

Для оценки эффективности программируемых санаций у 43 больных с лапаростомой были проведены качественные и у 37 – количественные бактериологические исследования.

Доминирующей флорой в перitoneальном экссудате была *Escherichia coli* – 52,3%. Программные реоперации приводили к снижению их удельного веса и весьма заметному преобладанию нозокомиальной флоры (*Acinetobacter*), частота высеиваемости которой к 4-й санации увеличилась до 50% (табл. 3).

Результаты наших исследований показывают, что количественное определение микробной обсемененности перitoneального экссудата в соответствии со сроками программируемых реопераций выявило выраженное снижение кон-

центрации микробов в результате неоднократных санаций. Концентрация микробов в 1 мл до 1-й реоперации составила $3,28 \pm 0,12$ Ig КоE/мл, а после 3-й санации $1,02 \pm 0,10$ Ig КоE/мл. Программные реоперации (санации) у больных с лапаростомой обеспечивали бактериальный клиренс брюшной полости в среднем на 72%.

Клиренс вычисляли по формуле: $K = (C_1 - C_2 / C_1) \times 100$, где C_1 – это концентрация микробов до санации, C_2 – концентрация микробов после санации.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительной динамике клиренса, отражающего высокую степень очищения перitoneального экссудата от бактерий.

Результаты микробиологических исследований были сопоставлены с ИВБ. При количественном исследовании установлено, что при обсемененности до 10^5 мт/г перitoneальный выпот был представлен мутной жидкостью с примесью фибрина.

При увеличении микробной обсемененностью энтеробактериями более 10^5 мт/г перitoneальный экссудат приобретал выраженный гнойный характер, нередко с неприятным запахом и плотно фиксированным фибрином на брюшине.

Этиотропная терапия на начальном этапе лечения перитонита по-прежнему остается эмпирической и, по-видимому, будет такой еще долго. Обычной схемой эмпирической терапии были данные о природной чувствительности к антибактериальным препаратам наиболее вероятных возбудителей.

Назначенная в качестве эмпирической терапии комбинация цефепим и метронидазола «перекрывала» широкий спектр возбудителей. На-

значенная терапия сопровождалась клиническим улучшением (адекватность назначеннной терапии ретроспективно подтверждена данными микробиологического исследования). У 11 больных на 5-е сутки состояние ухудшилось. Мы предположили суперинфекцию грамположительным возбудителем и, учитывая, что на 5–7-е сутки возрастает удельный вес MRSA, назначали карбапенемы. Правильность изменения режима антибактериальной терапии (АБТ) ретроспективно подтверждена микробиологическим исследованием. После проведенного изменения режима АБТ наблюдали положительную динамику, а также микробиологическую эрадикацию возбудителей.

В критических ситуациях (развитие абдоминального сепсиса) использовали монотерапию карбапенемами – меранем 500 мг 3 раза в сутки внутривенно (деэскалационный подход). Таким образом, меронем в лечении распространенного перитонита, особенно осложненного послеоперационного периода в условиях полиорганной недостаточности и развития резистентности к другим препаратам можно определить как препарат №1.

По нашим данным, у больных перитонитом, осложнившимся абдоминальным сепсисом, развивалась энтерококковая суперинфекция на фонеэффективного вначале лечения.

Проведенные нами исследования спектра возбудителей и их чувствительности к антибиотикам показали, что микрофлора обладает высокой резистентностью к антибактериальным препаратам. Это является следствием тактики «широкозахватного» применения антибиотиков в отделении реанимации и интенсивной терапии. Нами выявлено увеличение выделения мультирезистентных штаммов в группе пациентов с предшествующей АБТ (табл. 4).

Эти различия статистически достоверны ($p<0,05$).

В контрольной группе умерли 16 (84,2%). Из них до формирования межкишечных анастомозов умерли 8 больных и 6 больных после формирования анастомозов. Основной причиной летального исхода в этой группе был перитонит (10 больных). У 4 больных причиной смерти был сепсис и полиорганская недостаточность.

Из 24 больных основной группы умерли 16 (66,7%) больных. Из них 7 больных умерли до формирования межкишечных анастомозов и 9 умерли после формирования анастомоза. Причиной летального исхода у 3 больных был перитонит, у 9 – ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность и у 3 больных летальность на фоне тяжелой сопутствующей патологии была обусловлена продолжительностью этапных реопераций (более 4).

Опыт использования лапаростомии при ОИИ в условиях распространенного перитонита с выбранным интервалом (в среднем 24 ч) между реоперациями и учетом ИВБ утвердил нас в полезности этой программы. Об этом свидетельствует снижение летальности по сравнению с контрольной группой (традиционное лечение).

Завершение этапных реопераций должно быть аргументировано ИВБ (менее 12 баллов), положительной динамикой бактериального клиренса, отражающего высокую степень санации брюшной полости, объективной оценкой тяжести состояния (APACHE II менее 12 баллов) и степенью органной дисфункции (SOFA менее 3 баллов).

Литература

1. Багдасарова ЕА. Техника лечения повреждений живота при сочетанной травме (патогенетическое обоснование). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
2. Баевко АА, Климуц СА, Юшкевич ВА. Причина и особенности поражений кишечника и его сосудов при остром нарушении брыжеечного кровообращения. Хирургия. 2005; 4: 57–63.
3. Варламов ВИ. Нарушение кровообращения в системе брыжеечных сосудов и их последствия. Дис. ... д-ра мед. наук. 1952.
4. Гагарин ВВ. Диагностика, патогенез и лечение острых нарушений мезентериального кровообращения. Дис. ... д-ра мед. наук. Ярославль, 1989.

СМОФКабивен® КОМПОЗИЦИЯ ЖИЗНИ

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

Аминовен®

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

СМОФлипид®

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

Глюкоза

- Соотношение жиров и углеводов соответствует международным рекомендациям



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

Поколение препаратов СМОФКабивен® – все, что необходимо пациенту

Представительство
«Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ»
119435, Москва,
Б. Саввинский пер., д. 12, стр. 5
Тел.: +7 (495) 950-5714
Факс: +7 (499) 246-0250
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

5. Григорян РА. Абдоминальная хирургия в 2 томах. Т. 1. Руководство. М., 2006.
6. Еремин СР, Зуева ЛП. Актуальные проблемы эпидемиологии интраабдоминальных инфекций. Инфекции в хирургии. 2003; 1: 58–62.
7. Ерохин ИА. Инфекции в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия. Часть I. Вестник хирургии. 1998; 1: 85–91.
8. Ерохин ИА. Инфекции в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия. Часть II. Вестник хирургии. 1998; 2: 87–93.
9. Ерохин ИА и др. Хирургические инфекции. Руководство для врачей.
10. Ерохин ИА, Шляпников СА, Ефимова ИС. Перитонит и абдоминальный сепсис. Инфекции в хирургии. 2004; 2 (1): 2–8.
11. Канишин НН. Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит. М., 1999; с. 115.
12. Савельев ВС, Гельфанд БР, Филимонов МИ. Перитонит. М., 2006.
13. Савельев ВС, Спиридонов ИВ. Острые нарушения мезентериального кровообращения. М: Медицина, 1979.
14. Хирургические инфекции. Руководство для врачей под. ред. ИА Ерохина, БР Гельфанды, СА Шляпникова. СПб: Питер.
15. Хрипун АИ, Шурыгин СН, Пряников АД. и др. Диагностика острой окклюзии верхней брыжеечной артерии. Хирургия. Журн. им. НИИ тирогипса. 2009; 10.
16. Billing A, Fronlich D, Schilberg T. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. Br J Surg 1994; 81: 209–13.
17. Freislag JT, Faroog MM, Towne JB. Mesenteric ischemia. In: Enrico Ascher ed. Harrington's Vascular Surgery, 5 edition. Blackwell Publishing 2004; 73: 875–86.
18. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis with persisting intra-abdominal infection. World J Surg 2000; 24 (1): 32–7.
19. Schein M. Surgical management of intra-abdominal infection: is there any evidence? Langenbecks Arch Surg 2002; 387: 1–7.
20. Shein M, Marshall J (eds.) Source control. A Guide to Management of Surgical Infection. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2002.
21. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis multivariate analysis in 96 patients. World J Surg 2003; 27: 379–84.
22. Ching SS, Muralikrishnan VP, Whiteley GS. Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. Int J Clin Pract 57 (4): 333–7.
23. Obmann C, Yang Q, Hau T, Wacha H. Prognostic modelling in peritonitis Study Group of the Surgical Infection Society Europe. Eur J Surg 1997; 163 (1): 52–60.
24. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S et al. Prognosis in intra abdominal infections Multivariate analysis on 604 patients. Arch Surg 1996; 131 (6): 641–5.
25. Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C et al. Planned second-look laparoscopy in the management of acute mesenteric ischemia. World J Gastroenterol 2007; 13 (24): 3350–3.
26. Velmasbos GC. Relaparotomies for abdominal sepsis—why, when, how? A collective review. SAfJ Surg 1998; 36 (2): 52–6.
27. Zalcman M. Helical CT signs in the diagnosis of intestinal ischemia in small-bowel obstruction. M Zalcman, V Donkier et al. Am J Roentgenol 2000; 175 (6): 1601–7.

———— *

ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ | № 4 | 2012

www.sia-r.ru

Оценка состояния и жизнеспособности поджелудочной железы при панкреонекрозе по данным интраоперационного ультразвукового исследования

Е.Г.Григорьев^{1,4}, О.В.Молчанова², М.В.Садах¹, С.А.Гельфанд¹, И.П.Зайчук³

¹ФГБУ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, Иркутск; ²НУЗ ЦКБ №6 ОАО «РЖД», Москва; ³НУЗ ДКБ на ст. «Иркутск-Пассажирский» ВСЖД ОАО «РЖД»; ⁴ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет

Резюме. Проведено интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) поджелудочной железы (ПЖ) у 16 больных панкреонекрозом и у 12 пациентов с интактной ПЖ. Предложена методика оценки состояния и жизнеспособности ПЖ при панкреонекрозе по данным ИОУЗИ с цветовым допплеровским картированием.

Ключевые слова: панкреонекроз, интраоперационное ультразвуковое исследование, цветовое допплеровское картирование, сосудистый рисунок поджелудочной железы, площадь поражения поджелудочной железы.

Estimation of condition and viability of pancreas at the pancreatonecrosis according to the data of intraoperative ultrasound examination

E.G.Grigroriev^{1,4}, O.V.Molchanova², M.V.Sadakh¹, S.A.Gelfand¹, I.P.Zaychuk³

¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk;

²Central Clinical Hospital №6 of Russian Railways Ltd., Moscow;

³Railway Clinical Hospital at the Railway Station «Irkutsk-Passazhirskiy» of Russian Railways Ltd.; ⁴Irkutsk State Medical University

Summary. Intraoperative ultrasound examination of pancreas in 16 patients with pancreatonecrosis and in 12 patients with intact pancreas was performed. The methodology of estimation of condition and viability of the pancreas at pancreatonecrosis according to the data of intraoperative ultrasound examination with color Doppler mapping was proposed.

Key words: pancreatonecrosis, intraoperative ultrasound examination, color Doppler mapping, vascular pattern of the pancreas, the area of lesion of the pancreas.

Сведения об авторах

Григорьев Евгений Григорьевич – член-корр. РАМН, дир. ФГБУ НЦРВХ СО РАМН, зав. каф. госпитальной хирургии ГБОУ ВПО ИГМУ

Молчанова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, рук. подразделения УЗД НУЗ ЦКБ №6 ОАО «РЖД»

Садах Максим Владимирович – врач-хирург отд-ния гнойной хирургии №1 клиники ФГБУ НЦРВХ СО РАМН

Гельфанд Сергей Александрович – врач-хирург отд-ния гнойной хирургии №1 клиники ФГБУ НЦРВХ СО РАМН

Зайчук Игорь Петрович – зав. отд-нием гнойной хирургии и колопроктологии НУЗ ДКБ на ст. «Иркутск-Пассажирский» ВСЖД ОАО «РЖД»

За последние 2 десятилетия во всем мире заболеваемость острым панкреатитом (ОП) увеличилась в 2 раза. ОП по-прежнему занимает 3-е место среди экстренных хирургических заболеваний органов брюшной полости, а в отдельных регионах лидирует. Среди причин высокой летальности, достигающей при панкреонекрозах 30–40% и более, одно из важных мест занимают ошибки в диагностике, недооценка степени тяжести состояния больного и, соответственно, запоздалый или неадекватный выбор тактики консервативного и хирургического лечения [1]. Несмотря на бурное развитие в последние годы инструментальных методов исследования проблема ранней диагностики ОП и оценки

степени вовлечения поджелудочной железы (ПЖ) в патологический процесс остается актуальной [2, 3]. Без ясного представления хирургом характера патологического процесса в ПЖ и вариантов дальнейшего его развития выработка правильной тактики лечения и прогнозирование возможных осложнений крайне затруднительны. История хирургической панкреатологии включает периоды как чрезмерного увлечения хирургическим лечением, так и почти полного отказа от него. Во всем мире не получили поддержки радикальные вмешательства, включая резекции железы и панкреатэктомии, в связи с их патогенетической необоснованностью, травматичностью и высокой послеоперационной леталь-

ностью. Кроме того, во время оперативного вмешательства визуально и пальпаторно сложно определить зоны сохраненной жизнеспособности ПЖ [3]. У больных, оперированных в ранние сроки от начала заболевания, когда еще не наступила секвестрация, вследствие обширной имбибиции тканей, при интраоперационной хирургической ревизии создается ошибочное впечатление о тотально-субтотальном поражении ПЖ [1]. В этом плане определить истинные границы поражения помогает применение метода интраоперационного ультразвукового исследования (ИОУЗИ). Многолетний мировой опыт хирургической панкреатологии свидетельствует о ведущей роли инструментальных методов исследо-

Таблица 1. Классификация сосудистого рисунка ПЖ по данным ИОУЗИ

Сосудистый рисунок	Количество сосудов на единицу площади (в 1 см ²)		
	головка	тело	хвост
Нормальный	3–4	2–3	2–3
Усиленный	>4	>3	>3
Сниженный	<3	<2	<2
Отсутствует	0	0	0

Рис. 1. Этапы ИОУЗИ: а) хирург освобождает переднюю поверхность ПЖ; б) хирург устанавливает ультразвуковой датчик на ПЖ; в) врач УЗД регистрирует и интерпретирует изображение ПЖ.



Рис. 2. Нормальный сосудистый рисунок ПЖ. Ультразвуковой прибор Philips EnVisor: а) ЦДК; б) энергетическое допплеровское исследование.

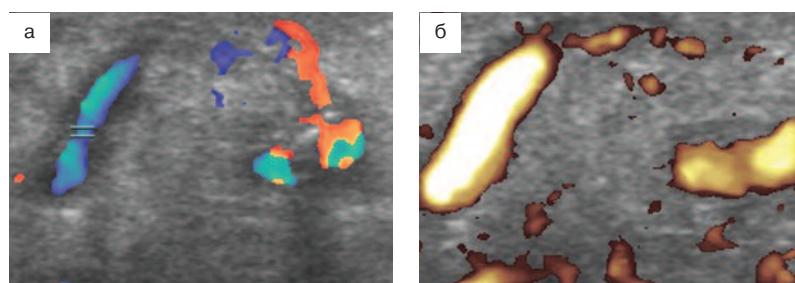


Рис. 3. Сниженный сосудистый рисунок ПЖ. Ультразвуковой прибор SonoSite.



Рис. 4. Отсутствие сосудистого рисунка ПЖ. Ультразвуковой прибор SonoSite.

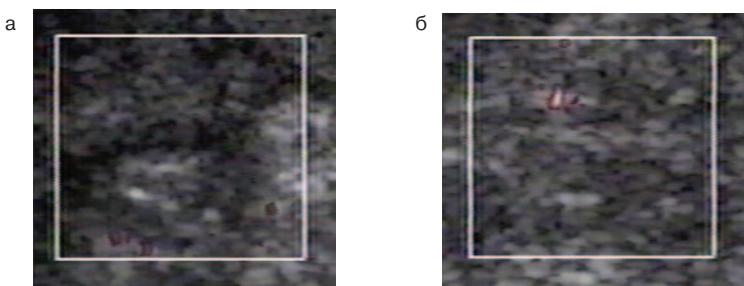


Рис. 5. Усиленный сосудистый рисунок ПЖ. Ультразвуковой прибор SonoSite.



вания при их нарастающей инвазивности и стремлении к морфотопическому диагнозу. Функциональные тесты часто являются дополнительными, уточняющими характер поражения и позволяют прогнозировать течение заболеваний ПЖ [4].

Во многих клиниках нашей и других стран применяется ИОУЗИ в абдоминальной хирургии. Одна из наиболее часто используемых областей применения ИОУЗИ – хирургия печени. В настоящее время считается, что и любые операции на ПЖ необходимо проводить с использо-

ванием интраоперационной ультразвуковой ревизии. Это обеспечивает быстрое и точное обнаружение патологического очага и оценку его расположения относительно магистральных сосудов и главного панкреатического протока [2, 5–6]. Применение ИОУЗИ позволяет решить основные проблемы по установлению точной локализации патологического очага и особенностей его топографо-анатомического расположения. Выполнение ИОУЗИ на различных этапах операции во многих случаях определяет ее объ-

ем, уменьшает время и травматичность вмешательств. В целом методика проведения ИОУЗИ является вполне доступной для освоения, а время, затраченное на проведение исследования, несравнимо с той пользой, которую оно приносит. Это в большинстве случаев оказывает значительное влияние на выбор оптимальной тактики операции [2, 5]. ИОУЗИ ПЖ выполняется преимущественно при опухолевых поражениях и осложнениях хронического панкреатита [1, 2, 6, 7]. В отечественных и зарубежных научных литера-

Таблица 2. Данные ИОУЗИ при панкреонекрозе

Показатель	ИОУЗИ (n=23)	Процент отклонения от нормы
Площадь общая ПЖ, см ²	80,3±27	365
Площадь поражения ПЖ, см ²	38,9±26	-
Процент поражения ПЖ	48,3±20	-
Количество сосудов в 1 см ² паренхимы головки ПЖ	2,4±1,8	32
Количество сосудов в 1 см ² паренхимы тела ПЖ	1,6±0,9	39
Количество сосудов в 1 см ² паренхимы хвоста ПЖ	1,4±0,7	37

турных источниках мы не нашли данных об использовании ИОУЗИ при панкреонекрозе, поэтому посчитали, что наше исследование будет полезным и интересным хирургам и специалистам ультразвуковой диагностики (УЗД).

Цель исследования – определить состояние и жизнеспособность ПЖ при панкреонекрозе по данным ИОУЗИ с цветовым допплеровским картированием (ЦДК).

Материал и методы

Мы располагаем опытом применения ИОУЗИ с ЦДК у больных с различной патологией, в том числе с панкреонекрозом. Нами предложен **способ определения состояния и жизнеспособности ПЖ при панкреонекрозе** [7]. Исследования проводились на ультразвуковых сканерах Aloka SSD-2000, Philips EnVisor и SonoSite 180 Plus стерильными интраоперационными мультичастотными датчиками 3,5–12 МГц. Используемые датчики помещали в стерильную хирургическую перчатку, кабель обматывали стерильной пеленкой. После вскрытия сальниковой сумки и высвобождения передней поверхности ПЖ датчик устанавливали на поверхность ПЖ, перемещая в двух взаимно перпендикулярных плоскостях. Хирург перемещал датчик по ПЖ, специалист УЗД интерпретировал и регистрировал изображение, изменяя настройки прибора (рис. 1).

Вначале проводили обзорное ИОУЗИ ПЖ с автоматическим определением ее площади ручной трассировкой контуров, а также состояние парапанкреатической клетчатки и магистральных сосудов. Оценивали ПЖ в целом, ее контуры, эхоструктуру и эхогенность, площадь. При исследовании обращалось внимание на наличие или отсутствие очагов деструкции в виде ан- и гипоэхогенных образований различной формы, однородность и эхогенность ПЖ. Ультразвуковые сканы фиксировались в архивную память прибора, при наличии очагов определялись их линейные размеры и площади. Суммировав площади всех очагов деструкции, условно получали площадь поражения органа. Затем включали режим ЦДК (при необходимости режим

энергетической допплерографии), устанавливали квадрат со стороной в 1 см и, постепенно перемещая его по всем отделам ПЖ, подсчитывали количество цветовых структур (сосудов) на единицу площади – в 1 см². В режиме импульсной допплерографии дифференцировали вены и артерии ПЖ. Это позволило оценить кровоснабжение «сохранной» части ПЖ и определить ее жизнеспособность. Получаемые данные регистрировались и обсуждались с оперирующими хирургами, в результате чего принималось решение о необходимости дальнейших манипуляций.

Для определения состояния нормальной ПЖ мы провели ИОУЗИ с ЦДК 12 больным в возрасте от 24 до 76 лет (55±17,2), из которых были 5 мужчин и 7 женщин. В нашу клинику эти пациенты поступили в плановом порядке с различной абдоминальной патологией для оперативного лечения. ПЖ у всех больных была интактна. В результате проведенных ИОУЗИ нами определена общая площадь ПЖ в норме – 22±1,8 см², а также нормальное количество сосудов в 1 см² паренхимы ПЖ: в головке – 3–4 (3,5±0,5), в теле – 2–3 (2,5±0,5), хвосте – 2–3 (2,2±0,4).

У 16 больных панкреонекрозом мы провели 23 ИОУЗИ. Возраст больных варьировал от 21 до 68 лет (средний – 41,8±14,6 года), из них 12 мужчин и 4 женщины. У 6 (37,5%) больных наступил летальный исход, у 10 (62,5%) больных – выздоровление. Данные ИОУЗИ сопоставлялись с результатами интраоперационного визуального и пальпаторного осмотров ПЖ хирургом, цитологическими, гистологическими исследованиями, результатами компьютерной томографии у всех 16 больных, а также данными патологоанатомического вскрытия с морфогистологическим исследованием у 6 больных.

Для оценки результатов нами предложена классификация сосудистого рисунка ПЖ по данным ИОУЗИ с ЦДК (табл. 1).

«Нормальный сосудистый рисунок» предполагает регистрацию цветных срезов артерий и вен протяженностью 2–8 мм – 3–4 в 1 см² паренхимы головки и 2–3 в 1 см²

паренхимы тела и хвоста ПЖ. Сосудистый рисунок имеет равномерный характер «прокрашивания» всей ПЖ (рис. 2).

Под термином **«сниженный сосудистый рисунок»** мы понимали уменьшение количества регистрируемых цветных сигналов менее 3 в области головки и менее 2 в области тела и хвоста ПЖ в 1 см² паренхимы (рис. 3).

«Отсутствие сосудистого рисунка» не подразумевало визуализацию сосудов (рис. 4).

При регистрации **«усиленного сосудистого рисунка»** мы насчитывали более 4 сосудистых срезов в 1 см² паренхимы головки и более 3 в 1 см² паренхимы тела и хвоста ПЖ (рис. 5).

Результаты и обсуждение

По результатам ИОУЗИ мы оценивали состояние ПЖ на момент осмотра в соответствии с морфологической классификацией панкреонекроза как мелкоочаговый, среднеочаговый, крупноочаговый и субтотально-тотальный панкреонекроз [8]. На основании внутриорганного кровоснабжения определяли жизнеспособность сохранной части ПЖ. На контрольных ИОУЗИ при релапаротомиях наблюдали изменения в ПЖ и нарушения кровоснабжения в динамике, что позволило хирургам принимать взвешенные тактические решения.

Оперативные вмешательства у больных панкреонекрозом выполнялись в сроки от исхода 2-й недели от начала заболевания и до 1,5 мес (26±14 дней). По данным ИОУЗИ общая площадь ПЖ в норме составила 22±1,8 см², при панкреонекрозе – значительно увеличена – 80,3±27 (табл. 2).

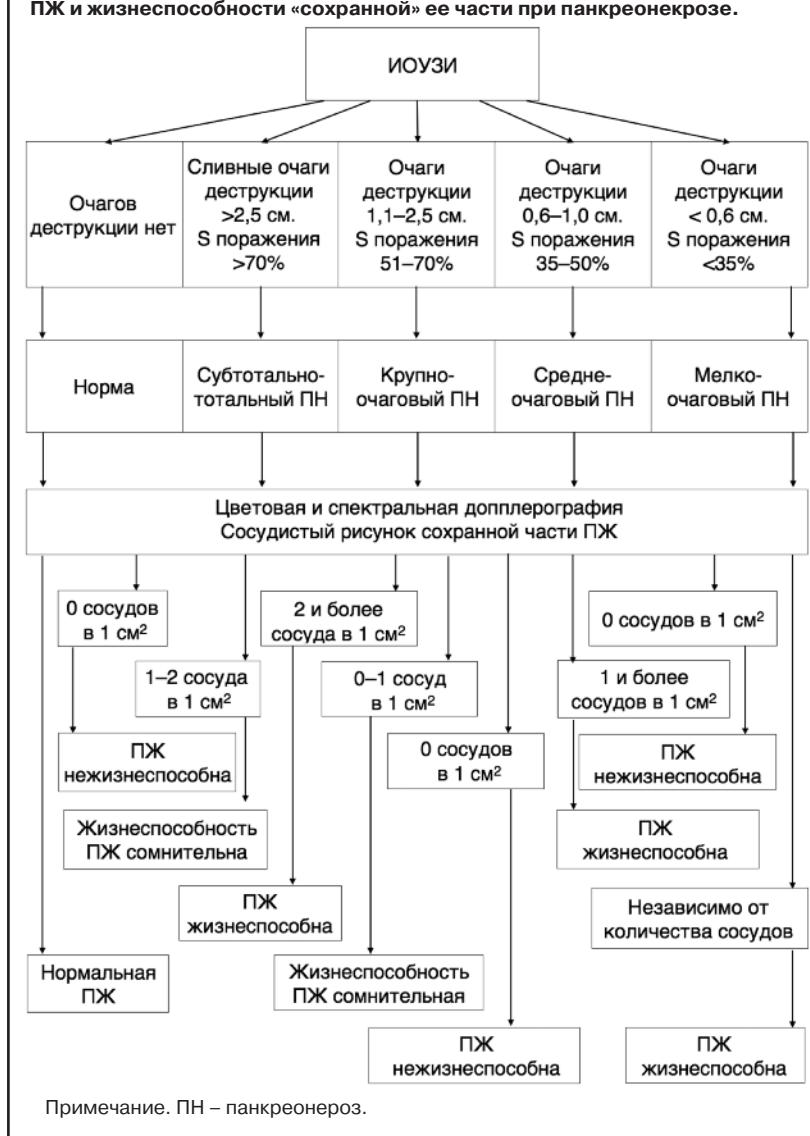
В результате проведенного исследования нами был составлен алгоритм интраоперационной ультразвуковой оценки состояния ПЖ и жизнеспособности «сохранной» ее части при панкреонекрозе (рис. 6).

Субтотально-тотальный панкреонекроз

(3 больных, 4 операции)

При площади поражения ПЖ более 70% и сливных очагах деструкции более 2,5 см, состояние ПЖ мы

Рис. 6. Алгоритм интраоперационной ультразвуковой оценки состояния ПЖ и жизнеспособности ее части при панкреонекрозе.



расценивали как субтотально-тотальный панкреонекроз. Чаще сосуды отсутствовали – ПЖ нежизнеспособна. Если в 1 см² мы насчитывали 1–2 сосуда, то жизнеспособность считали сомнительной. Если более 2 сосудов, то еще оставалась надежда на жизнеспособность части ПЖ.

Крупноочаговый

(5 больных, 7 операций)

При площади поражения ПЖ 51–70% и очагах деструкции 1,1–2,5 см состояние ПЖ мы расценивали как крупноочаговый панкреонекроз.

При крупноочаговом панкреонекрозе при отсутствии сосудов в со-

хранной части ПЖ последнюю считали нежизнеспособной, при 0–1 сосуде – сомнительной, при 2 и более сосудах – жизнеспособной (рис. 7)

Среднеочаговый (4 больных, 8 операций)

При площади поражения ПЖ 35–50% и очагах деструкции 0,6–1,0 см состояние ПЖ мы расценивали как среднеочаговый панкреонекроз.

При среднеочаговом панкреонекрозе – если в 1 см² паренхимы сохранной части ПЖ количество сосудов 1 и более, то ПЖ считается жизнеспособной (рис. 8).

Мелкоочаговый (4 больных, 4 операции)

При площади поражения ПЖ менее 35% и очагах деструкции менее 0,6 см состояние ПЖ мы расценивали как мелкоочаговый панкреонекроз.

При мелкоочаговом панкреонекрозе независимо от количества сосудов в 1 см² паренхимы сохранной части ПЖ последняя считается жизнеспособной (в данном случае сосуды будут присутствовать всегда); рис. 9.

В одном случае данные ИОУЗИ позволили отказаться от, казалось бы, обоснованной каудальной резекции ПЖ, определить очаги деструкции в области головки и прогнозировать формирование свища головки ПЖ. В другом случае, несмотря на оценку состояния ПЖ как среднеочаговый панкреонекроз, в динамике (при повторных релапаротомиях) зафиксировано снижение, а затем и отсутствие кровотока в области хвоста, что послужило одним из оснований для выполнения резекции ПЖ (рис. 10).

Ультразвуковой метод исследования является одним из ведущих в диагностике и лечении ОП и его осложнений, незаменимым при динамическом наблюдении за эффективностью хирургических вмешательств.

Рис. 7. ИОУЗИ. Крупноочаговый панкреонекроз. Ультразвуковой прибор SonoSite.



Рис. 8. ИОУЗИ. Среднеочаговый панкреонекроз. Отсутствие кровотока в сохранной части поджелудочной железы. Ультразвуковой прибор SonoSite.

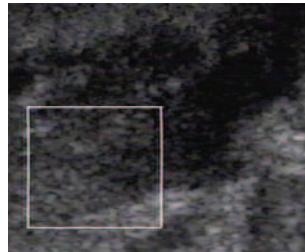
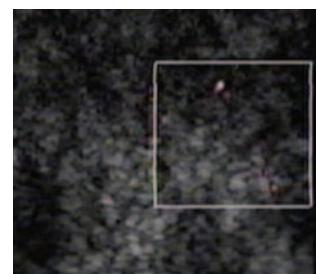


Рис. 9. ИОУЗИ. Мелкоочаговый панкреонекроз. Ультразвуковой прибор SonoSite.



Выводы

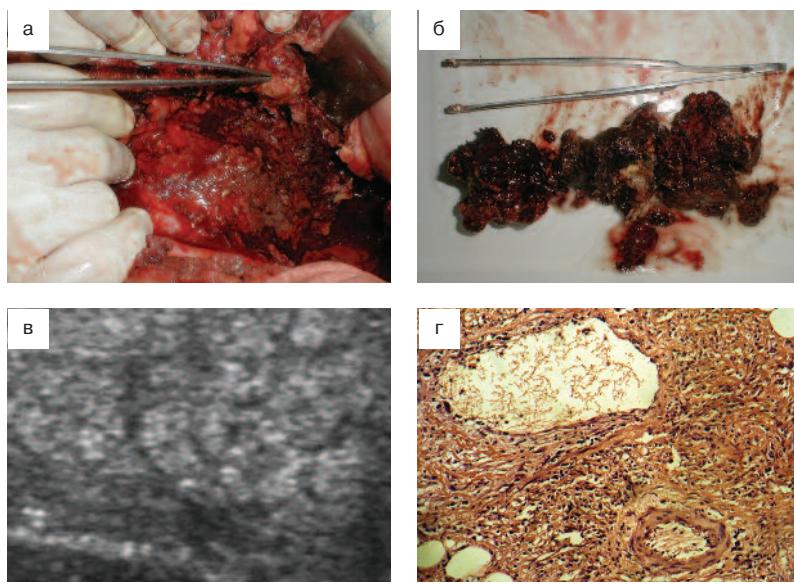
1. Оценка состояния ПЖ при панкреонекрозе должна складываться на основании хирургического визуального и ИОУЗИ.
2. Масштаб поражения ПЖ определяется ИОУЗИ.
3. Жизнеспособность ПЖ может быть определена методом цветовой, спектральной и энергетической допплерографии.
4. Регистрация только артериального кровотока в паренхиме ПЖ при ИОУЗИ является признаком венозного тромбоза.
5. При релапаротомиях для определения развития панкреонекроза в динамике интраоперационная ультразвуковая поддержка обязательна.

Таким образом, внедрение в практику метода ИОУЗИ с ЦДК при панкреонекрозе позволяет всесторонне оценить состояние и масштаб поражения ПЖ, определить ее жизнеспособность на момент оперативного вмешательства, выбрать адекватную хирургическую тактику, прогнозировать течение заболевания. Данные ИОУЗИ позволили изменить хирургическую тактику во время операций в 26% случаев, прогнозировать развитие осложнений основного заболевания.

Литература

1. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. М.: Мед. информ. агентство, 2008.
2. Дадвани С.А., Лотов А.Н., Мусаев Г.Х., Кулезнева Ю.В. Интраоперационная ультразвуковая допплерография в абдоминальной хирургии. М., 2005; www.mksru/library/conf/angiodyn/2000/gastro/dadu.html.
3. Заривчакий М.Ф., Блинов С.А. Острый панкреатит. Пермь, 2002.
4. Федоров В.Д., Буриев И.М., Икрамов Р.З. Хирургическая панкреатология. М: Медицина, 1999.
5. Кулезнева Ю.В. Интраоперационная ультразвуковая ревизия органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки. Тез. докл. 4-го съезда Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2003.
6. Шкроф О.С., Лотов А.Н., Кулезнева Ю.В., Мусаев Г.Х. Интраоперационное ультразвуковое исследование в абдоминальной хирургии. Тез. докл. 3 съезда Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 25–28 сентября 1999.
7. Новиков С.В., Катрич А.Н., Оноприев В.И. Интраоперационная сонография поджелудочной железы. Тез. докл. 1 съезда
- врачей ультразвуковой диагностики Южного федерального округа. Эхография. 2003; 4 (2).
8. Вишетко Р.В., Толстой А.В., Курьгин А.А., Стойко Ю.М. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. СПб: Питер, 2000.
9. Костюченко А.П., Филин В.И. Неотложная панкреатология. СПб: Деан, 2000; с.480.
10. Молчанова О.В., Зайчук И.П. Способ интраоперационной ультразвуковой оценки состояния и жизнеспособности поджелудочной железы при панкреонекрозе. Патент №2257851. МПК 7 A61B8/00. 28.07.2003. Заявка: 2003123746/14, 28.07.2003. Опубл. 10.08.2005. Бюл. 22.

Рис. 10. Резекция хвоста ПЖ: а) место резекции ПЖ – жизнеспособная ткань культуры; б) резецированная ткань ПЖ – некроз, секвестрация; в) ИОУЗИ. Отсутствие кровотока в области хвоста ПЖ; г) ткань хвоста ПЖ. Артерия и вена с микротромбами в просвете, фибриновыми сгустками. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 100.



Факторы риска развития репаративных осложнений у больных с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом

С.Н.Леонова, А.В.Рехов, А.Л.Камека

ФГБУ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН

Резюме. Работа основана на анализе результатов ретроспективного исследования, проведенного в клинике НЦРВХ СО РАМН у 93 пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом. На основании оценки исходных биохимических, иммунологических показателей, исследований регионарного кровотока, минеральной плотности костной ткани, микрофлоры раневого отделяемого у больных с хроническим травматическим остеомиелитом были установлены факторы риска развития репаративных осложнений. Знание и выявление двух и более факторов риска позволяет в ранние сроки прогнозировать развитие замедленного сращения перелома, формирования ложного сустава, образования слабого дистракционного регенерата и своевременно изменять лечебную тактику.

Ключевые слова: хронический травматический остеомиелит, факторы риска, репаративные осложнения.

Factors of risk of appearance of reparative complications in patients with fractures of shin bones complicated with chronic traumatic osteomyelitis

S.N.Leonova, A.V.Rekhov, A.L.Kameka

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS

Summary. The work is based on the analysis of the results of retrospective research performed in clinic of SCRRS SB RAMS in 93 patients with fractures of shin bones complicated with chronic traumatic osteomyelitis. On the basis of the estimation of initial biochemical, immunological indices, researches of regional blood flow, mineral density of bone tissue, wound microflora in patients with chronic traumatic osteomyelitis we determined the factors of risk of appearance of reparative complications. Knowing and revealing of two and more risk factors allow to prognose development of delayed union of fracture, forming of false joint, appearance of a weak distraction reclaim at the early stages and to change treatment tactics promptly.

Key words: chronic traumatic osteomyelitis, risk factors, reparative complications.

Сведения об авторах

Леонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-клинического отдела травматологии ФГБУ НЦРВХ СО РАМН. E-mail: scrrs.irk@gmail.com

Рехов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-клинического отдела травматологии ФГБУ НЦРВХ СО РАМН

Камека Алексей Леонидович – мл. науч. сотр. научно-клинического отдела травматологии ФГБУ НЦРВХ СО РАМН

Введение

Несмотря на применение существующих методов чрескостного остеосинтеза, санационных операций, различных способов замещения мягкотканых и костных дефектов, остается высоким процент неудовлетворительных результатов лечения переломов костей голени, осложненных хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО). Во многом это связано с возникновением различных видов нарушения репаративной регенерации, клиническим проявлением которых являются замедленно срастающиеся переломы, ложные суставы, слабые дистракционные регенераты и др.

Проведенный нами анализ результатов лечения больных с ХТО методом чрескостного остеосинтеза показал, что первые рентгенологические признаки нарушения регенерации костной ткани можно обнаружить только через 2–3 мес после операции. Необходимость

раннего выявления репаративных осложнений при ХТО обусловило проведение данного исследования.

Цель исследования: установить факторы риска замедленного сращения перелома, формирования ложного сустава и слабого дистракционного регенерата у больных с переломами костей голени, осложненными ХТО.

Материалы и методы

Работа основана на анализе результатов ретроспективного исследования, проведенного в клинике ФГБУ НЦРВХ СО РАМН у 93 пациентов с переломами костей голени, осложненными ХТО, которое позволило нам выявить факторы риска развития отдельных видов нарушения репаративной регенерации костной ткани. Средний возраст пациентов составил 38–39 лет. Локализацией перелома и гнойного процесса была средняя и нижняя треть голени.

Для выявления факторов риска была проведена оценка клинико-рентгенологической картины, исходных биохимических, иммунологических показателей; исследований регионарного кровотока, минеральной плотности костной ткани (МПКТ), микрофлоры раневого отделяемого.

В сыворотке крови исследовали уровень кальция, фосфора, хлоридов, железа, магния, кислой фосфатазы реагентами фирмы Human (Германия), меди и цинка – реагентами Sentinel (США), щелочной фосфатазы коммерческими тест-системами фирмы Cormay (Польша), а также трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), тиреотропного гормона (ТТГ) методом твердофазного иммуноферментного анализа тест-наборами Алькор Био (Санкт-Петербург). Исследования выполнялись на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Humalyzer 2000 (Германия) и иммуноферментном анализаторе ELX800 фирмы Bio Tek (США).

Иммунологические исследования проводились в соответствии с общепринятыми рекомендациями [1, 2]. Оценку экспрессии поверхностных антигенов иммунокомпетентными клетками осуществляли методом проточной цитофлуориметрии на сортере «Coulter Epics Elite ESP» моноклональными антителами фирмы Beckman-Coulter. Общее количество Т-клеток оценивали с помощью маркеров CD2, CD3. В части исследований популяции и субпопуляции иммунокомпетентных клеток подсчитывали по методу дифференциального розеткообразования с эритроцитами барана (ЭБ). Нагрузочный тест с теофилином использовали для получения информации о состоянии мембранных Т-лимфоцитов, связанной с колебаниями уровня внутриклеточного циклического аденоизинмонофосфа при воспалительных заболеваниях [3, 4]. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) A, M, G определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с моноспецифическими сыворотками НПО «Микроген» МЗ РФ (Москва) и с помощью твердофазного иммуноферментного анализа тест-системами ЗАО «Вектор-Бест». Фагоцитарная активностьнейтрофилов оценивалась по их способности захватывать частицы латекса, функциональная активность – в спонтанном и стимулированном варианте теста с нитросиним тетразолием (НСТ).

МПКТ исследовали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре PIXI (LUNAR, США). У каждого обследуемого проводили измерение МПКТ пятничной кости (правой и левой) и дистального отдела лучевой кости (правой и левой). МПКТ оценивали по абсолютным величинам ($\text{г}/\text{см}^2$), при этом рассчитывался индекс МПКТ (ИМПКТ) на трех интактных конечностях, равный среднему значению суммы полученных величин, и показатель МПКТ на больной конечности. По изменению индекса МПКТ судили о системных изменениях, по показателю МПКТ на больной конечности — о локальных процессах в поврежденном сегменте. При величинах ИМПКТ меньше $0,417 \text{ г}/\text{см}^2$ диагностировали системный остеопороз, от $0,417 \text{ г}/\text{см}^2$ до $0,523 \text{ г}/\text{см}^2$ — системную остеопению, значения системного индекса более $0,523 \text{ г}/\text{см}^2$ показывали отсутствие системного изменения МПКТ. Изменения МПКТ в пораженной конечности оценивали как регионарные [5].

Микрофлору раневого отделяемого определяли бактериологическим методом, проводили идентифика-



цию микроорганизмов и определяли чувствительность к антибиотикам.

Периферическое кровообращение исследовали методом реографии и ультразвукового дуплексного сканирования с применением сканеров «Eu Visor C HD» фирмы Philips.

Радионуклидным методом изучали кровообращение и исследовали костную ткань в сегментах поврежденной и неповрежденной конечностей. Для исследования костной ткани и оценки репаративного процесса выполнялась полифазная сцинтиграфия с остеотропным радиофармпрепаратором (РФП) Технефор, ^{99m}Tc и сравнение уровня накопления РФП в исследуемой большеберцовой кости с контрольной величиной. Подсчет данных производили на гамма-камере Диасам (Siemens) с использованием нового количественного показателя локальной костной фракции аккумуляции РФП. Аналогично исследовали периферическое кровообращение радионуклидным методом с РФП Пентатех, ^{99m}Tc .

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета анализа Excel и программы «Statistica-6 for Windows». Достоверность различий оценивали по критерию t, непараметрическому критерию Стьюдента и коэффициенту ранговой корреляции Spearman (R).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное ретроспективное исследование позволило определить основные виды нарушения регенерации при лечении переломов костей голени, осложненных ХТО, методом чрескостного остеосинтеза (см. рисунок).

Тактика лечения данных пациентов была традиционной и зависела

от формы ХТО. При локальной форме ХТО традиционное лечение включало некреквестрэктомию, моделирующую резекцию кости и монолокальный чрескостный остеосинтез, в результате чего укорочение оперированной конечности не превышало 3 см. У больных с распространенной формой ХТО производили некреквестрэктомию, сегментарную резекцию кости (в результате величина дефекта в среднем составляла 7 см) и билокальный чрескостный остеосинтез. При анализе полученных результатов было выявлено, что среди 69 пациентов с локальной формой остеомиелита у 15 было достигнуто сращение в срок до 6 мес после операции чрескостного остеосинтеза, замедление сращения на срок более 6 мес (средний срок 11–13 мес) произошло у 31 пациента, у 23 сформировались ложные суставы. У 24 пациентов с распространенной формой ХТО в результате замещения дефектов большеберцовой кости методом билокального остеосинтеза у 10 сформировались плотные дистракционные регенераты, и срок лечения аппаратом внешней фиксации составил от 8 до 9 мес, у 14 – наблюдалось образование слабого дистракционного регенерата и длительные сроки аппаратного лечения (12 и более месяцев). Проведенный анализ показал, что из 93 пациентов у 25 (27%) наблюдалось благоприятное течение reparативной регенерации после чрескостного остеосинтеза, у 68 (73%) отмечалось нарушение процесса reparативной регенерации костной ткани и более длительные сроки лечения после операции чрескостного остеосинтеза (табл. 1).

При исследовании макро- и микроэлементов сыворотки крови у всех больных с переломами костей

Таблица 1. Распределение обследуемых больных с переломами костей голени, осложненными локальной и распространенной формой ХТО, в зависимости от течения репаративной регенерации после чрескостного остеосинтеза (n=93)

	Больные с локальной формой остеомиелита (n=69)	Больные с распространенной формой остеомиелита (n=24)
Благоприятное течение репаративной регенерации (n=25)	Сращение перелома в срок до 6 мес после чрескостного остеосинтеза – 15	Формирование плотных дистракционных регенераторов – 10
Нарушение процесса репаративной регенерации (n=68)	Замедленное сращение перелома в срок более 6 мес после чрескостного остеосинтеза – 31 Формирование ложных суставов – 23	Образование слабых дистракционных регенераторов – 14

Таблица 2. Исходное содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови больных с переломами костей голени, осложненными локальной и распространенной формой ХТО (M±m)

	Контроль	Больные с локальной формой ХТО (n=69) после чрескостного остеосинтеза			Больные с распространенной формой ХТО (n=24)	
	Группа здоровых лиц (n=33)	Срок сращения перелома до 6 мес (n=15)	Замедленный срок сращения перелома (n=31)	Формирующийся ложный сустав (n=23)	Обычный срок замещения дефекта (n=10)	Длительный срок замещения дефекта (n=14)
Mg, ммоль/л	0,886±0,02	0,951±0,02*	0,993±0,02*	0,897±0,033	0,905±0,015	0,869±0,016
P, ммоль/л	1,195±0,04	1,3±0,08	1,26±0,06	1,332±0,072*	1,456±0,04*	1,469±0,037*
Ca, ммоль/л	2,426±0,04	2,17±0,05*	2,20±0,05*	2,195±0,08*	2,188±0,05*	2,194±0,04*
Cl, ммоль/л	101,9±0,7	99,8±2,0	104,8±2,1	101±2,1	95,04±1,35*	97,94±0,8*
Cu, мкмоль/л	15,06±0,3	18,1±0,3*	18,69±1,4*	18,05±1,6*	22,24±0,82*	20,46±0,54*
Fe, мкмоль/л	18,87±0,7	13,9±0,6*	14,3±0,9*	15,47±1,06*	14,39±0,78*	12,26±0,92*
Zn, мкмоль/л	15,02±0,3	13,3±0,2*	13,8±0,5*	15,39±1,22	15,39±1,14	13,32±0,57

*Здесь и далее в табл. 3, 4: достоверность различий с группой здоровых лиц $p<0,05$.

Таблица 3. Исходный уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных с переломами костей голени, осложненными локальной и распространенной формой ХТО (M±m)

Гормон	Контроль	Больные с локальной формой ХТО после чрескостного остеосинтеза (n=69)			Больные с распространенной формой ХТО (n=24)	
	Группа здоровых лиц (n=33)	Срок сращения перелома до 6 мес (n=15)	Замедленный срок сращения перелома (n=31)	Формирующийся ложный сустав (n=23)	Обычный срок замещения дефекта (n=10)	Длительный срок замещения дефекта (n=14)
T ₃ , нмоль/л	1,67±0,02	0,92±0,12*	0,81±0,22*	1,762±0,09**, ***	1,833±0,07	1,752±0,05
T ₄ , нмоль/л	140±6,7	127±4,1*	120±3*	128,9±3,7*	121±2,9*	115,5±7,6*
TTG, мкМЕ/мл	1,02±0,05	1,1±0,05	1,25±0,5	1,471±0,13*, **	1,207±0,125	1,42±0,156*
ТИ, усл. ед.	139±8,4	116,37±4,1*	96,81±3,2*, **	89,38±3,2*, **	102,08±8,1*	82,975±5,06*, ****

Здесь и далее в табл. 4: **достоверность различий с группой со сроком сращения перелома до 6 мес; ***достоверность различий с группой с замедленным сроком сращения перелома; ****достоверность различий в группах с распространенной формой ХТО.

голени, осложненными ХТО, было выявлено достоверное снижение содержания кальция, железа и повышение содержания меди по сравнению с контролем. В сыворотке крови больных с обычными и замедленными сроками сращения переломов отмечалось повышенное содержание магния и сниженное содержание цинка относительно контроля, что можно принять за нормальную реакцию организма для завершения регенерации и сращения перелома при гнойном процессе (табл. 2).

Характерным для больных с ложными суставами явилось повышение содержания неорганических фосфатов в сыворотке крови относительно контрольных значений. Увеличение содержания неорганических фосфатов может служить показателем нарушенного соотношения фосфора и кальция в кост-

ной ткани и являться фактором риска патологического завершения процесса регенерации, формирования ложного сустава. У больных с распространенной формой ХТО, кроме повышенного содержания фосфора в сыворотке крови, было отмечено достоверное снижение содержания хлоридов относительно контроля. Уменьшение уровня хлоридов при хроническом остеомиелите может быть связано с хронизацией и распространенностю гнойного процесса, а также снижением Са и другими изменениями.

Исследование гормонов щитовидной железы (ЩЖ), играющих важную роль в регенерации костной ткани, позволило определить достоверное снижение уровня T₃ в группах больных с разными сроками сращения переломов по сравнению с контролем. Низкий уровень T₃ создает благоприятные условия

для сращения перелома при ХТО. Общий для всех обследуемых больных явилось достоверное снижение функциональной активности ЩЖ (тиреоидный индекс – ТИ=T₃+T₄/TTG) и уровня T₄ относительно контрольных показателей. Среди больных с локальной формой ХТО уровень ТТГ гипофиза был достоверно повышен у больных с ложными суставами, при распространенной форме ХТО достоверное увеличение ТТГ наблюдалось в группе с длительными сроками замещения дефектов (табл. 3).

Очевидно, увеличение уровня ТТГ (повышение активности гипофиза) у больных с ХТО может являться компенсаторной реакцией организма на подавление функции ЩЖ для поддержания основных процессов по регуляции баланса гормонов.

При исследовании содержания фосфатаз, как маркеров метаболиз-

Таблица 4. Исходные иммунологические показатели крови у больных с переломами костей голени, осложненными локальной и распространенной формой ХТО (M±m)

Показатель	Контроль	Больные с локальной формой ХТО после чрескостного остеосинтеза (n=69)			Больные с распространенной формой ХТО (n=24)	
	Группа здоровых лиц (n=33)	Срок сращения перелома до 6 мес (n=15)	Замедленный срок сращения перелома (n=31)	Формирующийся ложный сустав (n=23)	Обычный срок замещения дефекта (n=10)	Длительный срок замещения дефекта (n=14)
CD2+CD19-, отн. %	58,9±2,94	55,76±3,09	44,93±6,91*	50,74±3,41*	53,26±3,29	43,3±3,5*
CD2+ CD19-, абс.×10 ⁹ /л	1,3±0,11	2,22±0,58*	1,43±0,28	1,22±0,12**	1,55±0,14	1,409±0,107
ИН	5,99±2,11	21,73±6,09*	21,66±6,87*	31,73±6,63*	35,3±11,25*	37,7±8,3*
IgG, г/л	13,3±1,57	10,24±0,78	11,26±1,22	14,75±1,3**	14,8±1,53	10,3±2,8
IgA, г/л	1,91±0,14	1,93±0,05	2,02±0,07	3,13±0,2*, **, ***	3,07±0,15*	2,657±0,15*
IgM, г/л	1,08±0,09	1,13±0,09	1,46±0,32	1,25±0,24	1,29±0,08	1,19±0,19
Аф, %	66,8±3,67	65,47±5,19	62,50±4,34	63,0±1,81	74,32±4,4	66,33±2,02
НСТсп, %	26,4±3,5	35,47±4,37*	37,57±4,86*	41,67±3,39*	37,69±3,57*	52,41±4,11*, ****
НСТинд, %	49,9±4,07	54,18±4,53	48,71±5,66	52,81±6,94	52,8±7,95	53,1±9,4
ГГА к ЭБ (титр)	36,6±15,3	41,25±15,62	70,29±21,84	46,53±4,54	42,15±13,4	44,51±8,16

Таблица 5. Исходные показатели РИ на больной конечности (Ом) у больных с переломами костей голени, осложненными локальной и распространенной формой ХТО (M±m)

Группы больных		Больная конечность
Больные с локальной формой ХТО	Срок сращения перелома до 6 мес после чрескостного остеосинтеза (n=15)	0,054±0,006
	Замедленный срок сращения перелома после чрескостного остеосинтеза (n=31)	0,016±0,001*
	Формирующийся ложный сустав после чрескостного остеосинтеза (n=23)	0,042±0,01**
Больные с распространенной формой ХТО	Обычный срок замещения дефекта (n=10)	0,024±0,008*
	Длительный срок замещения дефекта (n=14)	0,013±0,005*

*Достоверность различий с группой со сроком сращения перелома до 6 мес; **достоверность различий с группой с замедленным сроком сращения перелома p<0,05.

ма костной ткани, в группе больных с ложными суставами отмечалось наибольшее повышение активности ЩФ – на 41,1±10,26% относительно контроля. В группе с замедленным сращением перелома активность кислой фосфатазы была выше на 46,08±11,75% относительно контрольных значений, что свидетельствовало об усиленных процессах резорбции кости.

Известно, что различные факторы иммунитета участвуют в регуляции процессов воспаления и регенерации [6, 7]. В результате иммунологического исследования было выявлено повышение спонтанной окислительной активности нейтрофилов (НСТсп) и увеличение индекса нагрузки (ИН), характеризующего соотношение функционально разных субпопуляций Т-клеток, у всех обследуемых больных. У больных с длительными сроками замещения дефектов был выявлен самый высокий показатель спонтанной окислительной активности нейтрофилов (НСТсп повышен на 49,6±13,37%), достоверно превосходящий НСТсп в группе с обычными сроками замещения дефектов (повышен на 29,96±14,49%). Значительное повышение НСТсп может быть причиной нарушения регенерации и образования слабого дистракционного регенерата. Во всех группах с нарушением процесса регенерации было выявлено досто-

верное снижение относительного числа Т-клеток по сравнению с контролем (табл. 4). Количественная характеристика Т-лимфоцитов является достаточно информативным интегральным показателем суммы воздействий цитокинов на центральные и периферические органы иммунной системы. В группе больных с обычными сроками сращения переломов выявлено достоверное увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов по сравнению с группой здоровых лиц, что является благоприятным фактором для сращения перелома при ХТО. Среди больных с локальной формой ХТО достоверное повышение уровня IgA было выявлено у больных с ложными суставами. Кроме того, в группе больных с ложными суставами абсолютное число Т-лимфоцитов было достоверно снижено по сравнению с группой с обычными сроками сращения перелома. При распространенной форме ХТО уровень IgA был повышен относительно контроля у всех больных (см. табл. 4). Учитывая данный факт и снижение относительного числа Т-клеток по сравнению с контролем, только в группе с длительными сроками замещения дефектов был вычислен индекс отношения показателя IgA к абсолютному количеству Т-лимфоцитов. В результате было выявлено, что данный индекс, определенный

перед началом дистракции, был достоверно выше в группе с длительными сроками замещения дефектов – 2,55±0,16 (в группе с обычными сроками замещения дефектов – 1,41±0,15; p<0,001).

При оценке состояния периферического кровообращения у всех больных было определено снижение регионарного кровотока на поврежденной конечности относительно здоровой более чем на 50%. Также была установлена зависимость сроков сращения переломов голени от степени снижения регионарного кровотока в поврежденном сегменте конечности, которая заключалась в увеличении продолжительности сращения при снижении показателей периферического кровообращения. Снижение реографического индекса (РИ) на больной конечности до 0,016±0,001 Ом и 0,013±0,005 Ом является фактором риска замедленного сращения перелома и образования дистракционного регенерата соответственно (табл. 5).

При исследовании кровообращения в поврежденном и неповрежденном сегменте конечности с РФП Пентатех, ⁹⁹mTc было выявлено избыточное кровонаполнение во всем пораженном сегменте, что характеризовало нарушение периферического кровообращения по типу хронической венозной недостаточности (ХВН) и глубокие нару-

Таблица 6. Исходные показатели МПКТ на большой конечности (г/см²) у больных с переломами костей голени, осложненными локальной и распространенной формой ХТО (M±m)

Группы больных		Больная конечность						
Больные с локальной формой ХТО	Срок сращения перелома до 6 мес после чрескостного остеосинтеза (n=15)							0,382±0,01*
	Замедленный срок сращения перелома после чрескостного остеосинтеза (n=31)							0,223±0,01
	Формирующийся ложный сустав после чрескостного остеосинтеза (n=23)							0,333±0,03*
Больные с распространенной формой ХТО	Обычный срок замещения дефекта (n=10)							0,291±0,048
	Длительный срок замещения дефекта (n=14)							0,250±0,04

*Достоверность различий с группой с замедленным сроком сращения перелома $p<0,05$.

Таблица 7. Исходные показатели видового соотношения микрофлоры раневого отделяемого у больных с переломами костей голени, осложненными локальной и распространенной формой ХТО (%)

Группы больных		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>S. aureus + P. aeruginosa</i>	<i>Klebsiella + P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus + Proteus</i>	Другие ассоциации
Локальная форма ХТО	Срок сращения перелома до 6 мес после чрескостного остеосинтеза (n=15)	60	6,67	20	6,66	–	6,67	–	–	–
	Замедленный срок сращения перелома после чрескостного остеосинтеза (n=18)	27,8	16,7	–	–	–	22,2	–	–	33,3
	Формирующийся ложный сустав после чрескостного остеосинтеза (n=23)	73,9	4,35	4,35	–	–	4,35	–	–	13,05
Распространенная форма ХТО	Обычный срок замещения дефекта (n=10)	50	10	10	10	10	–	–	10	–
	Длительный срок замещения дефекта (n=14)	28,6	14,3	14,3	–	–	14,3	7,1	14,3	7,1

шения кровообращения в дистальных отделах поврежденной голени (очаги максимальной гиперфиксации РФП в нижней трети голени, обусловленные нарушением венозного оттока и воспалительным процессом). Ультразвуковое дуплексное сканирование у всех пациентов с переломами костей голени, осложненными ХТО, позволили обнаружить изменения венозного кровотока на поврежденной конечности, эквивалентные нарушениям при постстромбофлебитической болезни [8] и ХВН.

При исследовании МПКТ определено ее снижение на поврежденной конечности у 100% обследуемых пациентов, при этом регионарныйosteопороз встречался с одинаковой частотой во всех группах (от 78,3±8,6 до 87,5±6,75%). Анализ показателей минеральной плотности и сроков сращения переломов позволил установить, что при снижении МПКТ в поврежденной конечности удлиняются сроки сращения. Фактором риска замедленного сращения перелома является снижение МПКТ на поврежденной конечности до 0,223±0,01 г/см² (табл. 6). Системное снижение МПКТ достоверно чаще встречалось у больных с распространенной формой ХТО (в 83,3±7,61% случаев). Также было выявлено, что снижению МПКТ в пораженной конечности на 0,029±0,01 г/см² соответствует повышение локальной костной фракции аккумуляции РФП на 0,23±0,07%

($R=-0,9$; $p<0,005$). Это позволило установить зависимость накопления РФП от степени снижения МПКТ и выраженных остеопоротических нарушениях в дистальном отделе пораженной голени.

Бактериологическое исследование раневого отделяемого позволило определить, что преобладающей флорой патологических очагов у больных с переломами костей голени, осложненными ХТО, является золотистый стафилококк. Монокультуры микроорганизмов встречались чаще в группах больных с обычными сроками сращения переломов (93,3±6,46%) и ложными суставами (82,6±7,9%). При замедленном сращении переломов чаще встречались ассоциации микроорганизмов (55,5±11,7%); табл. 7.

Преобладание бактериальных ассоциаций связано со значительным нарушением кровообращения в пораженной конечности, что приводит к замедлению процесса регенерации при ХТО. Было установлено, что развитие микробной ассоциации с преобладанием стафилококков в раневом отделе встречается при снижении РИ на пораженной конечности ниже 0,02±0,0018 Ом. При распространенной форме ХТО в группе больных с длительными сроками замещения дефектов бактериальные ассоциации встречались чаще (42,8±13,2%), чем в группе с обычными сроками замещения дефектов.

На основании проведенных исследований у больных с ХТО были установлены факторы риска развития репаративных осложнений, что позволило в дальнейшем разработать способы прогнозирования замедленного сращения перелома, формирования ложного сустава, образования слабого дистракционного регенерата у больных с ХТО длинных костей, основанные на использовании двух и более факторов риска.

Заключение

При лечении больных с переломами костей голени, осложненными ХТО, методом чрескостного остеосинтеза большое значение имеет знание и выявление факторов риска, позволяющих в ранние сроки прогнозировать развитие репаративных осложнений и своевременно изменять лечебную тактику.

Риск замедленного сращения переломов у больных с локальной формой ХТО возникает при снижении РИ на большой конечности до 0,016±0,001 Ом, уменьшении МПКТ на поврежденной конечности до 0,223±0,01 г/см², повышении активности кислой фосфатазы на 46,08±11,75% и формировании бактериальных ассоциаций в раневом отделе.

Увеличение содержания неорганических фосфатов в сыворотке крови, уровня ТТГ, активности ЩФ на 41,1±10,26%, повышение уровня иммуноглобулина класса А до 3,13±0,2 г/л на фоне снижения ко-

личества Т-лимфоцитов являются факторами риска формирования ложного сустава у больных с локальной формой ХТО.

У больных с распространенной формой ХТО при увеличении уровня ТТГ, показателя НСТсп на $49,6 \pm 13,37\%$, повышении соотношения уровня IgA к абсолютному количеству Т-лимфоцитов перед началом дистракции до $2,55 \pm 0,16$, снижении РИ на большой конечности до $0,013 \pm 0,005$ Ом, системном снижении МПКТ и наличии бактериальных ассоциаций в раневом отделяемом можно определить риск образования слабого дистракционного регенерата.

Литература

1. Петров РВ, Хаитов РМ, Пинегин БВ и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях. Иммунология. 1992; 6: 51–62.
2. Чередеев АН, Горлица НК, Козлов ИГ. СД-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 1999; 6: 25–32.
3. Петров РВ, Хаитов РМ, Пинегин БВ. Иммунодиагностика иммунодефицитов. Иммунология. 1997; 4: 4–6.
4. Ярилин АА. Чувствительность Т-лимфоцитов человека к теофилину (биологическая и клиническая интерпретация). Клеточные факторы регуляции иммуногенеза. Новосибирск: Наука СО РАМН, 1985; с. 24–39.
5. Леонова СН, Золотарев АВ. Системные и регионарные изменения минеральной плотности костной ткани у больных хроническим гематогенным и тraumatическим остеомиелитом длинных костей. Бюл. ВСИЦ СО РАМН. 2003; 4: 52–4.
6. Агаджанян ВВ, Кожевников ВС. Иммунология и хирургия в лечении гнойных артритов. Новосибирск, 1996.
7. Fowler MJ, Neff MS, Borghaei RC, Peace EA. Induction of bone morphogenetic protein-2 by interleukin-1 in human fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun 1998; 248 (3): 450–3.
8. Яблоков ЕГ, Кириченко АИ, Богачев ВЮ. Хроническая венозная недостаточность. М.: Берег, 1999.

Эффекты комбинированного лечения аллогенными мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга и эритропоэтином в экспериментальной модели сепсиса

А.В.Аверьянов¹, А.Г.Коноплянников², Ф.Г.Забозлаев¹, А.В.Сорокина¹, Д.А.Акульшин¹, О.П.Кузовлев¹, Б.Р.Гельфанд³, Д.Н.Проценко³, А.Ф.Цыб²

¹ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва;

²ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, Обнинск;

³ГБОУ ВПО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме. В последние годы было доказано, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) способны уменьшить проявление системной воспалительной реакции и снизить летальность в экспериментальной модели сепсиса. Недавно стало известно, что на поверхности СК имеются рецепторы к эритропоэтину (ЭПО). Мы предположили, что введение ЭПО вместе со СК может усилить их эффект и улучшить результаты лечения сепсиса.

Цель исследования. Изучить морфологические и иммунные эффекты комбинации ЭПО и МСК в экспериментальной липополисахаридной (ЛПС) модели сепсиса у крыс.

Методы. 50 крыс были рандомизированы на 5 групп по 10 животных в каждой: 1-я группа – здоровый контроль, 2–5-й группы были внутривенно введены бактериальный ЛПС 20 мг/кг. Через 2 ч после ЛПС животные получили следующее лечение: 3-я группа – МСК (400 000 клеток), 4-я группа – ЭПО (8,5 мкг), 5-я группа – МСК и ЭПО в тех же самых дозах. Выживших животных забивали на 4-й день эксперимента. Проводилось морфологическое исследование легких, печени, почек, селезенки и тимуса. Также анализировался уровень лейкоцитов, интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли а (ФНО-а) в сыворотке крови.

Результаты. Летальность в группах ЛПС не отличалась. Наибольший уровень лейкоцитов наблюдался в группе, получившей комбинированное лечение ($8,5 \times 10^6$ /мл). Не было различий между группами в уровнях ФНО, ИЛ-2 и ИЛ-6, но в 3 и 5-й группах выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-1β. В 5-й группе наблюдалось достоверно меньшая лейкоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок в легких и зон тубулярной атрофии в почках. Самые значительные различия в группе ЛПС+ЭПО отмечены в лимфоидной ткани – гиперплазия белой пульпы селезенки и коркового вещества тимуса, тогда как в остальных группах наблюдалась разная степень атрофии соответствующих зон.

Выводы. Комбинированное введение ЭПО и МСК уменьшает острое повреждение легких и почек, приводит к гиперплазии лимфоидной ткани и усиливает иммунный ответ в большей степени, чем раздельное лечение в экспериментальной модели сепсиса у крыс.

Ключевые слова: сепсис, мезенхимальные стволовые клетки, эритропоэтин, эндотоксемия.

Effects of combined treatment with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells and erythropoietin in experimental sepsis model

A.V.Averyanov¹, A.G.Konoplyannikov², F.G.Zabozlaev¹, A.V.Sorokina¹, D.A.Akulshin¹, O.P.Kuzovlev¹, B.R.Gelfand³, D.N.Protsenko³, A.F.Tsyb²

¹Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow;

²Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Obninsk; ³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary. In the last years several studies have shown that mesenchymal stem cells (MSCs) are able to reduce the systemic inflammatory response and mortality in experimental models of sepsis. As recently found the surface of MSCs have receptors for erythropoietin (EPO), we hypothesized that the introduction of EPO together with MSCs may enhance their effect and improve the results of sepsis treatment.

Aim. To evaluate morphologic and immunologic effects of combined treatment with EPO and MSC in an experimental lipopolysaccharide (LPS) sepsis model in rats.

Methods. 50 Wistar rats were randomized into 5 groups: Group 1 – the healthy controls, Groups 2–5 were intraperitoneally introduced bacterial LPS 20 mg/kg. Two hours after LPS injection animals received the following intravenous treatments: Group 3–4×10⁵ allogeneic MSCs, Group 4 – 8,5 g of recombinant EPO-β, Group 5 – MSCs and EPO in the same doses. Surviving animals were euthanased on the 4th day. The morphological study of the liver, spleen, thymus, lungs, kidney tissues was performed. We analyzed the tissue changes, white blood cells count and serum level of interleukin (IL)-1β, IL-2, IL-6, tumor necrosis factor (TNF) α.

Results. Mortality in LPS groups did not differ. The highest white blood cells count was found in the group of combined treatment EPO+MSCs ($8,15 \times 10^6$ cells/ml) compared with controls ($2,15 \times 10^6$ cells/ml) and LPS controls ($6,52 \times 10^6$ cells/ml). There were no differences in levels of TNF-α, IL-2 and IL-6 between the groups, but serum IL-1β level in groups 2 and 4 was significantly higher than in treated with MSCs and MSCC+EPO animals. Histologically in the group 5 we observed significantly less leukocyte lung interalveolar septal infiltration and kidney tubular dystrophy. The most significant differences in group LPS+EPO were found in the lymphoid tissue – considerable hyperplasia of spleen white pulp and thymus cortex, whereas in the other groups different degrees of atrophy of the corresponding zones were noted.

Conclusions. Combined treatment with EPO and MSCs can reduce acute lung injury and kidney damage, cause hyperplasia of lymphoid tissue and enhance the immune response more than separate treatment in an experimental model of sepsis in rats.

Key words: sepsis, mesenchymal stem cells, erythropoietin, endotoxemia.

Сведения об авторах

Аверьянов Александр Вячеславович – д-р мед. наук, зам. ген. дир. по науч. работе и мед. технологиям ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России. E-mail: averyanovav@mail.ru

Коноплянников Анатолий Георгиевич – проф., д-р биол. наук, рук. отд-ния клеточной и экспериментальной лучевой терапии ФГБУ МРНЦ Минздрава РФ. E-mail: konopl@obninsk.ru

Забозлаев Федор Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России. E-mail: fzab@mail.ru

Сорокина Анастасия Викторовна – лаборант патологоанатомического отд-ния ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

Акульшин Дмитрий Александрович – зав. клинико-диагностической лаб. ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

Кузовлев Олег Петрович – д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

Протенко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ

Гельфанд Борис Романович – акад. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ

Цыб Анатолий Федорович – акад. РАМН, дир. ФГБУ МРНЦ Минздрава РФ

Сепсис является лидирующей причиной летальности, не связанной с сердечной патологией, в отделениях реанимации и интенсивной терапии во всем мире [1]. Несмотря на то, что благодаря внедрению современных клинических рекомендаций в развитых странах произошло снижение смертности при сепсисе с 37 до 30,8%, сами эксперты признают, что при нынешнем уровне развития медицины «потолок» выживаемости практически достигнут и дальнейшие ожидания связаны с появлением новых медицинских препаратов и технологий лечения тяжелого сепсиса и септического шока [2]. Одним из таких перспективных направлений может считаться трансплантация мезенхимальных (стROMальных) стволовых клеток (МСК). Стоит заметить, что приоритет в открытии МСК принадлежит совет-

скому ученому А.Я.Фридленштейну, чья статья «Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues» [3], датированная 1968 г, до настоящего времени является одной из наиболее цитируемых. Фридленштейн первым в мире установил, что в костном мозге наряду с гемопоэтическими клетками существует популяция СК, способных дифференцироваться в клетки мезенхимального ростка – фибробласты, остеоциты, хондроциты, адипоциты, что спустя несколько лет было подтверждено многими исследованиями, выполненными на Западе. Особенностью МСК является не только потенциальная возможность их трансформации в гетерогенные клетки разных органов, получившая название пластичности, но и способность самостоятельно или опосредованно индуцировать продук-

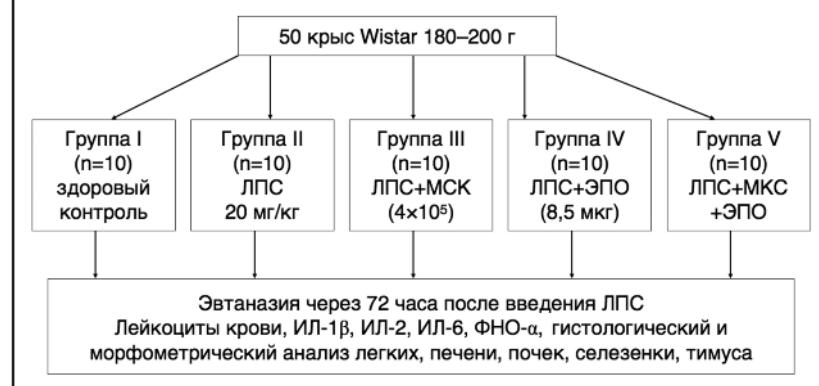
цию ряда активных медиаторов разнообразных процессов – воспаления, фиброза, регенерации – цитокинов, факторов роста и их ингибиторов, ферментов и др. (параракринная активность) [4]. Процессы ускоренного апоптоза, эндотелиальная травма, нарушения микроциркуляции, утнение иммуногенеза, повреждение миокарда – те патогенетические механизмы сепсиса, которые теоретически могут быть компенсированы параракринными и пластическими эффектами СК. В 2007 г. J.Xu и соавт. сообщили, что МСК, будучи введенными мышам вместе с бактериальным липополисахаридом (ЛПС), предотвращают не только острое повреждение легких, но и системный воспалительный ответ, достоверно снижая сывороточные уровни провоспалительных цитокинов (интерфероны γ, интерлейкины-1β – ИЛ-1β, ИЛ-6, макрофа-

гальные воспалительные протеины 1 α и ИЛ-8) [5]. Другое экспериментальное исследование, доказавшее эффективность МСК в модели сепсиса у мышей, вызванной перевязкой и пункцией толстой кишки, было выполнено S.Mei и соавт. в университете Оттавы [6]. В этой работе установлено не только снижение уровня маркеров системного воспаления под влиянием МСК, но и уменьшение бактериальной обсемененности селезенки и признаков полиорганной недостаточности. В еще одном исследовании на эндотоксемической модели сепсиса у крыс доказано снижение функциональной депрессии миокарда и давление тканевой экспрессии ИЛ-1 β и ИЛ-6 у животных, получивших лечение МСК [7]. В дальнейшем же авторы установили, что данные эффекты более выражены у МСК, донорами которых были самки [8].

Важным недавно установленным свойством МСК, объясняющим их эффективность при инфекционных процессах, является самостоятельная продукция антимикробного пептида – кателицидина hCAP-18/LL-37, подавляющего рост грам-отрицательных микроорганизмов. Поскольку при ингибиции данного протеина противоинфекционная активность МСК снижалась почти в 2 раза, авторы сделали вывод, что прямой антибактериальный эффект МСК при легочной инфекции сопоставим по значимости с традиционно упоминаемыми пластичностью и паракринной активностью [9].

Одним из ограничивающих факторов применения МСК при сепсисе и остром повреждении легких является высокая степень апоптоза трансплантируемых клеток. Она обусловлена, с одной стороны, апоптозстимулирующим эффектом провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли α (ФНО- α), а с другой – окислительным стрессом, также ускоряющим гибель МСК и прогениторных клеток (клеток-предшественников) [10, 11]. Одним из направлений современной регенеративной медицины является поиск путей выживаемости трансплантированных СК и усиления их эффектов. Поскольку недавно стало известно, что МСК содержат на своей поверхности рецепторы к эритропоэтину (ЭПО) [12], мы предположили, что комбинированное введение МСК и ЭПО может предотвратить апоптоз последних и увеличить клиническую эффективность клеточной трансплантации. С этой целью было проведено экспериментальное исследование, результаты которого представлены в данной статье.

Рис. 1. Дизайн исследования.



Материал и методы исследования

МСК

Культура МСК (пассаж 5) была выращена из костного мозга крыс линии Вистар, самок по модифицированной методике [13]. У крыс-доноров клетки костного мозга для посева в культуру получали из бедренной кости после введения им для эвтаназии раствора нембутала (70 мг/кг). Полученные в строго стерильных условиях примерно 10⁷ костномозговых клеток помещали в пробирки с гепарином (100 ЕД/мл пунктата). После отстаивания эритроцитов в течение 1–2 ч при комнатной температуре супернатант отсасывали пастеровской пипеткой, выделенные клетки отмывали в среде 199 (Sigma, USA), центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин, осадок ре悬浮ировали в ростовой среде. В качестве ростовой среды служила среда RPMI-1640 (Sigma, USA), содержащая пенициллин (100 ЕД/мл), амфотерицин (100 нг/мл), L-глютамин 2 mM, 20% эмбриональной телячьей сыворотки. Культивирование проводилось в пластиковых фляконах Карреля (Sigma, USA) с площадью дна 25 см², в которые вносили 5×10⁶–10⁷ клеток костного мозга в 8 мл ростовой среды. Фляконы продували газовой смесью, содержащей 5% углекислого газа и 95% воздуха, и помещали их в обычный терmostat 37°C. Продувание фляконов такой газовой смесью проводили каждый раз, когда меняли среду или пересевали клетки в новые культуральные фляконы. При достижении сливного (конфлюентного) монослоя клетки пересевали с использованием 0,25% раствора трипсина (Sigma, USA) в новые фляконы вначале с той же площадью дна (25 см²), а впоследствии при нарастании клеточной массы – в большие культуральные фляконы с площадью дна 175 см². Такой метод позволял к концу 5–6 недели добиться получения популяции МСК в количестве (1–2) 10⁸ клеток, достаточных для трансплантации в организм крыс-реципиентов.

При изучении методом проточной цитофлюорометрии специфических маркеров полученных культур МСК было показано, что они относятся к популяции CD10^{low}, CD34-, CD45-, CD90+, CD105+ клеток, что характерно для клеток происходящих из мультипотентных МСК взрослого организма. Это заключение было подтверждено способностью полученной культуры клеток при изменении условий культивирования и использования соответствующих индукторов к дифференцировке в четырех исследованных в нашей работе направлениях – в остеоциты, хондроциты, адипоциты и кардиомиоциты (в последнем случае при применении деметилирующего агента – 5-азацитидина).

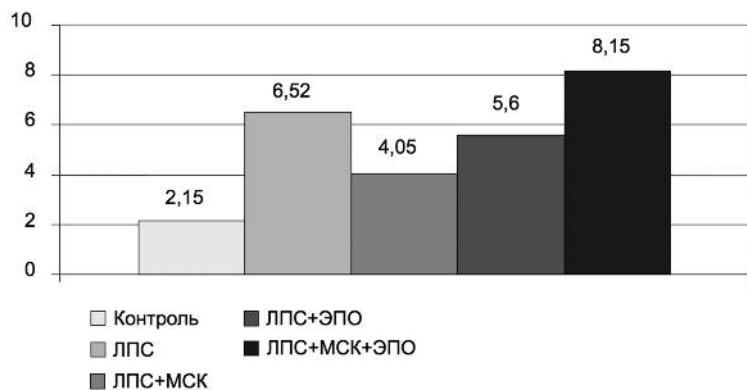
Дизайн исследования: 50 крыс самок линии Wistar в возрасте 3 мес, массой 180–200 г, были разделены на 5 групп по 10 животных в каждой (рис. 1).

1-я группа использовалась в качестве здорового контроля, а остальным интраперitoneально введен бактериальный ЛПС, выделенный из культуры *Escherichia coli* 0111: B4 (Sigma, USA) в дозе 20 мг/кг массы тела. Группа 2 оставлена в качестве контроля сепсиса. Спустя 2 ч после инъекции ЛПС животные получили следующее лечение: 3-я группа – внутривенная инфузия 4×10⁵ аллогенных МСК; 4-я группа – внутривенное введение 8,5 мкг рекомбинантного ЭПО- β ; 5-я группа – комбинацию МСК и ЭПО в эквивалентных дозах. Животных забивали через 72 ч путем внутрибрюшинного введения нембутала с забором крови на работающем сердце для гематологического и иммуноферментного анализа (ИФА). Для дальнейшего морфологического исследования были использованы легкие, печень, почки, селезенка и тимус. В легкие для фиксации ткани интраплахеально через катетер вводили 10% формалин под давлением 20 см водного столба до их полного расправления. После этого перевя-

Характеристики морфологических изменений в исследуемых группах					
Группы	1	2	3	4	5
Толщина межальвеолярных перегородок, $\mu\text{м}$	10,32 \pm 2,05	31,25 \pm 2,9	15,3 \pm 2,29*	18,6 \pm 1,1	10,82 \pm 1,08*
Дистрофия эпителия почечных канальцев (баллы)	0	2,54 \pm 0,31	2,22 \pm 0,29	1,90 \pm 0,12*	0,74 \pm 0,19**
Сосудистое полнокровие ткани почек (баллы)	0,21 \pm 0,07	0,72 \pm 0,09	0,43 \pm 0,03*	0,32 \pm 0,05*	0,24 \pm 0,04*
Дистрофия гепатоцитов (баллы)	0	2,43 \pm 0,43	1,22 \pm 0,45*	1,92 \pm 0,37	2,03 \pm 0,30
Объем Т-лимфоцитов коркового вещества тимуса, %	86,24 \pm 2,88	34,59 \pm 1,34	49,37 \pm 2,16	38,21 \pm 1,73	81,48 \pm 2,63**
Объем белой пульпы селезенки, %	23,95 \pm 2,8	11,15 \pm 3,8	19,9 \pm 2,92	22,8 \pm 0,98*	27,15 \pm 2,89**

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ в сравнении со 2-й группой.

Рис. 2. Уровень лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в исследуемых группах.



зывали трахею и извлекали комплекс легкие–сердце из плевральной полости. Почки, печень, селезенку, тимус выделяли из органо-комплекса и помещали вместе с легкими в 10% нейтральный формалин объемом, 5-кратно превышающим объем фиксируемых органов, на трое суток. Затем из каждого органа, кроме тимуса, вырезали кусочки толщиной 0,4 см. Вилочковую железу исследовали отдельно. Полученный материал обезвоживали в восходящих по концентрации спиртах, заливали в парафиновые блоки и приготавливали срезы толщиной 0,4–0,5 $\mu\text{м}$ по общепринятой методике. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван-Гизону. Проводился количественный, качественный и полуколичественный анализ результатов гистологического исследования полученных препаратов с использованием микроскопа Nicon Eclipse 50i, камеры DS-Fi1 и компьютерной программы «NIS-Elements BR». Качественно оценивались степени проявления интерстициального и внутриальвеолярного отека легких, а также состояние кортико-медиуллярного соотношения в ткани тимуса. Морфологические изменения печени и почек оценивали полуколичественным методом по шкале баллов: 0 – отсутствие изменений, 1 – незначительные изменения, 2 – умеренные, 3 – выраженные. При этом для анализа были выбраны следующие признаки: дистрофия гепатоцитов и эпителия проксимальных и

дистальных почечных канальцев; степень сосудистого полнокровия ткани почек. Количественно оценивались объем белой пульпы селезенки, Т-лимфоцитов коркового вещества тимуса и толщина межальвеолярных перегородок.

Уровень лейкоцитов в крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-8222J/K (Япония). В сыворотке крови проводили измерение концентрации следующих цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . Использованы ИФА-наборы с антителами крыс Quantikine Immunoassay и R&D Systems. ИФА выполнен на автоматическом плашечном ИФА-анализаторе BEP 2000 (Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows StatSoft Inc. Версия 6.0». Данные таблицы представлены как выборочное среднее \pm стандартное отклонение. Достоверность различий оцениваемых показателей между исследуемыми группами вычислялась методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Различия считались статистически достоверными при $p<0,05$.

Полученные результаты

Достоверной разницы в летальности между исследуемыми группами не установлено. Все животные умерли в течение первых суток эксперимента: во 2, 3, 5-й группах по 2 крысы; в 4-й группе погибло 3 животных. Причинами смерти были острый респираторный дистресс-

синдром (7 животных) и его комбинация с острым почечной недостаточностью (2 животных).

При оценке уровня лейкоцитов в крови достоверно большая, чем у других животных, лейкоцитарная реакция ($8,15 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась в 5-й группе, получившей комбинированное лечение МСК и ЭПО (рис. 2). В 3-й группе (трансплантация МСК) уровень лейкоцитов составил $4,05 \pm 2,35 \times 10^9/\text{л}$, а 4-й группе (введение ЭПО) – $5,6 \pm 2,7 \times 10^9/\text{л}$. В то же время во 2-й группе (контроль ЛПС) данный показатель находился на уровне $6,52 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$. Все группы, получившие ЛПС (2–5), достоверно отличались по числу лейкоцитов в крови от здоровых животных, у которых эта цифра составила $2,15 \pm 0,41 \times 10^9/\text{л}$.

При сравнении уровня исследуемых цитокинов мы не обнаружили достоверных различий между группами, за исключением ИЛ-1 β , который в сыворотке крыс, получивших ЭПО и МСК ($58 \pm 22 \text{ pg/ml}$), был ниже, чем в контроле ЛПС ($155 \pm 90 \text{ pg/ml}$), приближаясь к уровню у здоровых животных ($38 \pm 40 \text{ pg/ml}$).

Главные гистологические характеристики исследованных органов, поддающиеся количественному и полукачественному анализу, представлены в таблице.

При гистологическом анализе легких, почек и лимфоидных органов выявлены достоверные отличия по большинству оцениваемых показателей между группой здорового контроля и 2, 3 и 4-й группами. В то же время тканевые характеристики между 1 и 5-й группами значимо не отличались (см. таблицу). В 5-й группе (МСК+ЭПО) степень интерстициального отека легких была наименьшей (см. рис. 2), эпителий проксимальных и дистальных почечных канальцев с минимальными признаками дистрофии и некроза. У этих же животных особенно обращала на себя внимание выраженная гиперплазия белой пульпы селезенки и пролиферация Т-лимфоцитов кортикального слоя тимуса, в отличие от животных остальных групп, получивших ЛПС, у которых имела место редукция лимфоидного компонента (рис. 3). В группе ЭПО гистологиче-

Рис. 3. Репрезентативная микрофотография ткани легких в группах (гематоксилин-эозин, $\times 100$). I – нормальная ткань; II – контроль ЛПС – лейкоцитарная инфильтрация интерстиция и альвеолярных пространств, отек, утолщение межальвеолярных перегородок; III – умеренное снижение лейкоцитарной инфильтрации и отека после введения МСК; IV – незначительное уменьшение признаков острого повреждения легких в группе ЭПО; V – значительная редукция воспалительных изменений после введения МСК и ЭПО.

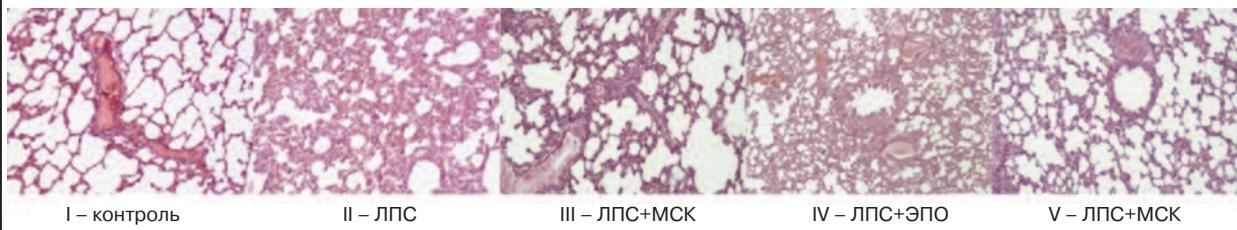
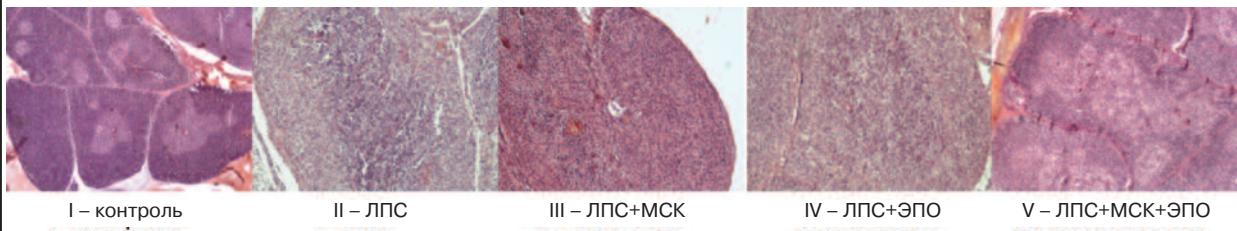


Рис. 4 Репрезентативная микрофотография ткани тимуса через 72 ч после введения ЛПС (гематоксилин-эозин, $\times 100$). Кортико-медуллярная инверсия ЛПС (II), ЛПС+МСК (III), ЛПС+ЭПО (IV). Пролиферация Т-лимфоцитов коркового вещества тимуса в группе комбинированного лечения МСК+ЭПО (V).



ские изменения практически не отличались от 2-й группы (контроля сепсиса), за исключением почек, в которых имело место умеренное, но достоверное снижение степени дистрофии эпителия почечных канальцев. У крыс, получивших лечение МСК, наблюдалась положительная тенденция в снижении сосудистого полнокровия легких и почек, но она уступала таковым изменениям в 5-й группе. Однако в данной группе наилучшие результаты по гистологической картине продемонстрированы в паренхиме печени, которая отличалась наименьшей степенью дистрофии гепатоцитов.

Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования в целом подтверждают гипотезу о положительном влиянии ЭПО на эффекты МСК в экспериментальной модели сепсиса. Тем не менее один из важнейших показателей успешного лечения – уровень летальности не отличался между опытными и контрольной группами несмотря на то, что у выживших животных имели место вполне достоверные различия в степени поражения органов-мишеней. По-видимому, данный факт связан с особенностями эндотоксемической модели сепсиса. У животных, получающих инъекцию ЛПС, пик воспалительного ответа с освобождением множества цитокинов приходится на первый час после инъекции [14]. Мы предполагаем, что введение МСК и ЭПО через 2 ч после ЛПС уже не смогло оказать позитивного эффекта на тех животных, у кото-

рых к тому времени уже развились критическое повреждение легких и почек. В уже цитированной работе S.Mei и соавт. уровень летальности в группах контроля и терапии МСК также достоверно не отличался, однако среди животных, которым с первого дня был назначен антибиотик, 7-дневная выживаемость в группе МСК составила 50%, в то время как в группе плацебо менее 20% [6]. Необходимо также учесть, что доза введенных в нашем исследовании МСК (400 000 клеток) в 5–7 раз ниже стандартной эффективной дозы (2 000 000–3 000 000 клеток), используемой для животных такой массы [15]. Выбор заниженной дозировки МСК был не случайным и сделан для того, чтобы более точно вычленить влияние ЭПО. Поскольку предшествующие исследования показали весьма высокие результаты лечения сепсиса МСК в привычных режимах дозирования, добавление ЭПО в такой ситуации могло не принести значительных дополнительных плюсов. Именно невысокой дозой МСК мы объясняем не столь яркие эффекты в 3-й группе (получившей только МСК) в сравнении с отчетами по аналогичным экспериментам.

Особенностью динамики цитокинов в ЛПС-модели сепсиса можно объяснить отсутствие достоверных различий в уровнях ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . Максимальная концентрация в сыворотке этих медиаторов воспаления наблюдается к концу 3-го часа после введения ЛПС. Но уже к 6-му часу уровни ФНО- α и ИЛ-6 падают в 2–3 раза от максимума, полностью нормализуясь через

2 сут [16]. Наиболее долго живущий цитокин ИЛ-1 β , который определяется в повышенных концентрациях до 4–5-го дня эксперимента.

Лейкоцитарная реакция крови у крыс, получивших комбинацию МСК и ЭПО, оказалась достоверно выше, чем в остальных группах. Если оценивать уровень лейкоцитов только как маркер тяжести воспаления, то можно сделать вывод о неэффективности лечения. Однако если рассматривать подобную ситуацию как усиление иммунного ответа, то следует признать, что подобная комбинация, напротив, более эффективна. Полученные результаты гематологического анализа вполне согласуются с данными морфологического исследования тимуса и селезенки, где отмечена гиперплазия коркового вещества и белой пульпы, в отличие от остальных групп, получивших ЛПС, в которых наблюдалась различная степень атрофии лимфоидной ткани. Вряд ли мы сможем однозначно ответить на вопрос о механизмах такого феномена, однако можно обсуждать несколько основных событий. Во-первых, известно, что СК подавляют экспрессию ФНО- α , препятствуя апоптозу многих типов клеток, включая лимфоциты [17, 18]. Во-вторых, ЭПО также оказывает антиапоптозное действие на тимус и селезенку в модели сепсиса через подавление каспаз 3, 8, 11 и эндогенной продукции оксида азота [19]. Наконец, на лейкоцитах так же, как на гемопоэтических СК, имеются рецепторы к ЭПО, через которые возможна дополнительная стимуляция лейкоцитарного рост-

ка и увеличение продолжительности жизни лейкоцитов [20].

Попытки использовать ЭПО для лечения сепсиса в клинических исследованиях предпринимались неоднократно, однако его потенциальная польза, основанная на иммунотропных и вазопрессорных эффектах, уступала связанным с ним осложнениям, прежде всего тромбозам, во многом определявшим исход заболевания [21]. Тем не менее на уровне экспериментальных моделей сепсиса позитивные результаты ЭПО отмечены при различных токсических состояниях [22, 23].

Наши результаты свидетельствуют, что изолированное применение ЭПО, хотя и может вносить некоторый позитивный вклад в уменьшение повреждения почек и апоптоза лимфоидной ткани, в целом уступает как монотерапии низкими дозами МСК, так и комбинации МСК и ЭПО.

Заключение

Выполненное исследование показало, что одновременное применение аллогенных МСК и рекомбинантного ЭПО в эндотоксемической модели у крыс оказывает синергичный положительный эффект, пре-восходящий результаты раздельного лечения исследуемыми субстратами. Лучшие показатели при комбинированной терапии были достигнуты в отношении легких, почек, селезенки и тимуса. Поскольку состояние именно этих органов часто определяет исход заболевания, есть надежда, что при подтверждении данных эффектов в клинических исследованиях идея синергизма МСК и ЭПО может стать основой для нового направления лечения пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Литература

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States

- from 1979–2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–54.
2. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 222–31.
 3. Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow: Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 1968; 6 (2): 230–47.
 4. Garcia-Gómez I, Elvira G, Zapata AG et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10 (10): 1453–68.
 5. Xu J, Woods CR, Mora AL et al. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L131–41.
 6. Mei SH, Haitsma JJ, Dos Santos CC et al. Mesenchymal Stem Cells Reduce Inflammation while Enhancing Bacterial Clearance and Improving Survival in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (8): 1047–57.
 7. Weil BR, Manukyan MC, Herrmann JL et al. Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia. *Surgery* 2010; 148 (2): 444–52.
 8. Manukyan MC, Weil BR, Wang Y et al. Female stem cells are superior to males in preserving myocardial function following endotoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300 (6): R1506–R1514.
 9. Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X et al. Antibacterial Effect of Human Mesenchymal Stem Cells Is Mediated in Part from Secretion of the Antimicrobial Peptide LL-37. *Stem Cells* 2010; 28: 2229–38.
 10. Chen TG, Zhong ZY, Sun GF. Effects of tumour necrosis factor-alpha on activity and nitric oxide synthase of endothelial progenitor cells from peripheral blood. *Cell Prolif* 2011; 44 (4): 352–9.
 11. Wei H, Li Z, Hu S et al. Apoptosis of mesenchymal stem cells induced by hydrogen peroxide concerns both endoplasmic reticulum stress and mitochondrial death pathway through regulation of caspases, p38 and JNK. *Cell Biochem* 2010; 111 (4): 967–78.
 12. McGee SJ, Havens AM, Shiozawa Y et al. Effects of erythropoietin on the bone microenvironment. *Growth Factors* 2012; 30 (1): 22–8.
 13. Цыб АФ, Коноплянников АГ, Колесникова АИ, Пацов ВВ. Получение и использование в медицине клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. *Вестн. Рос. академии мед. наук*. 2004; 59 (9): 71–6.
 14. Jesmin S, Yamaguchi N, Zaedi S. Time-dependent expression of endothelin-1 in lungs and the effects of TNF- α blocking peptide on acute lung injury in an endotoxemic rat model. *Biomed Res* 2011; 32 (1): 9–17.
 15. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Kitagawa Y et al. Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Attenuate Organ Injury Induced by LPS and Burn Cell Transplant 2010; 19 (6): 823–30.
 16. Harris JF, Aden J, Lyons CR, Tesfaigzi Y. Resolution of LPS-induced airway inflammation and goblet cells hyperplasia is independent of IL-18. *Respiratory Research* 2007; 8:24 doi:10.1186/1465-9921-8-24.
 17. Gupta N, Su X, Popov B et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol* 2007; 179: 1855–63.
 18. Sueblinvong V, Weiss DJ. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases. *Transl Res* 2010; 156: 188–205.
 19. Koroglu TF, Yilmaz O, Ozer E. Erythropoietin attenuates lipopolysaccharide-induced splenic and thymic apoptosis in rats. *Physiol Res* 2006; 55 (3): 309–16.
 20. Heberlein C, Fischer KD, Stoffel M. The gene for erythropoietin receptor is expressed in multipotential hematopoietic and embryonal stem cells: evidence for differentiation stage-specific regulation. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 1815–26.
 21. Walden AP, Young JD, Sharples E. Bench to bedside: A role for erythropoietin in sepsis. *Crit Care* 2010; 14 (4): 227.
 22. Mitra A, Bansal S, Wang W et al. Erythropoietin ameliorates renal dysfunction during endotoxaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2349–53.
 23. Calvillo L, Latini R, Kajstura J et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4802–6.



Клинико-лабораторный контроль радикальности хирургического лечения сепсиса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов

В.Н.Французов¹, А.И.Крюков², Н.А.Смирнова³, А.А.Агафонов⁴

¹ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава РФ; ²Московский научно-практический центр оториноларингологии Департамента здравоохранения г. Москвы;

³ГБУЗ Городская клиническая больница №71 Департамента здравоохранения г. Москвы;

⁴ГБУЗ Городская клиническая больница №36 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме. В работе обсуждается диагностика и хирургическое лечение сепсиса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. Значительное внимание уделяется своевременной диагностике и санации очага инфекции как причины сепсиса. Описано использование новой концептуальной схемы, позволяющей помимо ранней диагностики сепсиса при гнойно-септических ЛОР-заболеваниях проводить комплексную оценку адекватности хирургического вмешательства. Авторы статьи считают, что полноценная хирургическая обработка очага инфекции в комплексном лечении сепсиса при гнойно-воспалительной ЛОР-патологии является важнейшим компонентом, оказывающим влияние на стабилизацию основных витальных функций, что позволяет сократить сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, улучшить прогноз заболевания, избежать реопераций и генерализации инфекции, полиорганической недостаточности и септического шока.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, интенсивная терапия, ЛИИ Кальф-Калифа, прокальцитонин, прокальцитониновый тест, интегральные шкалы оценки степени тяжести состояния (APACHE-II) и органных дисфункций (SOFA).

Clinical and laboratory monitoring of radical surgery for sepsis in patients with purulent-inflammatory diseases of ENT organs

V.N.Frantsuzov¹, A.I.Kriukov², N.A.Smirnova³, A.A.Agafonov⁴

¹A.V.Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia;

²Moscow Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №71, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Hospital №36, Moscow, Russia

Summary. The paper deals with the discussion and surgical treatment of patients for purulent-inflammatory diseases of ENT organs. Much attention is paid on early diagnosis and rehabilitation of the infected site as a cause of sepsis. The use of a new conceptual scheme is described. It allows to perform early diagnosis of sepsis for purulent-inflammatory ENT diseases in addition to a complex assessment of the sufficiency of surgery. The authors of the paper consider that complete debridement of the source of infection in complex treatment of sepsis for purulent-inflammatory ENT diseases is the most important component affecting the stabilization of basic vital functions and allowing to reduce the patient's stay in the intensive care unit, to improve the prognosis of the disease, to avoid reoperations and generalization of infection, organ failure and septic shock.

Key words: pyoinflammatory ENT diseases, systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, septic shock, intensive therapy, Kalf-Kalif leukocyte index of intoxication, procalcitonin, procalcitonin test, integrated rating scales Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE-II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Сведения об авторах

Французов Виталий Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. термических поражений, ран и раневой инфекции ФГБОУ ДПО РМАПО, зам. дир. ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского. Тел. 8-495-236-60-38

Крюков Андрей Иванович – д-р мед. наук, проф., дир. Московского научно-практического центра оториноларингологии, гл. оториноларинголог г. Москвы, Московский научно-практический центр оториноларингологии, ДЗ г. Москвы. Тел. 8-495-633-92-26

Смирнова Надежда Анатольевна – врач-отоларинголог отд-ния отоларингологии для оказания экстренной помощи ГБУЗ ГКБ №71 ДЗ г. Москвы. E-mail: nad_75@inbox.ru

Агафонов Алексей Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием оториноларингологии ГБУЗ ГКБ №36 ДЗ г. Москвы, Московский научно-практический центр оториноларингологии. Тел. 8-926-855-47-57

Цель настоящего исследования – разработка алгоритма ранней клинико-лабораторной и инструментальной диагностики для контроля радикальности хирургического вмешательства при лечении сепсиса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов.

Актуальность

До настоящего времени сепсис, тяжелый сепсис, септический шок и развившаяся на этом фоне полиорганская недостаточность остаются смертельными осложнениями многих гнойных хирургических заболеваний. Сепсис, развившийся на фоне гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, также является

ся тяжелой хирургической патологией с высоким риском летальности [1–5]. Источниками септической инфекции при гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов являются гнойно-воспалительные заболевания носа, околоносовых пазух и среднего уха, а также острые гнойные заболевания глотки и горла и их осложнения (флегмоны

Таблица 1. Референсные значения прокальцитонина при различных клинических ситуациях

Концентрация прокальцитонина, нг/мл	Микробная нагрузка	Клиническая ситуация
менее 0,5	+	локальный бактериальный очаг
0,5–2,0	++	локальный бактериальный очаг с ССВР
2,0–10,0	+++	Сепсис
более 10,0	++++	Тяжелый сепсис

Таблица 2. Объем хирургического вмешательства у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов

Объем хирургического вмешательства	Число больных	%
Расширенная антромастоидотомия	11	22
Радикальная (сансирующая) операция на среднем ухе	5	10
Радикальная (сансирующая) операция на среднем ухе + декомпрессивная трепанация черепа с удалением субдурального абсцесса головного мозга	5	10
Радикальные операции на околоносовых пазухах	5	10
Радикальные операции на околоносовых пазухах + декомпрессивная трепанация черепа с удалением субдурального абсцесса головного мозга	3	6
Радикальные операции на околоносовых пазухах + хирургическая обработка риногенной флегмоны орбиты	9	18
Хирургическая обработка паратонзиллярного абсцесса + хирургическая обработка флегмоны шеи	3	6
Хирургическая обработка абсцесса надгортанника + хирургическая обработка флегмоны шеи	3	6
Хирургическая обработка паратонзиллярного абсцесса + хирургическая обработка флегмоны шеи + шейная медиастинотомия	4	8
Хирургическая обработка абсцесса надгортанника + хирургическая обработка флегмоны шеи + шейная медиастинотомия	2	4

подчелюстной области, околошеечных пространств, передних и боковых поверхностей шеи).

Необходимо отметить, что в современных условиях клиническое течение инфекционных осложнений при поражении ЛОР-органов приобретает ряд особенностей, что затрудняет дифференциальную диагностику сепсиса [6–9]. В связи с этим синдром системной воспалительной реакции (ССВР), сепсис, тяжелый сепсис и септический шок диагностируются несвоевременно либо не диагностируются вообще [10–12]. Такая несвоевременность в диагностике сепсиса может приводить к недооценке степени тяжести инфекционного осложнения, что проявляется в отсроченном и неадекватном хирургическом вмешательстве, является причиной повторных, а в ряде случаев запоздалых операций. В первую очередь это касается пациентов с сопутствующей соматической патологией [5, 13, 14].

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе городской клинической больницы №36 г. Москвы с 2009 по 2011 г. В исследование включены 50 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, осложнившихся сепсисом (38 мужчин и 12 женщин в возрасте от 21 года до 82 лет). Клиническую характеристику основной группы (25 человек) проводили по специально разработанной нами схеме (алгоритму) обследования и лечения пациентов с гнойно-воспа-

тельныйми заболеваниями ЛОР-органов и сепсисом (2009–2011 гг.). Контрольную группу (25 человек) составили пациенты с гнойно-воспалительной ЛОР-патологией и сепсисом, выявленным нами ретроспективно при анализе историй болезни, где использовались традиционные методы обследования и лечения (2006–2008 гг.).

Среди пациентов двух групп преобладали больные в возрасте от 40 до 60 лет (68,2%) и старше 60 лет (31,8%). Около 76% пациентов составляли мужчины. У госпитализированных в клинику больных уже в момент поступления состояние расценивалось как тяжелое или крайне тяжелое. У большинства из них (80%) была выявлена тяжелая сопутствующая патология: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, распространенный атеросклероз, хроническое легочное сердце, ожирение, нейродермит, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, эпилепсия, хронический алкоголизм, туберкулома легкого. У 98% обследуемых групп пациентов гнойно-воспалительная патология ЛОР-органов была диагностирована при поступлении и только в 2% (гнойно-воспалительные заболевания среднего уха) в течение первых 3 сут. При этом несвоевременная диагностика гнойно-воспалительной ЛОР-патологии была затруднена из-за наличия у больных тяжелых сопутствующих заболеваний. При наличии менингальных симптомов и подозрении на ото-

или синусиндуцированный внутричерепной гнойный очаг выполнялись люмбальные пункции, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При подтверждении диагностировался вторичный отогенный или рино-генный менингит и/или ото- или риногенный абсцесс головного мозга.

Разработанный нами алгоритм (схема) включал в себя общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, PW, ВИЧ, маркеры гепатитов В, С); рентгенография органов грудной клетки, околоносовых пазух, черепа и органов шеи в боковой проекции (по показаниям), КТ головного мозга, околоносовых пазух, грудной клетки, МРТ, ультразвуковое исследование мягких тканей шеи, органов брюшной полости и забрюшинного пространства (по показаниям); электрокардиография, эхокардиография (по показаниям), фибробронхоскопия, а также исследование прокальцитонинового теста полуколичественным методом, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), микробиологического мониторинга (гемокультура, раневое отделяемое, моча, бронхоальвеолярный лаваж, пунктат из гайморовой пазухи, отделяемое из ушей с определением КОЕ), интегральных шкал оценки степени тяжести состояния (APACHE II) и органных дисфункций (SOFA).

Определение уровня концентрации прокальцитонина проводили полуколичественным иммунохроматографическим экспресс-методом (B.R.H.M.S. РСТ-Q), позволяющим получить ответ в течение 30 мин. При интерпретации результатов использовали разработанные в нашей клинике критерии диагностики, основанные на типовых клинических ситуациях, предложенных M.Menis (2000 г.); табл. 1.

ЛИИ рассчитывали по формуле Кальф-Калифа [15]. В период пребывания обследуемых пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) осуществляли ежедневный мониторинг оценки степени тяжести общего состояния и органных дисфункций с использованием шкал АРАСНЕ II и SOFA.

В своей работе мы руководствовались классификацией, предложенной согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины АССР/ССМ (1991 г.) [8].

Кроме того, для конкретизации генерализации инфекции мы использовали диагностические критерии сепсиса, предложенные M.Levy в 2003 г. [16].

Наличие у пациентов основной группы признаков синдрома системного воспалительного ответа являлось абсолютным показанием для госпитализации в ОРИТ, где они находились в течение всего критического периода для проведения комплексного обследования, лечения и выполнения предоперационной подготовки перед планируемым хирургическим вмешательством. Длительность предоперационной подготовки определялась индивидуально для каждого пациента и составляла в среднем от 2 до 4 ч.

Вопрос о переводе больных из ОРИТ решался индивидуально на основании комплексной оценки динамики состояния пациента. Основными критериями для перевода пациента в ЛОР-отделение являлись: положительная динамика течения гнойно-воспалительного процесса (санация очага инфекции), отсутствие признаков системной воспалительной реакции, снижение ЛИИ, значение прокальцитонина менее 0,5 нг/мг, а также сумма баллов по АРАСНЕ II до 6 и SOFA до 2 и ниже.

При анализе микробиологического исследования выявлено, что микрофлора в двух группах была идентична. Основные культурируемые микроорганизмы были представлены *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides fragilis*, *Staphylococcus aureus* (MRSA) и оксациillin-резистентные штаммы *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter*.

Лечение

Комплексное лечение больных с гнойно-воспалительной патологией ЛОР-органов и сепсисом включало радикальную хирургическую санацию очага инфекции, многокомпонентную интенсивную и антибактериальную терапию.

Хирургические вмешательства у исследуемых больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов представлены в табл. 2.

Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что всем 50 больным выполнялась различная по объему хирургическая санация очагов инфекции: операции на среднем ухе, околоносовых пазухах, глотке и гортани, глубоких отделах шеи, средостении, а также оперативные вмешательства при ото- и риногеновых внутричерепных осложнениях.

Многокомпонентная интенсивная терапия включала в себя дезинтоксикационную терапию, респираторную поддержку (с включением при необходимости искусственной вентиляции легких), коррекцию волемических, электролитных, гемодинамических и других параметров, инотропную поддержку, кинетическую терапию, профилактику тромбоэмбологических осложнений, профилактику возникновения стресс-язв желудочно-кишеч-

Клацид® —
единственный
внутривенный
кларитромицин в России.
Включен в рекомендации
по лечению пневмонии¹

Реклама



¹ Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации. Пособие для врачей. Москва, 2010.

Клацид®
МНН: Клацитромицин
Регистрационный номер: П №012473/01
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг.
Показания к применению: Клацитромицин в/в показан для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами. К этим заболеваниям относятся: инфекции нижних отделов дыхательных путей; инфекции верхних отделов дыхательных путей; инфекции кончики и мягких тканей. Диссеминированные или локализованные миобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции: вызванные *Mycobacterium chelonei*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*. Противопоказания: клацитромицин в/в противопоказан пациентам, в отношении которых известно, что они имеют гиперчувствительность к макролидным антибиотикам. Клацитромицин в/в нельзя сочетать со следующими препаратами: азtreпозол, цизаприд, гимозид, терベンецин, эрготамин, дигидроэрготамин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Противопоказание: использование клацитромицина в/в при первичном выделении в периферической крови у больных в возрасте до 18 лет. Меры предосторожности: клацитромицин вводят в периферическую вену, а также у больных с нарушением функции почек и/или креатинина менее 30 мл/мин дозу клацитромицина следует снизить вдвое от нормальной рекомендуемой дозы. Раствор для инфузий готовят путем добавления 10 мл стерильной воды для инъекций в фланкюл в 500 мг лиофилизата. Рекомендуется использовать только стерильную воду для инъекций, поскольку любой другой растворитель может вызвать образование осадка. Нельзя использовать растворители, содержащие консерванты или неорганические соли. Восстановленный раствор препарата следует использовать немедленно после приготовления. Перед введением приготовленный раствор препарата должен быть добавлен не менее, чем к 250 мл одного из следующих растворителей для в/в введения: 5% раствор глюкозы в лактатном растворе Рингера, 5% раствор глюкозы, лактатный раствор Рингера, 5% раствор липосом в 0,3% растворе хлорида натрия, раствор Норшол-М в 5% растворе глюкозы, 5% раствор хлорида натрия. Раствор клацитромицина в/в не содержит антибиотиков с большим нарушением функции почек, суммарной и выраженной почечной недостаточностью. Применение при беременности и кормлении грудью: При решении вопроса о назначении клацитромицина в/в беременным и генерализованной форме должна учесть степень потери и риска, особенно в течение первого триместра беременности, поскольку не установлена безопасность применения клацитромицина в/в в период беременности и вскармливания новорожденных. Клацитромицин экскретируется в грудном молоке. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза клацитромицина в/в составляет 1,0 г в сутки, разделенная на две равные дозы, каждая из которых вводится после растворения в соответствующем растворителе наполовину за течение 60 минут и более. Дети: данных по дозировке клацитромицина в/в детям не имеется. Запрещено внутримышечное введение препарата и в виде болоса. Внутривенную терапию у тяжелых больных осуществляют в пределах от 2 до 5 суток, с возможным последующим переходом, по решению врача, на прием клацитромицина внутрь. Пациентам с нарушением функции почек и/или креатинина менее 30 мл/мин дозу клацитромицина следует снизить вдвое от нормальной рекомендуемой дозы. Раствор для инфузий готовят путем добавления 10 мл стерильной воды для инъекций в фланкюл в 500 мг лиофилизата. Рекомендуется использовать только стерильную воду для инъекций, поскольку любой другой растворитель может вызвать образование осадка. Нельзя использовать растворители, содержащие консерванты или неорганические соли. Восстановленный раствор препарата следует использовать немедленно после приготовления. Перед введением приготовленный раствор препарата должен быть добавлен не менее, чем к 250 мл одного из следующих растворителей для в/в введения: 5% раствор глюкозы в лактатном растворе Рингера, 5% раствор глюкозы, лактатный раствор Рингера, 5% раствор липосом в 0,3% растворе хлорида натрия, раствор Норшол-М в 5% растворе глюкозы, 5% раствор хлорида натрия. Не следует смешивать растворы клацитромицина в/в и других лекарственных средствами или растворителями, если не было первично установлено их фармакологическая или клиническая совместимость с клацитромицином в/в. Побочное действие: чаще всего при применении клацитромицина в/в наблюдались воспаление и боль в месте проведения инъекции, флегмат. У пациентов, принимавших клацитромицину внутрь, наиболее часто встречались: неспецифические явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе тошнота, диспепсия, боль в животе, рвота и диарея. Другие неспецифические реакции включают в себя головную боль, нарушение вкуса и преходящее повышение активности печеночных ферментов. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Передозировка: в случае передозировки следует принять применение клацитромицина в/в и начать проводить соответствующую поддерживающую терапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: клацитромицин метаболизируется в печени под действием изофермента цитохрома Р450 3A4 (CYP3A4). Этот механизм определяет многие взаимодействия с другими препаратами. Клацитромицин может ингибировать биотрансформацию других лекарственных веществ под действием этой системы, что может привести к повышению их сывороточных уровней. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМП от 03.10.2011

000 «Эбботт Лабораториз»
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16а,
строение 1, бизнес-центр «Метрополис»
Тел. (495) 258-42-80, www.abbottrussia.ru

Таблица 3. Распределение больных по тяжести состояния и органных дисфункций (n=25) в основной группе

Форма	n	%	APACHE II	SOFA
Сепсис	18	72	8	3
Тяжелый сепсис	4	16	15	7
Септический шок	3	12	22	12 и более

Таблица 4. Реоперации у больных в зависимости от локализации источника инфекции

№	Локализация источника	Повторно оперированные	
		Основная группа n=25	Контрольная группа n=25
1	Среднее ухо	1	3
		-	-
2	Нос и околоносовые пазухи	-	2
3	Нос, околоносовые пазухи + риногенная флегмона орбиты	1	2
4	Глотка и гортань	-	1
		-	-
5	Глотка и гортань + медиастенит	1	1

Таблица 5. Клинические группы и летальность

Клиническая группа	Число больных	%	Летальные исходы	%
Основная группа	25	50	3	12
Контрольная группа	25	50	11	44

ного тракта и гастроинтестинальных кровотечений. В основной группе мы использовали также гемодиафильтрацию, нутритивную и иммунную терапию с обязательным контролем уровня гликемии. У больных двух групп применяли гипербарическую оксигенацию, в особенности у пациентов с тонзиллогенными флегмонами глубоких отделов шеи.

В контрольной группе проводилась инфузционная терапия с коррекцией водно-электролитного баланса, системная антибактериальная терапия (цефалоспорины III поколения и/или амнгликозидами в сочетании с метрогилом).

У 75% больных в основной группе мы использовали принцип деэскалационной терапии. С этой целью применяли монотерапию карбапенемами (меронем 3 г/сут) или цефалоспоринами III поколения (цефепим 4 г/сут) и фторхинолонами в сочетании с метрогилом. После получения данных бактериологического исследования производили коррекцию антимикробной терапии.

Результаты и их обсуждения

Основными причинами генерализации инфекции и развития сепсиса явились гнойно-воспалительные заболевания среднего уха: в 48% случаев у пациентов основной группы и в 40% – контрольной; второе место занимали гнойно-воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух – 32% в основной группе и 36% – в контрольной; в 20% случаев в основной и в контрольной группах причиной сепсиса были гнойно-воспалительные за-

болевания глотки и гортани. В 58% случаев диагностированы сочетанные формы поражения – различные формы острых или хронических средних отитов + отогенные абсцессы головного мозга, различные формы синуситов + риногенные абсцессы головного мозга или риногенные флегмоны орбиты, острые эпиглотитты или паратонзиллярные абсцессы + флегмоны глубоких отделов шеи и т.д.

Отмеченное повышение показателя ЛИИ в основной и контрольных группах до 4–9 на 1-е сутки поступления в стационар свидетельствовало о наличии синдрома эндогенной интоксикации и было связано с исчезновением эозинофилов, увеличением количества сегментоядерных, палочкоядерных и юных форм лейкоцитов, плазматических клеток и снижением числа лимфоцитов.

Ретроспективный расчет ЛИИ у больных контрольной группы показал, что более чем у 1/2 пациентов имел место выраженный синдром эндогенной интоксикации, который сохранялся в среднем до 14–20-х суток заболевания и не учитывался при оценки степени тяжести состояния и составлении плана обследования и лечения данной категории больных.

Применяя разработанный нами алгоритм, удалось добиться снижения ЛИИ на 3–7-е сутки заболевания до нормальных величин (от 0,3 до 1,5), уменьшение лейкоцитоза у 80% пациентов основной группы.

При анализе показателей APACHE II и SOFA в основной группе их значения соответствовали диагностиро-

ванному сепсису, тяжелому сепсису, септическому шоку (табл. 3).

У 22 пациентов показатели APACHE II и SOFA в динамике имели тенденцию к снижению на 2–3-е сутки пребывания в ОРИТ: APACHE II снижался до 10–12 баллов, SOFA – до 6 баллов; на 7-е сутки показатели APACHE II, SOFA приближались соответственно к 6 и 2 баллам.

Результаты изучения прокальцитонинового теста показали, что при своевременной санации гнойного очага, адекватной антибактериальной терапии этот показатель имел тенденцию к снижению. Наблюданное нами быстрое снижение прокальцитонина с 10 до 2 нг/мл после оперативного вмешательства отмечено у 18 (72%) пациентов уже на 3–5-е сутки заболевания. К моменту перевода из ОРИТ на 7–10-е сутки лечения прокальцитонин не превышал 0,5 нг/мл. У 4 (16%) пациентов нормализация показателя прокальцитонина происходила к 10 и 14-м суткам заболевания и также не превышала 0,5 нг/мл. Уровень прокальцитонина плазмы крови в основной группе коррелировал с тяжестью состояния больных по интегральным шкалам APACHE II и SOFA.

Ежедневный мониторинг тяжести состояния и органных дисфункций с определением прокальцитонина в основной группе в динамике позволял осуществлять оценку адекватности оперативного вмешательства. Такой подход к ведению пациентов основной группы позволил нам снизить количество реопераций – до 12%. Количество реопераций в контрольной группе составило 36% (табл. 4).

Отсутствие в контрольной группе своевременной диагностики первых трех этапов развития сепсиса, а именно: ССВР → сепсиса → тяжелого сепсиса → септического шока, явилось основной причиной летальных исходов в контрольной группе с развитием септического шока на фоне полиорганной недостаточности. Мы наблюдали, что показатель уровня летальности в контрольной группе значительно превышал этот показатель в основной (табл. 5). Только у 3 больных основной группы, несмотря на проводимое комплексное лечение, показатели APACHE II, SOFA продолжали расти, концентрация прокальцитонина сохранялась более 10 нг/мл. Эти больные погибли.

Применяя современные методы диагностики и лечения сепсиса в основной группе удалось снизить летальность до 12% по сравнению с контрольной группой, где она составила 44%.

Выходы

Динамический анализ таких важных диагностических составляющих, как ЛИИ, прокальцитонин, APACHE II, SOFA, наряду с положительной или отрицательной динамикой раневого процесса позволяет контролировать адекватность и радикальность хирургического вмешательства, своевременно выполнить дополнительную хирургическую обработку очага инфекции. Разработанный нами алгоритм ранней клинико-лабораторной и инструментальной диагно-

стики сепсиса и критерии оценки радикальности хирургической обработки очага инфекции у больных с гнойно-воспалительной ЛОР-патологией оптимизируют хирургическое вмешательство с уменьшением числа повторных операций.

Литература

1. Забелин НА. Сочетание пафтомозилита, острого тонзиллогенного сепсиса и острого гнойного пансиностита, осложнившегося субperiостальным абсцессом левой орбиты, у больной ОР-ВИ. Журн. ученых, посвященных горловым болезням. 1993; 3: 79–80.
2. Московиченко НА, Шевченко ТИ. Хирургическое лечение и интенсивная терапия карабункулов носа, осложненных септическим шоком. Реанимация и интенсивная терапия в хирургической клинике. М., 1981; 91–6.
3. Ноговицын ИА. Клинические аспекты септических осложнений некоторых воспалительных заболеваний глотки. Актуальные вопросы оториноларингологии и логопатологии. 1994; 80–2.
4. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т.Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 (Серия национальные руководства).
5. Byrnes MC, Beilman GJ. Adjunctive measures for treating surgical infections and sepsis. Surg Clin North Am 2009; 89 (2): 349–63.
6. Григорьев ГМ, Заец ВС, Николаева НВ. Диагностика и лечение флегмоны боковой стенки глотки. 1-я Республиканская конф. оторинолар. киргизской ССР: Фрунзе, 1986; 70–3.
7. Сергеев НМ, Зинкин АН. Некоторые современные проблемы сепсиса (обзор литературы). Новости оториноларингологии и логопатологии. 2001; 1: 122–9.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. American College of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine. Free To View: Chest 1992; 101: 1644–55.
9. Mackintosh HT. Septic cavernous sinus thrombosis—a case report. N Z J Ophthalmol 1991; 19 (3): 175–82.
10. Сепсис: этиология, эпидемиология, диагностика, интенсивная терапия. Л.А.Матыцева, Л.В.Усенко, Н.Ф.Мосениев. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
11. Kalil AC, Sun J. Why are clinicians not embracing the results from pivotal clinical trials in severe sepsis? A Bayesian analysis. PLoS ONE 2008; 3 (5): e2291.
12. Huang DT, Clermont G, Dremesizov TT, Angus DC. ProCESS Investigators. Implementation of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a decision analysis. Crit Care Med 2007; 35 (9): 2090–100.
13. Barochia AV, Cui X, Vitberg D et al. Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. Crit Care Med 2010; 38: 668–78.
14. He ZY, Gao Y, Wang XR, Hang YN. Clinical evaluation of execution of early goal directed therapy in septic shock (in Chinese). Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2007; 19 (1): 14–6.
15. Кальф-Калиф ЯЯ. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врачебное дело. 1941; 1: 31–3.
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit Care Med 2003; 31 (4): 1250–6.

————— *

Внесосудистая вода легких у больных с абдоминальным сепсисом

Л.С.Саенко, И.Н.Тюрин

ГБУЗ Городская клиническая больница №12 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 25 историй болезни пациентов с абдоминальным сепсисом с целью определения прогностической ценности показателей мониторинга PiCCO. С помощью технологии модифицированной термодилюции PiCCO plus (Pulsion Medical Systems, Германия) выполняли мониторинг гемодинамики и волемического статуса. При выполнении анализа измерений, таких как индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс внутргрудного объема крови, индекс глобального конечно-диастолического объема, индекс функции сердца, индекс системного сосудистого сопротивления, вариабельность ударного объема, установили, что ИВСВЛ является высокочувствительным маркером интерстициального отека легких. Наращение значения ИВСВЛ достоверно коррелировало с увеличением летальности в группе ($r = -0,762$).

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, транспульмональная термодиллюция, индекс внесосудистой воды легких.

Extravascular lung water for patients with abdominal sepsis

L.S.Sayenko, I.N.Tyurin

City Clinical Hospital №12, Moscow, Russia

Summary. The retrospective analysis of 25 patient's medical cards with abdominal sepsis to determine the prognostic value of the data of technology PICCO was performed. It was monitored patient's hemodynamics and volemic status by the technology of modification thermodilution PICCO Plus (Pulsion Medical Systems, Germany). It was analysed such parameters as extravascular lung water index (EVLWI), intrathoracic blood volume index, global end-diastolic volume index, cardiac function index, systemic vascular resistance index, stroke volume variation and it was determined that the EVLWI was the most sensitive marker of interstitial lung's hydrops. The increase of EVLWI correlated reliably with the mortally rate ($r = -0,762$).

Key words: abdominal sepsis, transpulmonary thermodilution, extravascular lung water index.

Сведения об авторах

Саенко Людмила Сергеевна – зав. отд-ием гравитационной хирургии крови ГБУЗ ГКБ №12. E-mail: saenko.doc@rambler.ru
Тюрин Игорь Николаевич – зав. отд-ием анестезиологии и реанимации ГБУЗ ГКБ №12. E-mail: tyurin.dti@yandex.ru

Летальность при абдоминальном сепсисе на сегодняшний день достигает 50%, и пока не отмечается отчетливой тенденции к ее снижению, несмотря на современные достижения в области диагностических и лечебных подходов [1].

В основе патогенеза сепсиса лежит активация медиаторного каскада, который приводит к генерализованному повреждению эндотелия. На этом фоне развиваются выраженные нарушения гемодинамики, повышение проницаемости эндотелия, возникновение так называемой капиллярной утечки, развитие органной и тканевой гипоксии [2–4]. Возрастает риск возникновения интерстициального отека легких даже в условиях гиповолемии, а впоследствии – развития полиорганной недостаточности.

Абдоминальный сепсис значительно осложняет течение основного и сопутствующих заболеваний, ухудшая общий прогноз и уменьшая шансы больного на выздоровление. Многочисленные данные отечественной и зарубежной медицинской литературы освещают разные аспекты патогенеза, клинического течения, диагностики и комплексной терапии тяжелого сепсиса. Разработано множество шкал оценки тяжести состояния и риска лечебных мани-

пуляций у данной категории больных. Однако единых подходов и оптимальных критериев прогнозирования исхода сепсиса не установлено. Также нет четкого представления об оптимальном объеме мониторинга [2].

Среди множества диагностических методик на сегодняшний день современным требованиям соответствует технология инвазивного гемодинамического мониторинга PiCCO. Принцип метода заключается в комбинированном проведении транспульмональной термодиллюции и анализе формы пульсовой волны с последующим расчетом показателей встроенной программы прибора PiCCO plus. Данные измерения высокочувствительны. Их динамика напрямую отражает сдвиги состояния пациента еще до обнаружения таковых методами лабораторного и инструментального контроля и может служить критерием к назначению того или иного метода интенсивной терапии.

Индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) представляется наиболее ценным показателем в оценке волемического статуса. По данным ряда авторов, ИВСВЛ, характеризуя диффузионные процессы в микрососудистом секторе, является маркером интерстициального отека легких. Этот показатель остается практически единствен-

ным, который бы отражал количественно состояние легочного интерстиция и нарушение капиллярной проницаемости. Соответственно, мониторинг ИВСВЛ при абдоминальном сепсисе в комплексе с другими показателями технологии PiCCO позволяет обеспечивать целенаправленную коррекцию гемодинамики или волемического статуса [5].

Мы провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов с абдоминальным сепсисом, которым устанавливалась диагностическая система мониторинга PiCCO, с целью определения прогностической ценности показателей данной диагностической методики в определении течения и исхода сепсиса.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 25 пациентов (17 мужчин и 8 женщин) с абдоминальным сепсисом, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации Городской клинической больницы №12 в 2011 г.

Обязательными условиями для включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз сепсиса и септического шока, получение информированного согласия.

Диагноз сепсиса и септического шока основывался на общизвест-

ных методических рекомендациях Комитета по сепсису Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ), принятых на Калужской согласительной конференции в июне 2004 г. под руководством академика В.С.Савельева [6]. Тяжесть состояния оценивали по шкалам SOFA (1–3-и сутки), SAPS II (1-е сутки).

Всем больным при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации выполняли катетеризацию центральной (подключичной или внутренней яремной) вены и бедренной артерии. Катетер бедренной артерии 4F Pulsiocath PV2015L20 фирмы «Pulsion Medical Systems» (Германия) позволял осуществлять непрерывный мониторинг гемодинамики, непрерывную термометрию и выполнять забор образцов артериальной крови.

Мониторинг гемодинамики выполнялся с помощью технологии модифицированной термодиллюции PiCCO plus (Pulsion Medical Systems, Германия). В центральный венозный катетер вводился охлажденный до 8°C и ниже раствор 5% глюкозы в объеме 20 мл. Количества измерений в одной серии – 3–5. Число термодиллюционных измерений в сутки составляло от 4 до 6. Принцип метода состоит в том, что ледяной раствор 5% глюкозы, введенный в центральный венозный катетер, последовательно проходит через правые отделы сердца, малый круг кровообращения, смешивается с внесосудистой водой легких, затем проходит левые отделы сердца и аорту, фиксируется термодатчиком артериального катетера. На основании полученной кривой термодиллюции оценивался ряд таких показателей, как ИВСВЛ, индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК), индекс глобально-го конечно-диастолического объема (ИГКДО). По форме кривой пульсовой волны в реальном времени регистрировалось состояние индекса функции сердца (ИФС), индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС), вариабельности ударного объема (ВУО) [5].

Газовый состав, кислотно-основное состояние крови, электролитный состав, лактат, индекс оксигенации мониторировали на газовом анализаторе ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания).

Комплексная терапия абдоминального сепсиса включала в себя хирургическую санацию очага инфекции (по показаниям), искусственную вентиляцию легких, контролируемую по давлению (аппараты Drager Evita XL, HamiltonC2), инфузционную, антибактериальную, профилактику стресс-язв желудоч-

Таблица 1. Оценка тяжести состояния по шкалам SAPS II и SOFA на 1 и 3-и сутки*

Показатель, сут	1-я группа	2-я группа
SOFA, 1-е	3,2±2,19	3,6±3,3
SAPS II, 1-е	25±11,7	30±17,06
SOFA, 3-и	5,35±2,4	5,18±3,18

Респираторный индекс был схож в обеих группах (табл. 2), но уже в 1-е сутки обращает внимание низкое его значение; * $p>0,05$.

Таблица 2. Динамика индекса оксигенации

Показатель, сут	1-я группа	2-я группа
Индекс Р/Ф, 1-е	289,4±103,9	271,4±80,3
Индекс Р/Ф, 3-и	288,6±40,69*	239,8±62,72*

*Здесь и далее в табл. 3: $p>0,05$.

Таблица 3. Оценка данных гемодинамического мониторинга в группах, 1 и 3-и сутки*

Показатели, сут	1-я группа	2-я группа
ИВСВЛ, 1-е/3-и	5,28±0,99*/5,9±0,73*	8,8±1,09*/9,36±1,2*
ИГКДО, 1-е/3-и	588±91,43/663,9±97,3	712±285,9/736,3±159,1
ИВГОК, 1-е/3-и	735±114,3/789,6±145,8	859,2±357,3/801,3±94,62
ИССС, 1-е/3-и	1704±720/1885,36±325,3	2147±761,4/1985,4±286,45
ВУО, 1-е/3-и	12,79±6,29/10,4±3,9	14±6,14/11,5±3,14
ИФС, 1-е/3-и	4,4±0,89*/4,38±0,65*	2,65±0,65*/3,13±0,63*

но-кишечного тракта, антикоагулянтную терапию, вазопрессорную/инотропную поддержку по показаниям.

При статистической обработке результатов применялся лог-ранговый критерий для сравнения кривых выживаемости, коэффициент корреляции Пирсона, средние арифметические величины (M) и ошибки средних (m), t-критерий Стьюдента для оценки достоверности отличий (считались достоверными при $p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Абдоминальный сепсис регистрировался как осложнение острого некротического панкреатита и вследствие перитонита разной этиологии.

По данным ряда авторов, ИВСВЛ является маркером синдрома капиллярной утечки. На этом основании было выделено 2 группы пациентов: 1-я (контрольная) – с нормальным ИВСВЛ на протяжении всего периода лечения, 14 (56%) человек; 2-я группа – с отрицательной динамикой показателя ИВСВЛ в сторону его повышения, 11 (44%) человек. В каждой группе оценивали динамику клинических и лабораторных данных, продолжительность респираторной поддержки, потребность в вазопрессорной/инотропной поддержке, 28-дневную выживаемость.

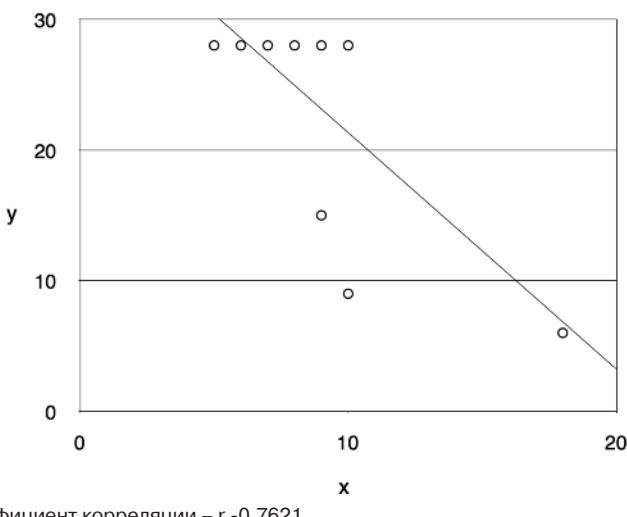
Тяжесть состояния в обеих группах в течение 1-х суток достоверно не отличалась (табл. 1). К 3-м суткам группы также были схожи по

тяжести, однако наметилась отрицательная динамика тяжести состояния больных, которую отражает балльная оценка SOFA.

Впоследствии наблюдалось достоверное прогрессирование острого легочного повреждения во 2-й группе (снижение респираторного индекса с 271,4±80,3 до 239,8±62,72), в то время как в контрольной группе отрицательной динамики индекса оксигенации не отмечалось.

Водно-секторальные и гемодинамические нарушения на протяжении 3 сут имели схожий характер (табл. 3). ИГКДО, ИВГОК были ниже или в пределах нижней границы нормальных значений, что может свидетельствовать о гиповолемии разной степени выраженности. Показатель ВУО несколько превышал пределы нормальных значений, однако к 3-м суткам отмечалась тенденция к его нормализации в обеих группах. Показатель же ИФС во 2-й группе был в 2 раза достоверно ниже нормальных величин по сравнению с контрольной группой. Более того, низкое его значение сохранилось и к 3-м суткам в отличие от 1-й группы, где ИФС сохранялся в пределах целевых значений в течение всего времени наблюдения.

По всей видимости, полученные данные говорят о субкомпенсированной функции сердечно-сосудистой системы на фоне прогрессирования синдрома системной воспалительной реакции. Более угрожаемой по срыву компенсаторных процессов оказалась 2-я группа.

Корреляция значения ИВСВЛ и 28-суточной выживаемости.

Коэффициент корреляции – $r = -0,7621$

Примечание. Ось X – среднее значение ИВСВЛ; ось Y – 28-дневная летальность; $p < 0,001$.

Указанное наблюдение подтверждает высокая потребность в вазопрессорной/инотропной поддержке больных 2-й группы – 81,8% против 57% в контрольной группе и факт выявления высокой обратной корреляции между ИВСВЛ и 28-суточной выживаемостью (см. рисунок). Нарастание значения ИВСВЛ достоверно соответствовало увеличению летальности в группе.

Длительность проведения реаниматорной поддержки в обеих группах существенно не отличалась и составила в среднем $13,43 \pm 8,16$ сут у пациентов 1-й группы; $13,55 \pm 8,8$ сут у пациентов 2-й группы ($p=0,9$). Это обстоятельство, по всей видимости, можно объяснить непродолжительным периодом пребывания пациентов 2-й группы в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с высокой летальностью в этой группе.

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что диагности-

ческие возможности технологии модифицированной терmodиллюции PiCCO достаточно высоки. Их динамика не только отражает течение септического процесса до появления выраженной клинической картины полиорганной недостаточности, о чем свидетельствовало отсутствие разницы балльной оценки и невысокий общий балл тяжести состояния по интегральной шкале SOFA в обеих группах, но и позволяет вносить адекватные корректировки в проводимую комплексную терапию. Динамика ИВСВЛ представляется высокочувствительным показателем и может рассматриваться в качестве одного из предикторов тяжелого течения и исхода абдоминального сепсиса.

Выходы

1. Подтверждена высокая прогностическая ценность динамики показателей модифицированной терmodиллюции PiCCO относи-

тельно течения и исхода септического процесса.

2. Отрицательная динамика показателей данного метода, и в особенности данных волемического статуса, отражает прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности, что соотносится с ростом потребности в инотропной/вазопрессорной поддержке.
3. Нарастание ИВСВЛ может служить маркером интерстициального отека легких, что подтверждает сопутствующее снижение индекса оксигенации.
4. Рост ИВСВЛ ассоциирован со снижением 28-суточной выживаемости пациентов с абдоминальным сепсисом.

Список использованной литературы

1. Суборов ЕВ, Кузьков ВВ, Сметкин АА, Киров МЮ. Гемодинамика у больных с септическим шоком и острым повреждением легких. *Аnestезиол. и реаниматол.* 2006; 6: 15–20.
2. Киров МЮ, Кузьков ВВ, Бьертнес ЛЯ, Недашковский ЭВ. Мониторинг внесосудистой воды легких у больных с тяжелым сепсисом. *Аnestезиол. и реаниматол.* 2003; 4: 41–4.
3. Перитонит. Практическое руководство. Под ред. В.Савельева, БРГельфанд, МИФилимонова. М: Литтера, 2006.
4. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute Kidney injury. *Contrib Nephrol*, Karger 2007; 156: 47–63.
5. Рябова О.С., Выжигина М.А., Жукава С.Г. и др. Применение двух диллюционных методик с использованием технологий SWAN-GANZ-REF и PICCO-PLUS для оценки гемодинамики большого и малого круга кровообращения. *Аnestезиол. и реаниматол.* 2005; 6: 46–53.
6. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. Под ред. В.Савельева, БРГельфанд. 2-е изд, доп. и перераб. М: Медицинское информационное агентство, 2010.

———— * —————

Эмпирическая терапия каспофунгином при наличии факторов риска кандидемии (случай из практики)

О.Г.Малкова, А.Л.Левит

ГБУЗ СО Первая областная клиническая больница г. Екатеринбурга

Резюме. В течение последних 15–20 лет регистрируется существенное увеличение частоты заболеваемости и летальности от инфекций, вызванных грибами. Инвазивные грибковые инфекции – одна из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с иммунодефицитом, особенно при заболевании гемобластозами, а также после трансплантации органов. Традиционными факторами риска развития инвазивных кандидозов считаются возраст, наличие центрального венозного катетера, абдоминальная хирургия, парентеральное питание, почечная недостаточность, использование антибиотиков широкого спектра действия, интенсификация химиотерапии, увеличение использования глюкокортикоидов. Несмотря на то что *Candida albicans* среди возбудителей кандидемии встречается чаще, на долю других видов грибов *Candida* приходится почти 50% всей кандидозной инфекции. В настоящее время каспофунгин рассматривается как препарат 1-го ряда для лечения и профилактики кандидозов у тяжелых, нестабильных больных с неидентифицированной видовой принадлежностью дрожжевых грибов, а также в случаях прецизионной терапии инвазивных микозов, обусловленных *Candida non-albicans*, и в ситуациях, когда пациенты демонстрируют резистентность к стандартной терапии. В качестве иллюстрации приводим клинический случай использования каспофунгина у пациентки в отдаленном послеоперационном периоде после ортотопической трансплантации печени.

Ключевые слова: инвазивные грибковые инфекции, трансплантация органов, каспофунгин.

Empiric therapy with caspofungin in the presence of risk factors for candidemia (a case report)

O.G.Malkova, A.L.Levit

Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg

Summary. In the last 15–20 years a significant increase of the incidence and mortality from infections caused by fungi are observed. Invasive fungal infections are the major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, especially for diseases with hematological malignancies and after organ transplantation. The traditional risk factors for invasive candidiasis are: the age, the central venous catheters, the abdominal surgery, the parenteral nutrition, the renal failure, the use of broad-spectrum antibiotics, the intensification of chemotherapy, the increased use of glucocorticosteroids. Although *Candida albicans* among agents of candidemia are more common, the share of other types of fungi *Candida* accounts for almost 50% of the *Candida* infection. Now caspofungin is the first-line drug for the treatment and prophylaxis of candidiasis especially in unstable patients with unidentified species affiliation yeasts, in cases of high-precision treatment of invasive fungal infections caused by *Candida non-albicans*, as well as in situations where patients show the resistance to standard therapy. We present the clinical case of caspofungin in a patient in the late postoperative period after orthotopic liver transplantation.

Key words: invasive fungal infections, organ transplantation, caspofungin.

Сведения об авторах

Малкова Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. ординатор, отд-ние анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО Первая областная клиническая больница. E-mail: olga.malkova@mail.ru

Левит Александр Львович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-ием анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО Первая областная клиническая больница. E-mail: lal@okb1.ru

В течение последних 15–20 лет регистрируется существенное увеличение частоты заболеваемости и летальности от инфекций, вызванных грибами. Так, по результатам Национального центра статистики здравоохранения Соединенных Штатов Америки отмечен рост числа летальных исходов от инвазивных микозов с 1557 случаев в 1980 г. до 6534 случаев в 1997 г.: соответственно в структуре смертей населения от инфекционных осложнений – седьмая позиция (1997 г.) вместо десятой (1980 г.) [1]. При эпидемиологическом анализе 10 319 418 случаев сепсиса у 750 млн пациентов, находившихся на лечении в клиниках США в течение 22 лет (1979–2000 гг.), продемонстрировано возрастание числа грибковых патогенов с 5231 до 16 042 в этиологиче-

ской структуре сепсиса за период с 1979 по 2000 г., прирост при этом составил 207% [2].

Наряду с увеличением частоты инвазивных микозов отмечается расширение популяции больных, у которых они регистрируются. Частота кандидемий составляет около 8 случаев на 100 тыс. населения, но наиболее высокие показатели возникновения кандидемий зарегистрированы у детей в возрасте до 1 года жизни, достигающие 75 случаев на 100 тыс. населения. Анализ возникновения 837 случаев кандидемий в зависимости от заболевания показал, что чаще всего они наблюдались у больных со злокачественными опухолями (26%), хроническими заболеваниями легких (15%), сахарным диабетом (13%), после абдоминальных вмешательств (14%). Высокая частота кан-

дидемий отмечается в отделениях интенсивной терапии [3].

Грибы рода *Candida* занимают 4-е место в этиологической структуре внутрибольничных инфекций кровотока, частота выявления которых составляет 7,6%. Летальность при этой патологии достигает 40% [4]. Однако следует отметить по результатам японской группы исследователей, что инвазия кандидами снизилась с 41 до 28% [5]. Аналогичные результаты получены исследователями из Германии [6]. По данным тайских ученых, проведенный анализ 3926 штаммов возбудителей из 24 госпиталей в период с июля по сентябрь 2002 г. показал следующую эпидемиологическую картину: частота встречаемости *Candida albicans* – 69,1%, *Candida tropicalis* – 12,9%, *Candida glabrata* – 8,3%, *Candida parapsilosis* – 2,7%, *Candida*

krusei – 0,6% и других подвидов – 6,4%. Из 861 выделенного штамма в моче было 40%, в мокроте – 22,1%, в крови – 13,5%, в раневом отделяемом – 5,2%, в сосудистых катетерах – 5,5%. Значительное увеличение доли положительных результатов из мочи наблюдалось с увеличением возраста пациентов ($p=0,00005$) с параллельным сокращением в крови ($p=0,009$). В общей сложности 2,7 и 1,9% штаммов были резистентны к амфотерицину В и флуконазолу соответственно [7]. Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) представляют собой одну из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с иммунодефицитом [8, 9]. Кандидозная инфекция кровотока является четвертой по значимости причиной внутрибольничных инфекций, ассоциируется с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и расходов на лечение, и на современном этапе считается уже не только нозокомиальной инфекцией, но и встречается в амбулаторных условиях. Общая летальность, связанная с кандидемией, остается примерно на уровне 30–40%, несмотря на новые достижения в противогрибковой терапии [10].

Большинство случаев инфицирования происходит у больных с гемобластозами, а также после трансплантиации органов. Заболеваемость ИГИ с течением времени увеличилась из-за интенсификации химиотерапии, увеличения использования глюкокортикоидов, а также широкого применения высокоеффективных иммunoупрессивных моноклональных антител не только для лечения злокачественных образований, но и для профилактики и лечения реакции «трансплантант против хозяина» [11–20]. Больные с ослабленным иммунитетом и пациенты отделений интенсивной терапии (ОРИТ), особенно хирургических, травматологических, ожоговых и отделений новорожденных, наиболее подвержены риску развития кандидемии [21]. Колонизация *Candida* является независимым предиктором кандидемии [22]. При проведении многофакторного анализа фактором риска для развития кандидемии, вызванной *C. glabrata* и *C. krusei*, была обозначена лейкопения, а фактором риска для *C. parapsilosis* – наличие центрального венозного катетера [23, 24]. Традиционными факторами риска по-прежнему считаются возраст, наличие центрального венозного катетера, абдоминальная хирургия, парентеральное питание, почечная недостаточность и использование антибиотиков широкого спектра действия [10, 25–27].

В последние десятилетия наиболее частой причиной развития ИГИ являлись грибы рода *Candida* spp. Тем не менее несколько последних клинических обзоров продемонстрировали значительные изменения в области эпидемиологии основных возбудителей оппортунистических микозов, в том числе и среди кандидозов [1, 28–32]. Хотя *C. albicans* среди возбудителей кандидемии встречается чаще, в настоящее время значительно увеличилась доля других видов грибов *Candida*, на которые в настоящее время приходится почти 50% всей кандидозной инфекции крови [25–27, 33–34]. В крупном многоцентровом исследовании, проведенном в США, 46% идентифицированных возбудителей в гемокультуре составили *C. albicans* и в 54% образцов крови были выявлены другие представители рода *Candida* spp., а именно – *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei* (26, 16, 8 и 3% соответственно) [33]. Другие исследования показали аналогичные по частоте встречающиеся результаты, хотя частота каждого вида варьировала в различных популяциях пациентов и географических регионах [34]. В европейских странах, таких как Франция, Италия и Швейцария, частота инфекции с *C. glabrata* не увеличилась в той степени, как в США. В Латинской Америке инфекции с *C. glabrata* составляют лишь 4–7% всех случаев кандидемии, тогда как *C. parapsilosis* приходится 16–25% случаев [8]. Причем одной из причин роста *non-albicans* представителей *Candida* по некоторым данным явилось широкое использование флуконазола [10, 25, 35, 36].

C. glabrata является второй наиболее распространенной причиной кандидемии в США. В настоящее время примерно 15–20% случаев инвазивного кандидоза вызваны грибами *C. glabrata*, которые часто демонстрируют устойчивость к противогрибковым препаратам, особенно азолам [10].

Исторически сложилось так, что *C. glabrata* рассматривался как относительно непатогенный сапрофит нормальной флоры здоровых людей, редко вызывающий серьезные инфекции у человека. Тем не менее увеличение частоты использования иммunoупрессивной терапии вместе с широким спектром противогрибковых препаратов, привело к значительному росту частоты значимых инфекций, вызванных *C. glabrata*. В отличие от других видов *Candida* инфекции, связанные с *C. glabrata*, трудно поддаются лечению и часто устойчивы особенно к флуконазолу.

С недавних пор *C. glabrata* признана важным возбудителем внутрибольничных инфекций. Тем не менее до сих пор очень мало известно о его эпидемиологии. Крайне мало исследований и публикаций о *C. glabrata*. Немного известно и о вирулентности этого возбудителя. Как и ряд других видов *Candida*, *C. glabrata* способен образовывать биопленку, состоящую из полисахаридов и препятствующую проникновению противогрибковых препаратов, что, как полагают, способствует развитию инфекции, связанной с центральным венозным катетером, а также парентеральным питанием [37]. Кроме того, *C. glabrata* может иметь приобретенную резистентность к флуконазолу; особенно у пациентов, которые получали ранее профилактику и лечение этим препаратом, что чаще всего встречается в популяции онкогематологических больных и у пациентов после трансплантации органов [8].

До недавнего времени большинство исследований с описанием эпидемиологии внутрибольничных *C. glabrata* были ретроспективными, и лишь несколько из них оценивали независимые факторы риска, связанные с развитием внутрибольничной *C. glabrata*. В частности, J.Vazques и соавт. показали, что пациенты, инфицированные *C. glabrata*, имели большую продолжительность госпитализации (18,8 и 7,6 дней соответственно, $p<0,001$) и более частую верификацию до назначения противомикробных препаратов (100 и 65% соответственно, $p<0,001$) по сравнению с пациентами, у которых другие подвиды *Candida* не выявлялись в ходе исследования [38]. Последние данные свидетельствуют, что распространенность инфекции *C. glabrata* возрастает с увеличением возраста пациента, особенно у пациентов старше 60 лет. Другими предполагаемыми факторами риска инфицирования *C. glabrata* указываются лечение антибактериальными препаратами, например пиперациллин-тазобактамом и ванкомицином, тяжесть основного заболевания и прием глюкокортикоидов [39–41].

Нет никаких уникальных клинических признаков, обусловленных *C. glabrata*-инфекцией. Часто единственным проявлением является персистирующая лихорадка у больного, чье состояние ухудшается, и отсутствие ответа на проведение противомикробной терапии при отрицательных результатах микробиологического обследования. Высокий уровень смертности может ассоциироваться не с высокой степенью вирулентности микроорга-

низма, а являться лишь отражением степени иммунодефицита.

Лечение амфотерицином раньше было «золотым стандартом» в терапии системных грибковых инфекций, несмотря на высокую частоту развития побочных эффектов и плохую переносимость препарата пациентами. Азолы, в частности флуконазол, также рассматривались как препараты выбора для стартовой терапии в отношении большинства представителей грибов рода *Candida*. Однако за последние годы ситуация существенно изменилась и арсенал препаратов, используемых для лечения инвазивных микозов, значительно расширился за счет появления новых азолов, таких как вориконазол и позаконазол, а также эхинокандины, например каспофунгины. Эхинокандины, такие как каспофунгин, активны против почти всех видов *Candida* и имеют благоприятный профиль токсичности. В случае инфицирования *C. non-albicans* эхинокандины предпочтительнее азолов и других представителей противогрибковых препаратов, поскольку они активны в отношении *Candida* spp., включая штаммы, устойчивые к азоловым препаратам (флуконазолу, итраконазолу) и амфотерицину В [42–44]. Уникальная мишень действия каспофунгина, когда взаимодействие происходит только с клеткой гриба, создает благоприятный профиль безопасности для макроорганизма в процессе лечения. Спектр действия включает основных возбудителей микозов: *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Клиническая значимость препарата в отношении дрожжевых и мицелиальных грибов подтверждена исследованиями, которые доказали эффективность каспофунгина при инвазивном кандидозе, резистентном к лечению стандартными антимикотиками, когда назначение препарата при этих осложнениях вполне оправдано [44].

Каспофунгин применяется только внутривенно, поскольку биодоступность его при пероральном применении не превышает 1%. Период полувыведения составляет 9–13 ч, применяется 1 раз в сутки. При ежедневном введении каспофунгина в дозе 50 мг, после первой нагрузочной дозы 70 мг, поддерживается концентрация препарата в крови, равная 1,0 мг/мл, которая является эффективной для лечения инвазивных микозов, вызванных *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Высокие концентрации каспофунгина отмечаются в плазме крови, тканях легких, печени, селезенки и в кишечнике. В эксперименте на мышах концентрация каспофунгина в

печени превышала в 16 раз концентрацию в плазме, в почках – в 2 раза. Концентрации в моче, спинномозговой жидкости, в веществе головного мозга и в стекловидном теле низкие. При гемодиализе препарат не удаляется, поэтому доза каспофунгина не изменяется при почечной недостаточности или при проведении гемодиализа. Модификация дозы проводится лишь при нарушении функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Child-Pugh), в этих случаях начальная доза каспофунгина также составляет 70 мг, но последующие дозы не превышают 35 мг/сут. Наиболее частыми побочными эффектами были лихорадка (12–39%), флебиты в месте инфузии (12–18%), головная боль

(до 15%), тошнота (до 9%). В редких случаях возникала сыпь на теле. Эозинофилия была зарегистрирована у 3% больных, повышение уровня трансаминаз (менее 5 норм) – у 14% пациентов. Значимых нефротоксических проявлений не выявлено [45–47].

Важное преимущество каспофунгина по сравнению с азолами в том, что он не является ингибитором или субстратом какого-либо фермента системы цитохрома Р450 (CYP), что обусловливает минимальное количество межлекарственных взаимодействий. Каспофунгин не оказывает влияния на концентрацию циклоспорина и таクロлимуса. При совместном применении каспофунгина и таクロлимуса возможно снижение содержания

ния последнего в сыворотке крови примерно на 20%, но сам таクロリムス не влияет на фармакокинетику каспофунгина. В случаях их совместного применения необходимо проводить мониторинг за уровнем таクロлима [48]. При одновременном применении каспофунгина и циклоспорина возможно транзиторное повышение активности аспартатаминотрасферазы и аланинаминотрансферазы (не более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), а также увеличение показателя AUC для каспофунгина приблизительно на 35% без изменения концентрации циклоспорина.

Клиническая эффективность и безопасность каспофунгина (в 1-й день 70 мг, далее по 50 мг) подтверждена рядом исследований по отношению к амфотерицину В (0,6–1,0 мг/кг) и была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании (56 центров из 20 стран) при начальной терапии инвазивного кандидоза. Были рандомизированы 239 пациентов, у 224 из них проанализированы результаты лечения. Эффективность (первичный анализ, терапия испытуемым препаратом не менее 5 суток) была сходной в двух группах и составила 73% (у 80 из 109 больных) при терапии каспофунгином, 62% (у 71 из 115 больных) – при лечении амфотерицином В. При вторичном анализе (терапия испытуемым препаратом не менее 5 сут) показатели излечения составили 81% (71 из 88 больных) для каспофунгина и 65% (63 из 97 больных) для амфотерицина В ($p=0,03$). Выживаемость больных в течение 6 и 8 нед была идентичной в двух группах. Частота возникновения токсических эффектов отмечалась достоверно реже при назначении каспофунгина. Ввиду токсичности каспофунгина был отменен у 3 из 114 (3%) больных, амфотерицин В – у 29 из 125 (23%) пациентов ($p=0,03$) [49].

На современном этапе каспофунгин рассматривается как препарат первого ряда для лечения кандидозов взрослых. Назначение каспофунгина при инвазивном кандидозе в сравнении с другими антимикотиками предпочтительно у тяжелых, нестабильных больных с неидентифицированной видовой принадлежностью дрожжевых грибов, а также в случаях прецизионной терапии инвазивных микозов, обусловленных *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* (B-III), и в ситуациях, когда пациенты демонстрируют резистентность к стандартной терапии [50–51]. Не исключено, что показания для назначения каспофун-

гина могут расширяться, и он будет использоваться в профилактических целях у отдельной категории больных.

При проведении микробиологических тестов в соответствии с рекомендациями Clinical Laboratory Standards Institute для *C. glabrata* MIC должна быть ≤ 2 мкг/мл [52–54].

В нашей клинике микробиологический мониторинг госпитальной инфекции в ОРИТ проводится с 1998 г. На долю кандидозов среди возбудителей нозокомиальной инфекции приходилось в среднем 10% в 2004 г. и 12% в 2009 г. Доля кандидемий в этот период составляла 0,4 и 1,6% соответственно. В структуре возбудителей дыхательных путей частота выявления грибов рода *Candida* варьировала от 7,3 до 12% (*C. albicans* – 0%, *C. glabrata* – 41%, *C. tropicalis* – 14,8%). Кандидурия среди всех возбудителей нозокомиальной уроинфекции встречалась в 30–45%, причем 75–85% из них приходилось на долю *Candida* spp. (*C. albicans* – 40,7%, *C. glabrata* – 3,7%).

По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS известно, что в нашей стране около 95% *C. albicans* чувствительны к флуконазолу, однако при этом чувствительность к флуконазолу у *non-albicans* видов грибов рода *Candida* значительно ниже. Так, наименьшие показатели чувствительности отмечены для *C. krusei* (9,0% чувствительных штаммов) и *C. glabrata* – 59,3%. Важно отметить, что показатели резистентности к флуконазолу грибов рода *Candida* различаются в разных отделениях многопрофильных стационаров. ОРИТ хирургического профиля и отделениях хирургии число резистентных штаммов достигало 21 и 23%, а ОРИТ терапевтического профиля этот показатель не достигал и 10% (9,9%). Также необходимо отметить, что у пациентов с хирургической патологией, находящихся в ОРИТ хирургического профиля, было отмечено наибольшее число штаммов, резистентных к вориконазолу, – 18,9 и 17,2% соответственно.

При анализе степени резистентности представителей *Candida* spp. в нашем стационаре мы получили схожие результаты: резистентность к флуконазолу составила 30,5%, к амфотерицину В – 8,5%, к итраконазолу – 12,2%, а к вориконазолу – до 32%. Данное обстоятельство делает ограниченным использование флуконазола для профилактики и лечения кандидозов в условиях ОРИТ, особенно у пациентов, длительное время получающих антибактериальную терапию, терапию глюкокортикоидами и другую

иммуносупрессивную терапию. У этой категории больных считаем возможным назначение каспофунгина. Дополнительным аргументом является получение данных микробиологического обследования. Впрочем, отрицательный результат не является, на наш взгляд, поводом для отказа от этой тактики.

В качестве иллюстрации приводим клинический случай использования каспофунгина у пациентки в отдаленном послеоперационном периоде после ортопедической трансплантации печени (ОТП).

Пациентка С., 45 лет, поступила в ГУЗ СОКБ №1 в октябре 2007 г. с диагнозом: цирроз печени криптогенный. Child B-C. Портальная гипертензия 3-й степени (варикозно-расширенные вены пищевода 4-й степени, асцит, спленомегалия). В лице ожидания находилась менее 1 мес. Болеет с 2001 г. Варикозное расширение вен пищевода выявлено в 2006 г. В 2003 г. проведена биопсия печени – цирроз печени, монолобулярное строение со стромальной и паренхиматозной активностью, жировой гепатоз 2-й степени. Вирусный гепатит исключен при проведении серологического обследования. Проведена ОТП с формированием холедохеюно-анастомоза. Течение послеоперационного периода без осложнений.

Проведенное обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) печени и сосудов печени, рентгенография легких, исследование гемостаза и стандартное клинико-биохимическое обследование, исследование кислотно-основного состояния и газов крови, контроль концентрации циклоспорина (базовой и пиковой), серологическое исследование крови на типирование вирусов гепатита, цитомегаловируса и вируса простого герпеса.

Микробиологическое обследование в послеоперационном периоде выявило:

- 1) в желчи на 10-е сутки – *C. glabrata* $>10^3$ кол/мл (MIC<0,5 для амфотерицина В; MIC<0,125 для итраконазола; MIC=8,0 для флуконазола; MIC=0,125 для вориконазола);
 - 2) в моче на 18-е сутки – *Enterococcus faecium*, 10^6 кол/мл, чувствительный к линезолиду (MIC=1,0), тейкопланину (MIC<0,5), ванкомицину (MIC<1,0), тетрациклину (MIC<1,0);
 - 3) остальные посевы крови, мокроты, мочи с отрицательным результатом.
- Проведенное лечение:
- 1) антибактериальная терапия (цефтриаксон 4 г/сут + метрогил 1,5 г/сут) в течение первых 10 сут послеоперационного периода;

- 2) противогрибковая терапия флюконазолом внутривенно в дозе 300 мг в течение 7 сут с последующим переводом на длительный пероральный прием 150 мг 1 раз в 3 дня;
- 3) противовознущая терапия;
- 4) антикоагулянтная терапия – весел-дуэ 2 капсулы в сутки;
- 5) инфузионно-трансфузионная терапия – по показаниям;
- 6) парентеральное питание в течение первых 5 сут с последующим переводом на энтеральное питание.

Выписка из стационара на 27-е сутки. При выписке анализы в пределах нормы, концентрация циклоспорина: C_0 – 267 нг/мл, C_2 – 738 нг/мл. Рекомендованная терапия: соблюдение диеты, ограничение нагрузок, продолжить иммuno-супрессивную терапию – циклоспорин – 300 мг/сут, миофеноловая кислота 4 капсулы в сутки, преднизолон 15 – 12,5 мг/сут; весел 2 капсулы в сутки, миакальцик спрей до 2 раз в сутки, уросан 2 капсулы в сутки; дифлюкан 150 мг 3 раза в неделю.

Повторно пациентка была госпитализирована в наш стационар через 1 мес (в декабре 2007 г.) с жалобами на мышечные боли, слабость, головокружение, озноб и повышение температуры до 39,4–40,2°C. Находилась на иммuno-супрессивной терапии: циклоспорин 300 мг/сут, миофеноловая кислота – капсулы в сутки, преднизолон 7,5 мг/сут. При обследовании патологии со стороны легких (КТ) не выявлено. При УЗИ брюшной полости была диагностирована спленомегалия, подтверждённая при проведении КТ. В анализах умеренное повышение печеночных трансаминаз, креатинина и мочевины, а также – стойкая нейтропения (лейкоциты – 2,0–2,4×10⁹/мл). Для выяснения причины нейтропении была проведена дифференциальная диагностика между холестатическим холангиигенным сепсисом, вирусной пневмонией и аутоиммунным агранулоцитозом. Диагноз: цирроз трансплантата, портальная гипертензия, отечно-асцитический синдром. Варикозно-расширенные вены пищевода 1-й степени. Рубцовая стриктура гепатико-коноанастомоза. Хронический рецидивирующий холангит. Холангиигенный сепсис. Гепаторенальный синдром. Лечение включало в себя коррекцию иммuno-супрессивной терапии, применение глюкокортикоидов и противовирусной терапии, курс антибактериальной (меронем 4 г/сут в течение 14 дней внутривенно с последующим переходом на сульфадиафен 4 г/сут в течение 14 дней

внутривенно) и противогрибковой терапии (флюконазол – 300 мг внутривенно в течение 18 сут), инфузионную терапию. При микробиологическом исследовании крови и мочи роста микроорганизмов не обнаружено. Больная была выписана на 37-е сутки. В общем анализе крови сохранилась нейтропения (лейкоциты – 3,1×10⁹/мл). Рекомендовано продолжить иммuno-супрессивную терапию циклоспорином 260 мг/сут, уросан – 500 мг/сут, тромбоасс 100 мг/сут.

Последующие плановые госпитализации в январе, феврале, мае, июне, августе и октябре 2008 г. обусловлены низким уровнем циклоспорина (C_0 – 107,26–57,05 нг/мл; C_2 – 126,3–122,12 нг/мл) и сохраняющейся умеренной нейтропенией (уровень лейкоцитов 2,9–3,7–4,1–5,9×10⁹/мл). Основные жалобы на выраженный зуд кожи. При микробиологическом исследовании биологических сред (кровь, моча, кал) роста не выявлено. На фоне проводимой терапии сохранились клинический и лабораторный синдромы холестаза. Проведена пункционная биопсия печени и наружно-внутреннее чрескожное чреспечевочное дренирование желчных протоков. По совокупности полученных результатов принято решение о включении пациентки в лист ожидания на ретрансплантацию печени.

С сентября переведена на терапию таクロлимусом 6 мг/сут, доза корректирована по уровню азотистых шлаков крови (C_0 – 8,2 нг/мл).

В июле 2009 г. больная вновь поступила в ГУЗ СОКБ №1 с жалобами на одышку, слабость, боли в горле при глотании, боли в грудной клетке колющего характера преимущественно в области левой лопатки, периодическое повышение температуры до фебрильных цифр, озноб. Считает себя больной в течение 4 дней. Диагноз при поступлении: состояние после ОТП по поводу криптогенного цирроза. Child C. Вторичный холестатический гепатит смешанного генеза, рецидивирующий холангит. Портальная гипертензия. Асцит. Варикозно-расширенные вены пищевода 1-й степени. Гепаторенальный синдром. Внебольничная пневмония в нижней доле слева. Дыхательная недостаточность 2-й степени. Учитывая тяжесть состояния (APACHE II – 30 баллов), степень полиорганной недостаточности (SOFA – 10 баллов) пациентка госпитализирована в ОРИТ: в сознании, астенизована, кожные покровы бледные с желтушным оттенком, одышка до 24–28 уд/мин, гипотония (arterialное давление – 60/30 мм рт. ст.),

тахикардия (частота сердечных сокращений – 92–98 уд/мин), снижение диуреза до 20,0 мл/ч (<0,4 мл/кг/ч), температура <36°C. При обследовании: рубцовые стенозы трахеи более 10 нг/мл, лейкоциты – 27,0–31,0×10⁹/мл, палочкоядерные нейтрофилы – 13%, билирубин – 74 мкмоль/л, креатинин – 258 мкмоль/л, мочевина – 19,9 ммоль/л. По данным иммuno-грамм отмечалась выраженная гиперглобулинемия класса A на фоне высокого С-реактивного протеина, циркулирующий иммунный комплекс и C₃, активность фагоцитарного звена значительно снижена; в Т-клеточном звене умеренное снижение Т-цитотокса.

КТ легких: пневмония левого легкого, вероятнее всего, грибковой этиологии. Магнитно-резонансная томография печени: многокамерный абсцесс S7 правой доли печени. Гепатосplenомегалия. Портальная гипертензия. Асцит.

Данные микробиологического обследования:

- 1) кровь – *Klebsiella pneumoniae* spp. *pneumoniae*, умеренно чувствительная к пиперациллину/тазобактаму (MIC=32), чувствительная к имипенему (MIC<1), меропенему (MIC<0,25);
- 2) желчь – на 1-е сутки: *Pseudomonas aeruginosa* более 10³ кол/мл, чувствительная к пиперациллину (MIC=8), цефтазидиму (MIC=4), цефепиму (MIC=2), аминогликозидам (MIC<1) и фторхинолонам (MIC<0,5) и на 21-е сутки: *Enterococcus faecium* 10⁵ кол/мл + *Klebsiella pneumoniae* spp. *pneumoniae* 10⁵ кол/мл, умеренно чувствительная к левофлоксацину (MIC=4);
- 3) мокрота – *Acinetobacter baumannii* 10⁸ кол/мл, умеренно чувствительный к имипенему (MIC=8) + *Staphylococcus aureus*, MRSA, 10⁶ кол/мл, устойчивый к бензилпенициллину, оксациллину, цiproфлоксацину, норфлоксацину, моксифлоксацину.

Серологическая диагностика вирусной инфекции (цитомегаловирус, вирус простого герпеса) – отрицательный результат.

Проводилась инфузионная терапия, гемодинамическая инотропная поддержка, заместительная гемотрансфузионная терапия, коррекция гемостаза и иммунного статуса (пентаглобин в дозе 5 мг/кг/сут в течение 72 ч), три курса антибактериальной терапии (ципрофлоксацин 800 мг, сульфадиафен 4 г/сут, меронем 3 г/сут) с учетом данных микробиологического обследования.

С учетом анамнеза, тяжести состояния и имеющихся факторов

риска развития инвазивного кандидоза (ОТПП в анамнезе, длительная иммуносупрессивная терапия, многократные курсы длительного приема глюкокортикоидов, неоднократные курсы антибактериальной и противогрибковой терапии флюконазолом с высокой вероятностью развития приобретенной резистентности к азолам, выявление *C. glabrata* в предшествующие госпитализации), данные дополнительного обследования решено провести терапию каспофунгином по принятой схеме: нагрузочная доза – 70 мг, далее по 50 мг ежедневно внутривенно под контролем печеночных тестов, несмотря на отсутствие положительных микробиологических тестов.

На фоне проведенной терапии достигнуто клинико-лабораторное улучшение в состоянии пациентки, регресс признаков воспаления, нормализация температуры, лейкоцитоза и положительная КТ-динамика органов грудной клетки: пневмония нижней доли левого легкого в стадии рассасывания. Концентрация таクロимуса $C_0=15,4$ нг/мл. Пациентка выписана домой под наблюдение.

Заключение

Вероятность кандидозной инфекции у данной пациентки обусловлена наличием практически всех факторов риска кандидемии. Приведенный клинический случай иллюстрирует эффект каспофунгина, своевременно назначенного по клиническим показаниям без микробиологического подтверждения грибковой инфекции. Выбор каспофунгина для эмпирической терапии у больной с тяжелым сепсисом основывался также на предположении о приобретенной резистентности к азолам.

Литература

- McNeil M, Nash S, Hajjeh R et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States 1980–1997. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 641–7.
- Martin G, Mannito D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–54.
- Kao A, Brandt M, Pruitt W et al. The Epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1164–70.
- Edmond M, Wallace S, McClish D et al. Nosocomial bloodstream infections in United States Hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239–44.
- Yamazaki T, Kume H, Murase S et al. Epidemiology of visceral mycosis: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1732–8.
- Groll A, Shab P, Menzel C et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23–32.
- Yun-Liang Yang, Hsiao-Hsu Cheng, Hsiu-Jung Lo. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from different age populations in Taiwan 2006; 44 (3): 237–42.
- Pagano L, Caira M, Candoni A et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068–75.
- Pagano L, Caira M, Nosari A et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplantation: the SEIFEM B-2004 study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1161–70.
- Chang A, Neofytos D, Horn D. Candidemia in the 21st century. *Future Microbiology* 2008; 3 (4): 463–72.
- Bow EJ. Considerations in the approach to invasive fungal infection in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2008; 140: 133–52.
- Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2002; 139: 519–1. Important paper regarding invasive fungal infections (IFIs) in hematopoietic stem cell transplants (HSCTs).
- Cornet M, Fleury L, Maslo C et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect* 2007; 51: 288–96.
- Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 608–15.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005; 32: 358–66.
- Singh N, Paterson DL. Aspergillus infection in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1980; 18: 44–69.
- Verdun Lunel FM, Meis JF. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 34 (3): 213–20.
- Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 974–90.
- Hamadani M, Hofmeister CC, Jansak B et al. Addition of infliximab to standard acute graft-versus-host disease prophylaxis following allogeneic peripheral blood cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 783–9.
- Martin SI, Marty FM, Fiumara K et al. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 16–24.
- Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (6): 1526–30.
- Fraser VJ, Jones M, Dunkel J et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (3): 414–21.
- Hachem R, Hanna H, Kontoyannis D et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112 (11): 2493–99.
- Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21 (4): 606–25.
- Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995; 155 (22): 2429–35.
- Viscoli C, Girmeria C, Marinus A et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28 (5): 1071–9. Important work on candidemia in cancer patients.
- Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (5): 1782–7.
- Auberger J, Lass-Flörl C, Ulmer H et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Haematol* 2008; 88 (5): 508–15.
- Candoni A et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068–75.
- Kami M, Machida U, Okuzumi K et al. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with hematological malignancy. *Br J Haematol* 2002; 117: 40–6.
- Marr KA, Carter RA, Crippa F et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909–17. Key work regarding epidemiology and outcome in HSCT.
- Perkbofer S, Lass-Flörl C, Hell M et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36 (6): 531–6.
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (12): 1695–703.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009; 37 (5): 1612–8.
- Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002; 40 (4): 1298–302.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol* 2010; 36 (1): 1–36.
- Paul L, Fidel Jr, Jose A, Vazquez and Jack D. Sobel. *Candida glabrata*: Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with

- Comparison to C. Albicans Clin Microbiol Rev* 1999; 12 (1): 80.
38. Vazquez JA, Dembry LM, Sanchez V et al. 1998. Nosocomial *Candida glabrata* colonization: an epidemiologic study. *J Clin Microbiol* 36: 421–6.
39. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 851–6.
40. Horn D, Ostrosky-Zeichner L, Morris M et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 223–9.
41. Dupont B, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L et al. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. *Critical Care* 2009; 13: R159.
42. Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN. Activity of MK-0991 (L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 33–7.
43. Bachmann SP, VandeWalle K, Ramage G et al. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3591–6.
44. Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 513–21.
45. Hadju R, Thompson R, Sundelof JG et al. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2339–44.
46. Stone J, Migoya E, Li S et al. Safety and pharmacokinetics of higher doses of caspofungin. *abstr. A-1389, 42nd ICAAC, San Diego*, 2002.
47. Sable C, Nguyen B, Chodakewitz J et al. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transplant Infect Dis* 2002; 4: 25–30.
48. Ullmann A. Review of the safety, tolerability and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 263–71.
49. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *New Engl J Med* 2002; 347: 2020–9.
50. Pappas P, Rex J, Sobel J et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–89.
51. Pappas P, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503–35.
52. Clinical Laboratory Standards Institute: Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters; approved guideline, third edition. CLSI, 2008a, Document M23-A3.
53. Pfaller M, Diekema D, Ostrosky-Zeichner L et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2620–9.
54. Andes D, Diekema D, Pfaller M et al. In vivo comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2497–506.
55. Pfeiffer C, Garcia-Effron G, Zaas A et al. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2373–80.
56. Zimbeck A, Iqbal N, Ablquist A et al. FKS mutations and elevated echinocandin MIC values among *Candida glabrata* isolates from US population-based surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; Epub 2010 Sep 13.
57. Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. СПб, 2008.

Анаэробный неклостридиальный цеплюлит верхней конечности (клиническое наблюдение)

А.С.Ковалев, Е.Н.Горожанкина

Главный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России,
МО, г. Балашиха

Резюме. Описан клинический случай анаэробного неклостридиального цеплюлита верхней конечности, вызванный грамположительными кокками рода *Peptostreptococcus* spp.

Ключевые слова: анаэробная неклостридиальная инфекция.

Of non-clostridial anaerobic cellulitis of the upper limb (clinical supervision)

A.S.Kovalev, E.N.Gorozhankina

Main Military Clinical Hospital for Interior Troops, Ministry of Internal Affairs of Russia

Summary. Describes a case of non-clostridial anaerobic cellulitis of the upper limb caused by grammpositiv *Peptostreptococcus* spp.
Key words: non-clostridial anaerobic infection.

Сведения об авторах

Ковалев А.С. – канд. мед. наук, засл. врач РФ, полковник мед. службы, нач. отд-ния гнойной хирургии и ожоговой травмы ГВКГ ВВ МВД России

Горожанкина Е.Н. – ст. лейтенант мед. службы, ст. врач-инфекционист инфекц. отд-ния МОСЧ ГВКГ ВВ МВД России

Анаэробные бактерии представляют собой разные группы микроорганизмов, способных удовлетворять энергетические потребности при отсутствии

кислорода (не более 0,5% для строгих анаэробов и от 2 до 8% для умеренно облигатных анаэробов). Они формируют нормальную микрофлору человека и в отдельных локу-

сах (прямая кишка, ротовая полость) превышают на несколько порядков число аэробных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и др.) и факультативно анаэробных

Рис. 1. Сливная геморрагическая сыпь на правой верхней конечности.



Рис. 2. Диагностический разрез на дистальной фаланге III пальца правой кисти.



Рис. 3. Наложение лампасных разрезов на правой верхней конечности.



(семейство *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. и др.) микроорганизмов. Анаэробную инфекцию можно заподозрить по ряду косвенных признаков. Это прежде всего наличие заболевания, прочно ассоциируемого с анаэробной этиологией (периодонтит, аспирационная пневмония, интраабдоминальная инфекция, раны после укусов животных и человека), и клинических условий, связанных с деструкцией тканей и бедным их кровоснабжением (при травме, злокачественных новообразованиях).

Существенную роль играет близкая локализация инфекции к поверхности слизистых оболочек, газообразование в ткани, формирование абсцесса, гнилостный запах отделяемого. Однако ни один из перечисленных признаков не является специфичным. Среди анаэробных грамположительных кокков внимание заслуживают представители рода *Peptostreptococcus* spp., которые могут локализоваться практически во всех органах и тканях, включая центральную нервную систему. Менингит, вызванный *Peptostreptococcus* spp., обусловлен диссеминацией возбудителя из первичного очага различными путями (гематогенным, лимфогенным, контактным), характеризуется синдромом интоксикации, менингеальным синдромом, энцефалической реакцией, отеком и набуханием головного мозга, острой дыхательной недостаточностью и острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Серьезную проблему анаэробные кокки представляют при полимикробных инфекциях кожи и мягких тканей. Наряду с микроаэрофильными стрептококками *Peptostreptococcus* spp. определяют течение некротизирующего фасцита, синергидной гангрены, пролежневых язв, гнойных осложнений при синдроме диабетической стопы (особенно при длительно существующих язвах), укушенных ран, парапроктитов.

Установлено, что частота выделения пептострептококков среди всех случаев бактериемий, вызван-

ных анаэробными бактериями, составляет от 4 до 15%.

Анаэробные грамположительные кокки редко выделяются в монокультуре. В подавляющем большинстве случаев они составляют только часть полимикробных ассоциаций, наряду с аэробными грамположительными кокками (инфекции кожи и мягких тканей), аэробными грамотрицательными бактериями (интраабдоминальные и тазовые инфекции) и другими анаэробами.

Принципы лечения неклостридиальной анаэробной инфекции

Результаты лечения гнилостной инфекции зависят от системы комплексного лечения,ключающего оперативное вмешательство (местное лечение), детоксикацию, антибактериальную терапию, стимуляцию естественной и иммунологической сопротивляемости организма и коррекцию морффункциональных нарушений органов и систем (общее лечение).

Оперативное лечение гнилостной инфекции мягких тканей заключается в радикальной хирургической обработке. Рассечение тканей начинается с неповрежденной кожи, разрез проходит через всю пораженную зону и заканчивается на границе неповрежденных тканей. Затем производится широкое тщательное иссечение пораженных тканей, не взирая на обширность дефекта, образующегося после хирургической обработки. Края раны широко разводятся, сохранившиеся непораженные кожные лоскуты выворачиваются и фиксируются к ближайшим участкам кожи. Образовавшаяся рана промывается пульсирующей струей раствора антисептика и тщательно высушивается с удалением мелких кусочков некротических тканей с помощью электроотсоса или другого вакуум-аппарата. Дальнейшее ведение раны осуществляется с помощью фракционного орошения через трубки кислородотдающими растворами или растворами диоксидина, метронидазола, а также рыхлого тампонирования

марлевыми салфетками, смоченными мазью на водорастворимой основе (левомеколь, диоксидин). После купирования процесса и появления грануляций весьма часто применяется кожная пластика образовавшихся дефектов. В тех случаях, когда имеется тотальное поражение мягких тканей сегмента конечности, возникает необходимость в ампутации ее (рис. 1–6).

Клиническое наблюдение

Больной К., 20 лет, доставлен в реанимационное отделение ГВКГ ВВ МВД России в крайне тяжелом состоянии, которое было обусловлено выраженной гипотонией и сердечной недостаточностью. При поступлении сознание ясное, заторможено. Предъявлял жалобы на слабость. Из анамнеза: за 10 дней до поступления в госпиталь отмечал наличие болезненной «трещины» на ладонной поверхности ногтевой фаланги III пальца правой кисти. Ее появление связывал с сухостью кожи. За медицинской помощью не обращался. Смазывал кожу жирным кремом для рук. В день поступления поднялась высокая температура тела с ознобом, потеря сознания с резким падением давления и судорожным синдромом. При поступлении зрачки одинаковых размеров, средней величины, реакция на свет хорошая. Очаговой неврологической симптоматики не отмечено. Геморрагические высыпания на туловище, нижних конечностях, лице размерами от мелкоточечных до 6–8 мм и в большей степени на правой верхней конечности, где от кисти до надплеча имелись множественные сливающиеся между собой пятна багрово-синюшной окраски, расположенные циркулярно с участками отслоившегося эпидермиса, после вскрытия флегкени такие же на правом плече: в нижней трети – циркулярные и в средней трети – мозаично расположенные.

Подкожная крепитация отсутствовала. Рука теплая на ощупь, пульсация магистральных артерий отчетливая на всем протяжении. Умеренный отек правого плеча. Дисталь-

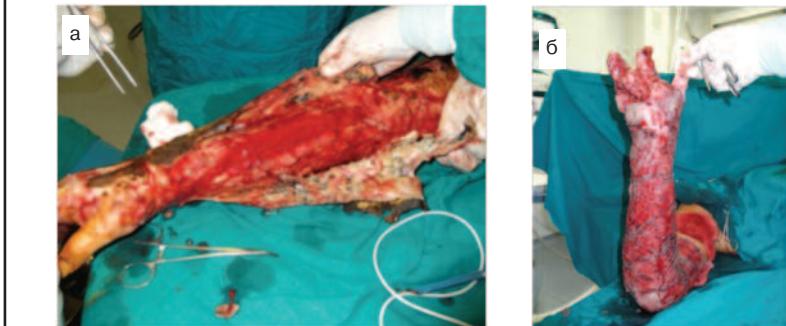
ные фаланги пальцев правой кисти темно-синего цвета, с сухой мумификацией тканей, без признаков воспаления. Кожные покровы бледные с серовато-землистым оттенком. На ладонной поверхности ногтевой фаланги III пальца правой кисти имелась линейной формы поверхностная эпителизированная рана длиной 4 мм, без признаков воспаления и отделяемого. Движения в суставах верхних и нижних конечностей были в полном объеме. Акроцианоз. Тахипноэ 35 в 1 мин. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводилось во все отделы, с единичными сухими хрипами. Сатурация – 80%. Тоны сердца глухие. Пульс нитевидный, слабого наполнения, 120 в 1 мин. Артериальное давление 70/20 мм рт. ст. На следующий день появилась боль и слабость в правой верхней конечности, общая слабость, одышка, рецидив затылочных мышц. Отмечалось увеличение количества геморрагических высыпаний на туловище, нижних конечностях, лице и в большей степени на правой верхней конечности, сливающихся между собой в виде пятен синюшно-багрового цвета.

Результаты исследований при поступлении: клинический анализ крови: гемоглобин – 124 г/л, эритроциты – $4,32 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $14,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 83%, юные – 2%, палочкоядерные – 37%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 9%, скорость оседания эритроцитов – 7 мм/ч, тромбоциты – $224 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение аланинаминотрансферазы до 77,1 $\mu\text{ММоль}/\text{л}$, мочевины до 8,35 $\text{ммоль}/\text{л}$, креатинина до 236,6 $\text{ммоль}/\text{л}$ и глюкозы до 6,58 $\text{ммоль}/\text{л}$, а также снижение показателей белка до 50 $\text{г}/\text{л}$ и альбумина – 32,5 $\text{г}/\text{л}$. В общем анализе мочи отмечалась протеинурия до 0,66%. На рентгенограмме органов грудной клетки – картина септической пневмонии. Рентгенография правого предплечья и кисти – без патологических изменений. Эхокардиография – органической клапанной патологии не выявлено; полости сердца не расширены; глобальная функция левого желудочка не нарушена. Ультразвуковое исследование органов брюшной и грудной полостей и дуплексное исследование сосудов правой верхней конечности: ультразвуковые признаки увеличения и токсических изменений печени, диффузных изменений селезенки, выраженных токсических изменений поджелудочной железы, острой токсической почки с двух сторон, реактивных изменений паранефрального пространства, очаговых изменений мягких тканей

Рис. 4. Сухая мумификация кожи и подкожной клетчатки правой верхней конечности (а, б).



Рис. 5. Некрэктомия и свободная аутодермопластика расщепленными кожными лоскутами гранулирующих ран правой верхней конечности (а, б).



правой верхней конечности. Осмотрен ангиохирургом: данных за тромбоз магистральных сосудов не выявлено. Осмотрен неврологом и инфекционистом. Выполнена лумбальная пункция. Анализ ликвора от 14.12.2011 г.: лейкоциты – 28 160, нейтрофилы – 214. По данным компьютерной томографии головы, органов грудной клетки и брюшной полости от 14.12.2011 г. признаков патологических изменений вещества головного мозга не выявлено; двусторонняя полисегментарная (септическая) бронхопневмония; умеренно выраженная гепатосplenомегалия; диффузные изменения паренхимы печени по типу острого токсического гепатита; незначительное количество свободной жидкости в правом боковом кармане; двусторонний паранефрит. Посев из зева от 14.12.2011 г.: *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus milleri*. Посев из носа от 14.12.2011 г.: *S. pneumoniae*. Посев мокроты от 19.12.2011 г.: *Streptococcus* spp. и β-гемолитический 10⁹ кое/л. Посев ликвора от 19.12.2011 г.: негативные нейсерии. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) ликвора от 16.12.2011 г.: стрептококк. ПЦР крови от 16.12.2011 г.: пептострептококк. Фибробронхоскопия от 19.12.2011 г.: слизисто-гнойный бронхит 1-й степени интенсивности воспаления. Посев из раны правого предплечья от 16.12.2011 г. роста не дал. Посев из раны и мочи от

23.12.2011 г.: *Acinetobacter baumannii haemolyticus*, резистентный ко всем исследуемым антибиотикам. Проводилась инфузционно-дезинтоксикационная терапия до 3 л жидкости в сутки, тромбоцитарный концентрат, альбумин 20% 200 мл в день, лазикс 40 мг, манит, олиглиномель 1500 мл в вену, в зонд нутризон 500,0 и 5% глюкоза 500,0; прессорные амины (адреналин, мезатон, норадреналин); антибактериальная терапия (меронем 1 г 3 раза в день, метрогил 100 2 раза в день, линезолид 300 2 раза в сутки, далее: цефоперазон 1,0 г 2 раза в сутки, илинезолид по 600 мг 2 раза в день внутривенно капельно), антистафилококковая плазма 2 дозы; реополиглюкин 400 мл, трентал 5 мл; гепарин 20 000 ЕД/сут, вазопрессорная терапия, гордо克斯, противоязвенная терапия, гормональная терапия (преднизолон, гидрокортизон), иммунотерапия (петоглобин).

Тяжесть состояния пациента была обусловлена тяжелым сепсисом, септическим шоком, полиорганной недостаточностью (энцефалопатия на фоне вторичного менингита, острой дыхательной недостаточностью, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови).

С целью исключения наличия гнойного источника на дистальной фаланге III пальца правой кисти произведен разрез кожи – отделяемого не получено, цвет подкожно-жировой клетчатки пальца тусклый.

Рис. 6. Конечный результат лечения (а, б).



Учитывая появление у больного признаков анаэробного неклостридиального цеплюлита правой верхней конечности проведено наложение лампасных разрезов и фасциотомия на правом предплечье, плече и кисти. Отмечалось выделение из ран умеренного количества серозного прозрачного желтого цвета отделяемого, без газа. Подкожножировая клетчатка в операционных ранах была тусклого цвета, кровоточила. Мышечная ткань розового цвета, жизнеспособна, при контакте сокращалась. 20.12.2011 г. наложены дополнительные лампасные разрезы на правом предплечье.

29.12.2011 г. отмечено кровотечение из эрозий желудка с падением гемоглобина до 65 г/л.

На основании данных объективного статуса, лабораторных и инструментальных методов обследования выставлен заключительный диагноз: Тяжелый сепсис, молниеносная форма. Септический шок. Анаэробный неклостридиальный цеплюлит правого плеча, предплечья и кисти. Двусторонняя септическая пневмония. Гнойный вторичный менингит. Полиорганная недостаточность. Коагулопатия потребления. Состоявшееся желудочно-кишечное кро-

вотечение. Постгеморрагическая анемия. Тромбоз правой артериальной ладонной дуги. Сухая мумификация дистальных фаланг II–V пальцев правой кисти.

После проведенной комплексной терапии состояние улучшилось, пневмоническая инфильтрация разрешилась, эрозии слизистой желудка эпителизировались.

11.01.2012 г. произведена операция: экзартикуляция V пальца с резекцией V пястной кости, ампутация ногтевой и средней фаланг IV пальца, ампутация III пальца на уровне проксимальной головки основной фаланги, ампутация II пальца на уровне проксимальной головки средней фаланги правой кисти, некрэктомия правого плеча, предплечья и кисти, свободная аутодермопластика расщепленными кожными лоскутами гранулирующих ран правого предплечья и плеча. Приживление кожных лоскутов хоропее. Выписан из госпиталя в удовлетворительном состоянии.

Список использованной литературы

1. Богомолова Н.С., Большаков Л.В. Анаэробная инфекция в абдоминальной хирургии. Вест. РАМН. 1996; 2: 30–3.

2. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. М, 2002.

3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. М, 2002.

4. Французов В.Н., Ефименко Н.А., Шестопалов А.Е. и др. Некоторые аспекты интенсивной терапии у больных с тяжелыми формами инфекций мягких тканей, вызванными анаэробными неспоробразующими бактериями. Хирургия. 1999; 10: 21–3.

5. Anonymous. A randomized multicentre trial of pefloxacin plus metronidazole and gentamicin plus metronidazole in the treatment of severe intra-abdominal infections. Report from a Swedish Study Group. J Antimicrob Chemother 1990; 26 (Suppl.B): 173–80.

6. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibiotics. Drug Saf 1999; 21 (5): 407–21.

7. Barboza E, del Castillo M, Yi A, Gotuzzo E. Clindamycin plus amikacin versus clindamycin plus aztreonam in established intra-abdominal infections. Surgery; 116 (1): 28–35.

———— * —————

