

Том 6, 2008 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



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

**Издательский холдинг
«Медиа Медика»**

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

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

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

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

Все права защищены.
©2008 «Медиа Медика»



инфекции в хирургии

Том 6

№4, 2008

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

И.А. Ерюхин

Б.Р. Гельфанд

Заместители главных редакторов:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы (часть 1)

А.Б.Земляной, А.О.Жуков, С.А.Оруджева

5

Возможности использования фармаконутриентов в лечении больных с сепсисом

Д.С.Цветков

14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проникновение ванкомицина в клапаны сердца

С.В.Яковлев, Д.В.Щека, Г.С.Швырева, Е.А.Фонцева, А.А.Силаев, П.А.Торубаров

21

Влияние тяжелой ожоговой травмы на иммунный статус детей раннего возраста

С.А.Артемов, В.В.Ломиворотов, Н.И.Камзалакова, Г.В.Булыгин

25

Дискриминантный анализ и показатели иммунного статуса в прогнозировании течения обострения хронического остеомиелита

А.А.Корженевский

29

Данные микробиологического мониторинга и антибактериальная терапия гангрены легкого

Т.В.Фадеева, С.А.Верецагина, С.В.Растопухов, А.С.Коган, Е.Г.Григорьев

33

Некротический мезо- и параколит в терминальной стадии инфицированного панкреонекроза

Е.Г.Григорьев, М.В.Садах, Т.Н.Бойко, В.И.Капорский, С.А.Гельфанд, Я.А.Дворянов, А.В.Калиниченко, С.А.Колмаков

38

«Антикатаболическая» нутритивная поддержка при системной воспалительной реакции с полиорганной дисфункцией: эффективность и целесообразность

Д.А.Левит, И.Н.Лейдерман, А.Л.Левит

43

Хронологическая изменчивость микрофлоры ран и антибактериальная терапия у больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете

А.Я.Коровин, С.Б.Базлов

47

Особенности ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу инфекционных осложнений

В.К.Николенко, Б.П.Буряченко, Д.В.Давыдов

50

Этапное лечение больной инфицированным панкреонекрозом, осложнившимся некротическим мезо- и параколитом и множественными толстокишечными свищами. Клиническое наблюдение

Е.Г.Григорьев, М.В.Садах, С.А.Гельфанд, В.И.Капорский, Т.Н.Бойко, Г.П.Спасов, Я.А.Дворянов

56

Трехпросветный пищеводный зонд-обтуратор Сентстакена–Блэкмора

П.В.Подачин, Н.В.Куницын, С.В.Чубченко, И.Н.Сорокава

57

ПРЕЗЕНТАЦИЯ

Доказательная медицина в клинической практике

Б.Р.Гельфанд

61

НЕКРОЛОГ

Фарид Сулейманович Галеев

74

Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы (часть 1)

А.Б.Земляной, А.О.Жуков, С.А.Оруджева

ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Росмедтехнологий, Москва

Введение

Последние 40–50 лет характеризуются значительным ростом числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД), как инсулинозависимым (СД типа 1), так и, в большей степени, инсулинонезависимым (СД типа 2). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2007 г. в 215 странах зарегистрировано 246 млн больных СД. По оценкам экспертов, к 2025 г. прогнозируется увеличение их числа до 380 млн.

Расчеты показывают, что в случае увеличения средней продолжительности жизни до 80 лет больные СД типа 2 будут составлять более 17% всего населения.

Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации. Ампутации нижних конечностей у больных СД производятся в 17–45 раз чаще, чем у лиц без заболевания. Развитие гнойно-некротического процесса на фоне синдрома диабетической стопы (СДС) более чем в 50–75% случаев приводит к нетравматическим ампутациям.

Среди больных СД после первой ампутации подвергаются ампутации второй конечности от 6 до 30% в течение 1–3 лет, через 5 лет – 28–51%.

Лечение больных СДС – это серьезная экономическая проблема. Выбор рационального органосохраняющего лечения существенно сказывается на стоимости лечения и реабилитации пациентов.

Определение

СДС – инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей стопы, а также риск их развития в сочетании с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести.

Классификация форм СДС

Наличие ангиопатии и нейропатии нижних конечностей является ключевым моментом, разграничивающим СДС на два клинико-патогенетических варианта, существенно различающихся по тактике лечения и прогнозу.

1. Нейропатическая инфицированная форма:

- без остеоартропатии;
 - с диабетической остеоартропатией – «стопа Шарко»;
2. Нейроишемическая форма.

Классификация вариантов поражения стопы у больных СД

Наиболее широко используется классификация Wagner (F.Wagner, 1981). В этой классификации различают следующие степени поражения:

1. Язвенный дефект отсутствует, но есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, выпячивание головок метатарзальных костей, другие костные и суставные аномалии.
2. Поверхностная язва без признаков инфицирования.
3. Глубокая язва, но без вовлечения в процесс костной ткани.
4. Глубокая язва с образованием абсцесса, с вовлечением в процесс костных структур.
5. Ограниченная гангрена (пальца или части стопы).
6. Гангрена всей стопы.

Таблица 1. Классификация диабетических язв

Стадия	Степень			
	0	1	2	3
	полностью эпителизированное поражение	поверхностная рана	рана проникает в сухожилие или капсулу сустава	рана проникает в кость или сустав
А Нет инфекции Нет ишемии	0А (0%)	1А (0%)	2А (0%)	3А (0%)
В Инфекция	0В (12,5%)	1В (8,5%)	2В (28,6%)	3В (92%)
С Ишемия	0С (25%)	1С (20%)	2С (25%)	3С (100%)
Д Инфекция Ишемия	0Д (50%)	1Д (50%)	2Д (100%)	3Д (100%)

В классификации Wagner разделение язв (ран) основано на глубине язвы (раны) и размере некроза ткани. Эта классификация не отражает в полной мере роль инфекции и ишемии в развитии гнойно-некротического поражения.

В клинической практике все чаще применяется классификация University Texas San Antonio (UTSA) (табл. 1), которая связывает глубину поражения с ишемией и инфекцией. UTSA-классификация используется во многих международных диабетических центрах. Она суммирует важные элементы патогенеза диабетической язвы: инфекцию, ишемию и глубину гнойно-некротического процесса.

В классификации представлен статистически обоснованный исход лечения, т.е. вероятность ампутации в зависимости от глубины поражения и наличия таких факторов, как ишемия и инфекция.

Этиология и патогенез

Этиопатогенез развития СДС сложен и связан с несколькими первичными факторами, которые включают нейропатию, ишемию, инфекцию, на фоне которых могут развиваться тяжелые гнойно-некротические процессы (табл. 2).

Диабетическая нейропатия – нарушения функций периферических нервов у больных СД, характеризующиеся наличием характерных симптомов и/или признаков после исключения других причин.

Диабетическая нейропатия – самое распространенное осложнение СД, связанное с нарушением функций нервной системы и включающее сенсорную, моторную и автономную (вегетативную) нейропатии.

Данные по частоте полинейропатии зависят от метода диагностики поражений нервной системы. Так, при применении электрофизиологических методов исследования и миографии частота поражений функции периферических нервов увеличивается до 70–100%.

Стадии развития диабетической нейропатии

- Субклиническая (диагностируется лишь при проведении электромиографического исследования или биопсии нерва).
- Стадия клинических проявлений (диагностируется при общеклиническом обследовании).
- Стадия осложнений (полная потеря всех видов чувствительности, деформация стоп, трофические язвы стоп).

Сенсорная нейропатия подразделяется на острую и хроническую.

Острая сенсорная нейропатия наиболее часто встречается после метаболических нарушений, сопровождающихся кетоацидозом или другими серьезными нарушениями метаболизма.

В этих случаях у пациентов выявляются такие симптомы, как парестезии, внезапная острая боль или жжение, гиперестезии, потеря тактильной чувствительности нижних конечностей.

Хроническая сенсорная нейропатия характеризуется нарушением всех видов чувствительности: температурной, болевой, вибрационной. У таких пациентов наиболее высок риск безболезненного повреждения стопы.

Моторная нейропатия развивается паралич мышц стопы, что приводит к деформации стопы и нарушению походки. Вследствие этого возникают зоны повышенного давления, например в области плюснефаланговых суставов, что способствует формирова-

нию мозолей и язв в этой области.

Автономная (вегетативная) нейропатия приводит к нарушению регуляции микроциркуляторной вазодилатации, распределения кровотока и его ауторегуляции. Эти же изменения служат основой для развития характерной для СД артропатии, нейропатических отеков. Симпатическая автономная нейропатия вызывает уменьшение потовыделения, что приводит к сухости кожи, образованию мозолей и трещин, легкой травматизации тканей стопы.

Диабетическая остеоартропатия – прогрессирующая деструктивная артропатия одного или нескольких суставов на фоне неврологического дефицита, обусловленного периферической полинейропатией.

В основе остеолиза при СД лежат микротравмы и ускорение микроциркуляторного кровотока – артериовенозное шунтирование и деминерализация кости, обусловленные периферической полинейропатией.

Таким образом, периферическая автономная нейропатия в сочетании с сенсомоторной нейропатией являются важными факторами в этиопатогенезе образования язв.

Нейропатия является пусковым механизмом в формировании основных признаков СДС.

Под диабетической ангиопатией нижних конечностей понимают наличие таких клинических признаков, как отсутствие пульса на артериях стоп, перемежающаяся хромота, наличие болей покоя и/или изменений, выявляемых при неинвазивном обследовании, указывающих на нарушение кровообращения (определение ВОЗ).

Макроангиопатия

Поражения периферических сосудов при СД являются причиной

Таблица 2. Факторы риска развития СДС

Фактор риска	Симптоматика
Периферическая моторная нейропатия	Клювовидная деформация пальцев, подвывих плюснефалангового сустава, формирование участков гиперкератоза и язвенных дефектов в местах избыточного давления
Периферическая сенсорная нейропатия	Снижение защитной тактильной и болевой чувствительности. Безболезненные микротравмы вследствие избыточного давления, механического или термического повреждения
Периферическая автономная нейропатия Диабетическая остеоартропатия (болезнь Шарко)	Снижение потоотделения, сухость, микротрещины кожи стоп Нарушение строения и функции стопы приводит к избыточному давлению в среднеплантарной области и деструкции одного или нескольких суставов стопы
Поражение периферических сосудов стоп	Снижение кровоснабжения тканей, ухудшение заживления раневого дефекта

ранней инвалидизации и смертности больных.

Поражение крупных сосудов у больных диабетом встречается в виде:

а) атеросклероза (бляшки на интимах);

б) кальцифицирующего склероза Минкеберга;

в) диффузного фиброза интимы.

Эти формы поражения носят мультисегментарный характер и встречаются в коронарных, мозговых, почечных артериях и артериях верхних и нижних конечностей.

Атеросклеротическое поражение артерий крупного и среднего калибра при СД практически не отличается от поражения такого же типа у лиц без СД, за исключением того, что при заболевании такие изменения развиваются значительно в более раннем возрасте, чем при его отсутствии, и характеризуются мультифокальным типом поражения.

Атеросклеротическое поражение нижних конечностей наблюдается в подколенной, большеберцовых артериях и артериях стопы (классический тип атеросклероза сосудов нижних конечностей при СД).

Таким образом, диабетическая полинейропатия и макроангиопатия вызывают взаимоотношения, в итоге ведущие к резкому нарушению микроциркуляции стопы. Эти изменения в совокупности лежат в основе формирования гнойно-некротических осложнений диабетической стопы.

Диабетическая микроангиопатия – специфическое для СД поражение сосудов микроциркуляторного русла. Однако влияние этих изменений на функцию сосудов в коже и мягких тканях конечностей остается не вполне ясным.

Особенности инфекционного поражения

Основной причиной заболеваемости, госпитализации и смертности больных СД является инфекционное поражение нижних конечностей.

Основными микроорганизмами, колонизирующими и инфицирующими повреждения кожных покровов, являются *Staphylococcus aureus* и β -гемолитические стрептококки (группы А, В, С, G). Поэтому они являются наиболее часто выделяемыми микроорганизмами при поверхностных язвах стопы у больных СД. Это обусловлено снижением защитных свойств кожи вокруг язвенных дефектов и тем самым создает благоприятные условия для участия в инфекционном процессе микроорганизмов с низкой вирулентностью.

При длительно не заживающих язвах наряду с грамположительными кокками выделяются энтерококки, энтеробактерии, в наиболее тяжелых случаях, у пациентов с СД типа 1 или на фоне ишемии – облигатные анаэробные микроорганизмы.

Существенным образом, помимо длительности существования язвы (рецидивирования), на частоту выделения микроорганизмов также влияет многократно прово-

димая, не контролируемая по чувствительности микроорганизмов антибактериальная терапия. В таких случаях возрастает частота выделения ассоциаций микроорганизмов, полирезистентной микрофлоры, среди которых встречаются MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные палочки.

Существенное влияние на частоту выделения микроорганизмов оказывают повторные госпитализации, длительная терапия антимикробными препаратами широкого спектра действия, хирургическое лечение, которые являются предрасполагающими факторами к инфицированию язв (ран) стопы полирезистентными микроорганизмами, что значительно ухудшает прогноз лечения.

Важно, что если при впервые развившихся остро инфекциях стопы в большинстве случаев наблюдается моноинфекция, вызванная аэробными грамположительными кокками, то при хроническом процессе приходится сталкиваться с инфекцией полимикробной этиологии.

При обширных гнойно-некротических очагах на стопе у больных СД наиболее часто выделяется смешанная аэробно-анаэробная микрофлора – в 87,7% случаев, только аэробная – в 12,3%. Ассоциации микроорганизмов в гнойном очаге включают от 2 до 14 видов аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных неспорообразующих бактерий. Наиболее часто из аэробных микроорганизмов в ассоциациях встречаются *Staphylo-*

Таблица 3. Варианты микрофлоры при различных клинических формах инфицированной диабетической стопы

Клинические формы СДС	Основные возбудители
Целлюлит без открытой кожной раны	<i>S. aureus</i> ^а , β -гемолитические стрептококки группы А, В, С и G
Инфицированные язвы стопы с чувствительностью к простым антибиотикам ^а	<i>S. aureus</i> , β -гемолитические стрептококки группы А, В, С и G
Инфицированные язвы стопы, хронические или ранее леченные антимикробными препаратами	Полимикробная микрофлора: <i>S. aureus</i> , β -гемолитические стрептококки группы А, В, С и G в комбинации с энтеробактериями
Мацерированные язвы стопы	Полимикробная этиология: <i>P. aeruginosa</i> в комбинации с другими микроорганизмами
Длительно не заживающие язвы стопы на фоне продолжительной антимикробной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия ^б	Полимикробная этиология (часто полирезистентные штаммы): аэробные грамположительные кокки (<i>S. aureus</i> , в том числе MRSA, коагулазонегативные стафилококки, энтерококки), энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные палочки, грибы
Распространенный некроз или гангрена стопы с характерным зловонным запахом	Смешанная микробная флора: грамположительные кокки (включая MRSA, энтерококки), энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные палочки, облигатные анаэробы

Примечание. ^а – часто мономикробная этиология; ^б – антибиотикорезистентные штаммы (метициллин-резистентные *S. aureus* MRSA, ванкомицин-резистентные энтерококки).

coccus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus I-haemolyticus*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, из облигатных анаэробов – *Prevotella melaninogenica*, *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* Кроме того, в ассоциациях встречаются: *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.* Следует отметить высокую

микробную обсемененность тканей гнойного очага (свыше 10^5 бактерий в 1 г ткани).

В табл. 3 представлены наиболее вероятные возбудители у больных с инфекционным поражением стопы на фоне СД.

Следует подчеркнуть сложность купирования инфекционного процесса, обусловленного анаэробно-аэробными ассоциациями, что связано с синергиз-

мом ассоциантов. Нередко вследствие невозможности одномоментной ликвидации гнойного очага у больных СД в течение длительного периода сохраняется открытая послеоперационная рана. Это определяет постоянный риск реинфицирования раны госпитальными высокорезистентными микроорганизмами.

Таблица 4. Объем обследования пациентов с СДС

Виды обследования	Обязательные обследования	Дополнительные обследования
I. Общеклинические методы исследования	Клинический анализ крови, мочи Биохимический анализ крови Коагулограмма ЭКГ Рентгенография органов грудной клетки	Эхокардиография Иммунологические исследования
II. Методы, направленные на оценку гнойно-некротического очага	Рентгенограмма стопы в 2 проекциях Бактериологическое исследование (качественное и количественное) с определением чувствительности к антибиотикам Цитологическое исследование раневых отпечатков	Радиоизотопное исследование стопы Компьютерная томография стопы, голени Газовая хроматография и масс-спектрометрия Морфологическое исследование
III. Методы исследования степени ишемии стопы и характеристика поражения сосудистого артериального русла	Пальпаторное исследование артерий УЗДГ артерий нижних конечностей с определением ЛПИ Дуплексное сканирование артерий Определение транскутанного напряжения кислорода на стопе	Ангиография с контрастированием дистального артериального русла нижних конечностей (по показаниям) Лазерная доплеровская флоуметрия
IV. Методы оценки нейропатии	Исследование болевой, тактильной и вибрационной чувствительности – тупая игла, монофиломенты Semmes Weinstein (5,07), камертон Исследование вибрационной чувствительности (биотезиометр) Оценка сухожильных рефлексов	Электромиография

Примечание. ЛПИ – лодыжечно-плечевой пояс; УЗДГ – ультразвуковая доплерография

Таблица 5. Дифференциальная диагностика между нейропатической и ишемической формой СДС

Нейропатическая форма СДС	Нейроишемическая форма СДС
Сохраненная пульсация артерий	Пульс ослаблен или отсутствует
Возможно наличие симптомов полинейропатии (болевая форма)	Возможно наличие перемежающейся хромоты, ишемических болей покоя
Наличие язв, потертостей, мозолей в местах избыточного плантарного давления	Акральные некрозы (пальцы, межпальцевые промежутки, пяточная область)
Наличие участков гиперкератозов	Наличие участков гиперкератозов не типично
Снижение/отсутствие периферической чувствительности, рефлексов	Снижение периферической чувствительности, рефлексов не типично
Дилатация вен стоп за счет артериовенозного шунтирования	Коллапс вен стоп
Кожа сухая, стопа теплая	Стопа холодная, бледная или цианотичная, бледнеет при подъеме вверх, отсутствие волос
Специфичные деформации стоп	Деформации стоп не специфичны
В анамнезе ранее возникавшие язвы стоп	Сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия). В анамнезе инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, курение
По данным дуплексного сканирования – магистральный тип кровотока, транскутанное $PO_2 > 40$ мм рт. ст.	По данным дуплексного сканирования – коллатеральный тип кровотока, транскутанное $PO_2 < 30$ мм рт. ст.

Коагулологические нарушения

У больных СД на фоне нарушения обменных процессов и сопутствующих осложнений уже имеется изменение гемокоагуляции. При этом присоединение гнойной инфекции резко усугубляет патологические сдвиги в системе гемостаза. Отмечается значительное повышение агрегации эритроцитов, вязкости крови, уровня фибриногена и как следствие существенное влияние гемореологических изменений на микроциркуляцию.

Таким образом, сочетание большого числа различных патологических механизмов определяет патогенез гнойно-некротического поражения стопы у больных СД и ставит перед клиницистом множество сложных задач, одномоментное решение которых определяет успех лечения.

Диагностика

Обследование больного с поражениями стоп должно включать определение характера, распространенности гнойно-некротического очага; наличие нейропатии; сосудистого статуса (степени ишемии); оценку общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний (табл. 4).

При выборе тактики лечения необходимо учитывать:

- 1) общее состояние пациента и сопутствующие заболевания;
- 2) наличие полинейропатии, ее тяжесть и форму;

3) наличие клинически значимой ангиопатии и выраженность ишемии;

4) глубину и обширность поражения стопы;

5) присутствие клинически значимой инфекции (местные и общие признаки инфекционного процесса) и ее опасность для конечности и/или жизни.

Клиническая картина

Анамнестические данные

В анамнезе у больных с нейропатической инфицированной формой диабетической стопы наиболее характерны ощущения онемения, «ползания мурашек» на нижних конечностях, судороги, особенно в икроножных мышцах. Больные отмечают утрату тактильной, температурной чувствительности.

В отдельных случаях доминирующим признаком в клинической картине нейропатической стопы является боль (болевая форма нейропатии). Она может быть различного характера: как острой – «режущей», «разрывающей», так и тупой – «ноющей». Боль часто приступообразная и, как правило, сопровождается парестезиями – «покалывание», «жжение».

У больных с ишемической формой диабетической стопы в анамнезе: курение, ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда), артериальная гипертензия, нарушения мозгового кровообращения и т.д. Преобладают жалобы на

похолодание нижних конечностей, чувство онемения, при ходьбе – боли в ногах, повышенная утомляемость. На первом плане – симптомы перемежающейся хромоты. В более тяжелых случаях отмечаются боли в состоянии покоя, формирование язвенно-некротических поражений стоп. Наличие сопутствующей диабетической нейропатии снижает болевую чувствительность пациентов, и клиническая картина болей в покое не всегда отчетлива. Таким образом, ранние признаки критической ишемии могут отсутствовать, поэтому первичное обращение пациентов может быть обусловлено наличием язвенно-некротических поражений и неэффективностью их длительного консервативного лечения.

Осмотр нижних конечностей

У больных с нейропатической инфицированной формой диабетической стопы кожа стопы сухая, часто имеются трещины, что, как правило, служит основой для формирования язв. Присоединение инфекции происходит на фоне деформаций стопы, микротравм или трофических язв на опорной или часто травмируемой поверхности. Невропатическая инфицированная стопа теплая, краснеющая, отечная. Пульс на периферических артериях конечности сохранен. На подошве в типичных местах имеются мозоли, потертости, кровоизлияния, язвы. При значительном отеке

Таблица 6. Схема проведения эмпирической антибактериальной терапии у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы

Амбулаторное лечение	Стационарное лечение
Поверхностный локальный процесс (монотерапия)	Глубокие гнойно-некротические процессы (комбинированная терапия)
Амоксициллин/клавуланат (амоксиклав) 650 мг 3 раза в сутки, таблетки	Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 раза в сутки внутривенно + нетилмицин 200 мг 2 раза в сутки внутривенно
Ампициллин/сульбактам (уназин) по 1,5 г 4 раза в сутки, внутримышечно	Клиндамицин 600 мг 3 раза в сутки внутривенно + ципрофлоксацин 200 мг 2 раза в сутки
Клиндамицин 450 мг 3 раза в сутки, таблетки	Ципрофлоксацин 200 мг 2 раза в сутки + метрогил 500 мг 3 раза в сутки внутривенно
Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, таблетки	Монотерапия
	Имипенем/целастатин (тиенам) 1 г 2 раза в сутки, внутривенно; мироном 1 г 3 раза в сутки внутривенно
	Сульперазон (цефоперазон/сульбактам) 2 г 2 раза в сутки внутривенно
	Антибиотики второго ряда
	Цефалоспорины II–III–IV поколения
	Фторхинолоны
	MRSA
	Линезолид по 600 мг 2 раза в сутки, внутривенно или ванкомицин по 1 г 2 раза в сутки, внутривенно

пульс на стопе пальпаторно ослаблен или отсутствует, однако признаков ишемии нет, при этом пульс на контралатеральной конечности сохранен.

У больных с ишемической формой диабетической стопы некротические поражения часто появляются самостоятельно, без видимых местных причин, по типу сухого некроза. В отличие от нейропатических язв при ишемическом язвенном дефекте отсутствует мозолистый ободок. Язвы при этом часто болезненны, хотя болевой симптомокомплекс может варьировать в зависимости от степени полинейропатии. Наиболее характерными зонами для формирования ишемических язв является I палец стопы, ее медиальная поверхность в проекции головки I плюсневой кости, латеральная поверхность V плюсневой кости и пяточная область. Прогрессирование ишемии с формированием некротических язв указывает на тяжелое поражение конечности со все более возрастающими шансами ее утраты в ближайшие 3–6 мес.

При клиническом осмотре больного с ишемической диабетической стопой обращают внимание на дистрофические изменения кожи дистальных отделов конечности. Отмечаются выпадение волос, признаки гиперкератоза, изменения ногтевых пластинок, окраски кожных покровов (бледность, цианоз). При пальпации наблюдается снижение температуры кожных покровов пораженной конечности по отношению к непораженной, отсутствие пульса на периферических артериях. Ишемические язвы, существующие длительное время без признаков заживления, имеют некротические изменения. Таким образом, в клинической картине данной формы ведущим процессом является нарушение магистрального артериального кровотока.

Дифференциальный диагноз форм СДС

Формы СДС имеют различную этиологию, что требует проведения дифференциального диагноза (табл. 5).

Лечение

Подход к ведению больных с СДС на всех этапах лечения и реабили-

литации должен быть междисциплинарным и объединять следующих специалистов: эндокринолога или диabetолога, ортопеда, хирурга, психолога, подготовленного среднего медицинского персонала, а также техника по изготовлению ортопедических корригирующих устройств и обуви. Для больных с тяжелыми гнойно-некротическими формами диабетической стопы в команду специалистов должны входить хирург гнойного отделения, сосудистый хирург, эндокринолог, терапевт, анестезиолог-реаниматолог.

Необходим дифференцированный подход к комплексному лечению различных форм СДС.

Алгоритм комплексного лечения различных форм диабетической стопы

Лечение нейропатической инфицированной формы СДС должно включать:

- компенсацию СД;
- иммобилизацию или разгрузку пораженной конечности с возможным применением ортопедических средств коррекции;
- системную антибактериальную терапию с учетом чувствительности микрофлоры;
- антикоагулянтную, дезагрегантную терапию;
- антиоксидантную терапию;
- местное лечение язвы (раны) с использованием современных средств и методик;
- хирургическое лечение гнойно-некротических поражений стопы с возможным последующим пластическим закрытием ран.

Лечение **диабетической нейроостеоартропатии** (сустав Шарко) должно включать:

- компенсацию СД;
- длительную иммобилизацию конечности в острой стадии с обязательным применением ортопедических средств коррекции (циркулярная иммобилизирующая повязка или лонгета, тугор, ортез) и вспомогательных технических средств;
- в хронической стадии назначение сложной ортопедической обуви с вкладными элементами;
- при наличии язвенного дефекта – лечение по соответствующему алгоритму с учетом необходимости строгого режима разгрузки стопы.

Лечение **нейроишемической** формы должно включать:

- компенсацию СД;
- иммобилизацию или разгрузку пораженной конечности с возможным применением ортопедических средств коррекции;
- антибактериальную терапию с учетом чувствительности микрофлоры;
- антикоагулянтную, дезагрегантную терапию;
- антиоксидантную терапию;
- применение ангиохирургических и консервативных методов коррекции ишемии стопы;
- местное лечение язвы (раны) с использованием современных средств и методик;
- хирургическое лечение гнойно-некротических поражений стопы с возможным последующим пластическим закрытием ран.

Консервативные методы лечения

Лечение начинают с оценки предшествующих метаболических и электролитных нарушений, которые должны быть скорректированы.

Компенсация СД

Осуществляется перевод всех пациентов (независимо от типа СД) на инсулин короткого действия по принципу интенсивной инсулинотерапии.

Интенсивная инсулинотерапия включает в себя частое (более 3 раз в сутки) подкожное или внутривенное введение небольших доз (8–10 ЕД) инсулина короткого действия с тщательным контролем уровня гликемии в течение суток. В наиболее тяжелых случаях осуществляется комбинированное введение инсулина (внутривенно и подкожно).

Антибактериальная терапия

Цели антимикробной терапии:

- борьба с инфекцией, приводящей к осложненному течению раневого процесса;
- предотвращение генерализации и рецидива инфекционного процесса;
- предотвращение колонизации раны непатогенными микроорганизмами, которые могут включаться в инфекционный процесс за счет патогенных бактерий.

Основные принципы антибактериальной терапии

1. Является обязательным компонентом комплексного лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы, дополняя хирургическое вмешательство, но не заменяя его (табл. 6).

2. Направлена на предотвращение распространения инфекции, а также продолжающегося после операции реинфицирования в очаге инфекции и, таким образом, на профилактику рекуррентной инфекции. Адекватно воздействуя на микрофлору гнойного очага, антибактериальная терапия существенным образом влияет на течение раневого процесса после выполнения хирургического лечения.

3. Является основным методом лечения других гнойных очагов (нозокомиальная пневмония, уроинфекция, катетерная инфекция т.д.) при условии устранения причины ее развития.

4. Имеет определенную направленность – специфическое действие против основных возбудителей хирургической инфекции.

5. При хирургической инфекции должна проводиться с учетом потенциальных побочных и токсических реакций препарата и оценки тяжести основной и сопутствующей патологии больного.

6. Должна носить ступенчатый характер с учетом соотношения стоимости/эффективности.

Показания к назначению антибактериальной терапии являются:

- прогрессирование интоксикации (гипертермия, лейкоцитоз и т.д.),
- локальные признаки прогрессирующего гнойно-некротического процесса (перифокальный отек, формирование вторичных некрозов, гнойное отделяемое, характерный запах и т.д.)
- наличие целлюлита;
- наличие трофических язв, пенетрирующих на всю глубину мягких тканей до кости;
- наличие остеомиелита или артрита с признаками прогрессирования инфекции;
- проведение ранних восстановительных операций на стопе.

Целенаправленная антибактериальная терапия может быть назначена только после получения

результатов посевов, взятых из глубоких участков гнойно-некротического очага. Большую информативную ценность для своевременной ее коррекции имеют дополнительные регулярные посевы (по показаниям) крови, мочи, мокроты и других локальных инфекционных очагов. После получения данных микробиологических анализов, в случае необходимости, производят коррекцию антибиотикотерапии с учетом выделенной микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам.

Целенаправленная антибактериальная терапия, а также своевременное оперативное вмешательство на гнойном очаге и его дальнейшее адекватное местное медикаментозное лечение позволяют применять антибиотики курсами (10–15 сут) до достижения отчетливого клинического результата.

Длительность антибактериальной терапии у пациентов с глубокими некрозами, гангреной и поражением костных структур на фоне адекватного хирургического лечения может составлять 2–3 нед парентерального введения с последующим переводом, при необходимости, на таблетированные формы до 6–12 нед. Ранняя отмена антибактериальной терапии может приводить к рецидиву инфекционного процесса на стопе или развитию других инфекционных осложнений.

Местное медикаментозное лечение

Местное медикаментозное лечение – один из важных компонентов лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы.

Во многих случаях подготовка раны к пластическому закрытию осуществляется за счет хирургических обработок в сочетании с местным медикаментозным лечением.

В первой фазе раневого процесса используются антисептики: йодофоры (йодовидон, йодопирон, повидон-йод, браунол), лавасепт, мираместин, диоксидин, а при отсутствии ишемии – композиции на основе гелевина, мази на водорастворимой основе.

Во второй фазе раневого процесса применяют различные раневые покрытия (на основе коллагена) и масляные повязки (про-

сяное, облепиховое, шиповниковое масло и т.п.).

Современные виды перевязочных материалов, используемых при лечении язв у больных с СДС.

- Атравматичные повязки (сетчатые) – не прилипают к ране: Atrauman, Inadine. Предполагают покрытие сверху впитывающей повязки.
- Альгинатные повязки – обладают высокой впитывающей способностью, используются для полостных и поверхностных ран: Aquacel Ag, Sorbalgon, Tegagen, Sorbsan.
- Абсорбирующие повязки для ран с обильным экссудатом: Mesorb, Alldress, TenderWet.
- Адгезивные повязки – обладают средней впитывающей способностью, для поверхностных ран: Medipor, Mepore.
- Гидроколлоидные повязки – увлажняют сухие раны, стимулируют аутолиз: Hydrosorb, Hydrocoll, Tegaserb, противопоказаны для ишемических ран.
- Гидрогели – поддержание влажной среды в ране: Normlgel, Aquaform, противопоказаны для ишемических ран.
- Губчатые повязки – обладают средней впитывающей способностью: Mepilex, Tielle, Trufoam, 3M Foam.
- Полупроницаемые прозрачные пленки – поддерживают влажную среду в ране: C-View, Mefilm, Tegaderm.

Комплексное лечение должно проводиться на фоне разгрузки пораженной конечности, которая достигается применением костылей, специальной ортопедической обуви, кресла-каталки.

Лечение диабетической полинейропатии

Обязательными условиями для лечения всех вариантов нейропатии являются:

- контроль уровня гликемии и компенсации СД,
- нормализация артериального давления,
- обучение пациента,
- изменения образа жизни.

Определяющее значение имеет контроль и поддержание компенсации гликемии. Зачастую болевой синдром при диабетической полинейропатии купируется нормализацией углеводного обмена, и не всегда на фоне декомпенсации диабета присутствует

эффект от лекарственной терапии. В то же время интенсивная гипогликемическая терапия не всегда в состоянии полностью исключить возникновение диабетической нейропатии или привести к ее регрессу.

Ведущим патогенетическим элементом лечения является применение антиоксидантных препаратов. Это обусловлено прежде всего тем, что при СД активность собственных антиоксидантных систем снижается, что совместно с избытком образования свободных радикалов и приводит к развитию оксидантного стресса.

Уменьшение выраженности оксидантного стресса в эксперименте и в исследованиях на больных при введении препаратов, обладающих антиоксидантным действием, приводит к уменьшению субъективных жалоб, невропатического дефицита, содержания в плазме крови свободных радикалов, к улучшению эндоневрального кровотока, снижению уровня перекисного окисления липидов, нормализации содержания эндотелиального NO, увеличению содержания протекторных белков теплового стресса.

Ведущее место среди антиоксидантов сегодня занимает α -липоевая, или тиоктовая, кислота (АЛК) – естественный липофильный антиоксидант. АЛК играет важную роль в утилизации углеводов и осуществлении нормального энергетического обмена в клетках. Наиболее выраженное действие этого вещества отмечено в отношении реактивных свободных радикалов, которые оно инактивирует. Одновременно АЛК способствует регенерации окисленных антиоксидантных систем организма, в частности витамина Е. Последний является основным естественным антиоксидантом, защищающим биологические мембраны от перекисного окисления липидов. Терапевтическое действие АЛК при диабетической полинейропатии обусловлено улучшением энергетического обмена в нейронах и снижением интенсивности «окислительного стресса».

Лечение начинают с курса внутривенных капельных вливаний (600 мг на 200 мл физиологического раствора) в течение 15 дней, а затем переходят на прием тиоктовой кислоты быстрого вы-

свобождения в виде таблеток, содержащих 600 мг, ежедневно в течение 2 мес, с последующими повторными курсами (постоянный режим). Основными противопоказаниями для лечения АЛК являются пролиферативная ретинопатия и наличие нарушений сердечного ритма во время осмотра больного или в анамнезе. Достоинством АЛК является незначительное снижение инсулинорезистентности.

Жирорастворимые формы витаминов группы В широко используются для лечения диабетической полинейропатии, особенно если в клинической картине доминирует болевой синдром. Бенфотиамин блокирует образование некоторых типов AGEs. Основными противопоказаниями для назначения витаминов группы В являются аллергические реакции в анамнезе и хроническая почечная недостаточность. Бенфотиамин является жирорастворимой формой производных тиамин и хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Жирорастворимый бенфотиамин свободно проникает через гематоэнцефалический барьер и только внутриклеточно конвертируется в тиамин пиродифосфат, являющийся активным метаболитом различных производных тиамин. Последний как кофермент участвует в энергетическом обмене глюкозы в клетках нервной ткани. Лечение бенфотиамином в дозе 100–200 мг проводится в течение 30 дней.

Симптоматическая терапия при болевой форме нейропатии

Противосудорожные препараты: мидокалм 150 мг, габапентин (нейронтин) 900–3600 мг в сутки, карбамазепин 200–800 мг в сутки. Применяются **нестероидные** противовоспалительные препараты: таблетированные формы, ректальные свечи, в виде растворов для внутримышечного введения и мазевые формы для местного применения.

Антидепрессанты: тразодон (триттико) 50–150 мг в сутки, мелипрамин (имипрамин) 25–150 мг в сутки, амитриптилин 25–150 мг в сутки.

Анальгетическим и противосудорожным действием обладает препарат Лирика (прегабалин), назначается при болевом синдро-

ме. Противопоказанием является гиперчувствительность к действующему веществу и почечная недостаточность. Дозировка Лирики при лечении нейропатической боли составляет 150 мг в сутки, через 1 нед дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а при необходимости еще через 7 дней – до 600 мг в сутки.

Антикоагулянтная и дезагрегантная терапия при критической ишемии

В основе современной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии лежит применение препаратов группы гликозаминогликанов, которая является одним из основных компонентов лечения больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы. Из этой группы препаратов наиболее эффективным является сулодексид. В последнее время широкое клиническое использование получили препараты, способные корригировать процессы микроциркуляции на тканевом уровне – гепариноиды и прямые ингибиторы тромбина. Это – сулодексид (Sulodexide) и ломопоран (Lomoporan Organ). Они состоят из смеси гликозаминогликанов с мол. массой от 4000 до 12 000 Да (в среднем 6000–8000 Да). Сулодексид, проникая в эндотелий сосуда, оказывает разностороннее влияние на систему гемостаза, которое отличается от действия низкомолекулярного гепарина, восстанавливает отрицательную зарядоселективность базальной мембраны эндотелия. Сулодексид снижает адгезивно-агрегативную функцию тромбоцита за счет поступления в кровь простаглицина из эндотелия и ослабления продукции в лейкоцитах фактора активации тромбоцитов. Сулодексид способен ингибировать фактор Ха и тромбин, но этот эффект значительно ниже, чем у обычного гепарина и низкомолекулярного. Сулодексид существенно стимулирует уровень фибринолиза и снижает уровень фибриногена. Сулодексид назначают внутримышечно по 600–1200 липопротеинлипазовысвобождающих единиц – LRU, или ЛПЛ ед., однократно с последующим переходом на капсулы в течение 30–70 дней и более, по 1–2 капсулы 2 раза в день.

Низкомолекулярные гепарины имеют мол. массу 4000–6000 Да и более выраженный противотромботический эффект, чем у обычного гепарина. Молекула низкомолекулярного гепарина способна адекватно блокировать фактор Ха, но при этом не связывать тромбин.

Применение низкомолекулярного гепарина не требует строгого лабораторного контроля. Однако возможны эпизоды кровоточивости на фоне синдрома тромбоцитопений. Поэтому необходимо проводить учет тромбоцитов капиллярной и венозной крови.

Доза препарата зависит от массы тела больного, цели применения и степени выраженности факторов риска тромбоопасности. Курс проводится до операции и в течение 10–12 дней послеоперационного периода.

Из таблетированных форм дезагрегантов наиболее часто используют плавикс, тиклид, аспирин.

Программа лечения поражений артерий нижних конечностей при развитии ишемии III, IV степени у больных СД.

1. Гепариноиды (Сулодексид)
2. Низкомолекулярные гепарины (лечебные дозы)
3. Антиоксиданты (Тиоктацид)
4. Алпростадил (Вазапостан)
5. Хирургическая сосудистая коррекция +
 - гепариноиды (Сулодексид)
 - алпростадил (Вазапостан)
 - низкомолекулярные гепарины
 - клопидогрель (Плавикс)

Фармакотерапия критической ишемии в настоящее время базируется на применении антикоагулянтов и простагландина PgE₁.

Широкое распространение получили проставазин (Вазапостан) и Алпростан (Алпростадил). Простагландины обладают сосудорасширяющим, гемореологическим, ангиопротективным комплексным действием; улучшают реологические свойства крови за счет повышения гибкости эритроцитов; уменьшают адгезию и агрегацию тромбоцитов; обладают фибринолитическим эффектом; оказывают антиатерогенное действие, замедляя активацию нейтрофилов, чрезмерную пролиферацию клеток стенки сосудов; снижают синтез холестерина, включая его депонирование в стенках сосудов. При использовании этих препаратов у больных с критической ишемией удается получить положительный результат в 40–75% случаев. Консервативная терапия имеет значение как самостоятельное, так и в качестве элемента подготовки для выполнения сосудистой реконструктивной операции.

Литература.

1. International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. Netherlands, 2007, on DVD.
2. Mandracchia VJ, Yobo RM et al. The diabetic foot: evaluation and patient education. *Hosp Med* 1998; 34: 41–4.
3. Lipsky BA et al. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 885–910.
4. Sumner CJ, Sbet S, Griffin JW et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108–11.
5. Singleton JR, Smith AG, Russel JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867–73.
6. Dyck PJ, Katz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various

types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817–24.

7. Аметов А.С. Тиоктацид – новые возможности терапии новой таблетированной формой тиоктовой кислоты быстрого высвобождения. *Трудн. пациент.* 2006; 7–2–3.

8. Reiber G, Boulton A, Vileikyte L, Boyko E et al. Causal pathways to lower extremity foot ulcers. *Diabet Care* 1999; 22: 157–62.

9. Французов В.Н., Хайкина Е.В., Решедько Г.К. Диагностика и лечение хирургических инфекций стопы при сахарном диабете. *Клинико-микробиол. антимикроб. химиотер.* 2005; 7 (3): 235–44.

10. Анциферов М.Б., Плавунко Н.Ф., Чехиркина В.В., Дедов И.И. Организация специализированной медицинской помощи больным с синдромом диабетической стопы в г. Москве. Сборник статей конференции «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом». М., 1996; 10–15.

11. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. *Диабетическая стопа*. М., 2005; 175.

12. Edmonds ME, Foster AV. Classification and Management of Neuropathic and Neuroisbimic Ulcers. *The foot in diabetes*. Edited by J.M.Boulton, H.Connor, P.R.Cavanagh. 2nd Edition Chichester New York Bnsbane Toronto Singapore John Weley sons. 1994; 109–20.

13. Schmiedt W, Kraus O, Neufang A. Pathophysiology des diabetischen fua syndroms (DFS). *Gefäßschirurgie* 2002; 7: 118–21.

14. Diabetes. Ed. Watkins P.J. BMJ Publish Group, London. 2000; 96.

15. Гурьева И.В. Синдром диабетической стопы с точки зрения стандартов мультидисциплинарной помощи. Сборник статей конференции «Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии». М., 2001; 114–25.

16. Мультимедийное руководство «Гнойная хирургическая инфекция». Под редакцией акад. В.Д.Федорова, чл.-корр. А.М.Светухина. М., 2001.

17. Покровский А.В., Дан В.Н., Чутин А.В., Харазов А.Ф. Вазапостан (простагландин е1) в комплексном лечении больных с ишемической диабетической стопой. *Ангиол. и сосуд. хир.* 2000; 6 (2).

— * —

Возможности использования фармаконутриентов в лечении больных с сепсисом

Д.С.Цветков

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Введение

Тяжелый сепсис является одной из основных причин смерти больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. По данным различных авторов, летальность при тяжелом сепсисе и септическом шоке колеблется от 28 до 50% [53]. В основе нарушений, возникающих у этой категории больных, лежит массивный выброс различных медиаторов воспаления (про- и противовоспалительных), что приводит к существенным изменениям метаболических процессов. Так, у больных формируется синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма с выраженным увеличением потребностей в белково-энергетических субстратах, возникают нарушения иммунного статуса, изменения проницаемости кишечной стенки и свойств сосудистого эпителия, развивается синдром гиперкоагуляции и др.

В настоящее время активно изучаются различные возможности коррекции метаболических нарушений и выраженности синдрома системного воспалительного ответа, возникающие у больных с сепсисом и септическим шоком. Одним из направлений лечения этих больных является использование фармаконутриентов, способных оказывать целенаправленное воздействие на различные звенья метаболизма, тем самым способствуя коррекции имеющихся нарушений.

Применение фармаконутриентов привело к формированию концепции «иммунного» питания. В настоящее время опубликовано большое количество исследований, которые показали способность фармаконутриентов оказывать влияние на качество проводимого лечения [12, 40, 45]. Было также показано, что использование фармаконутриентов способствует снижению стоимости

лечения. Так, A.Strickland и соавт., проведя фармакоэкономический анализ, показали среднее уменьшение общей стоимости лечения 1 пациента на 2006 дол. США при применении фармаконутриентов [72].

В настоящее время известно большое количество фармаконутриентов, способных оказывать влияние на течение метаболических процессов, функциональную активность клеток и состояние кишечной стенки в случаях тяжелого сепсиса и септического шока. Наибольший интерес среди них вызывают глутамин, аргинин, омега-3-жирные кислоты, различные антиоксиданты. В то же время, несмотря на существование большого количества исследований, доказавших эффективность применения фармаконутриентов у больных, находящихся в критическом состоянии, существует ряд вопросов, требующих дальнейшей проработки.

В частности, стало очевидным, что применение стандартного протокола «иммунного» питания в гетерогенной группе больных, находящихся в критическом состоянии, не привело к снижению летальности, частоте развития осложнений (в том числе и инфекционных) и уменьшению длительности госпитализации [46]. Рядом авторов было также показано, что существенное значение имеет путь введения различных фармаконутриентов (энтерально или парентерально) [8, 19]. При этом важно учитывать дозы вводимых препаратов, так как превышение или снижение оптимальных дозировок увеличивает вероятность развития побочных эффектов или снижение эффективности проводимой терапии.

Таким образом, можно сделать вывод о необходимости при проведении «иммунного» питания учитывать не только характер ос-

новной патологии больного, но и свойства самого препарата, механизм его действия и эффективность в зависимости от пути введения.

Глутамин

Глутамин – наиболее часто встречаемая аминокислота, способная синтезироваться в организме здоровых людей. Общее количество данной аминокислоты в организме определяется содержанием ее в составе белка. Основным источником эндогенного глутамина является мышечная ткань, в плазме крови его концентрация составляет в среднем 0,6 ммоль/л.

Следует подчеркнуть, что концентрация глутамина в плазме крови является прогностическим признаком исхода заболевания. Было показано, что снижение его концентрации ниже 0,42 ммоль/л существенно увеличивает вероятность летального исхода у больных, находящихся в критическом состоянии [64]. В многочисленных исследованиях было также выявлено, что у больных в критических состояниях снижению частоты возникновения инфекционных осложнений и летальности способствует введение глутамина [35, 37].

При развитии критического состояния наблюдается быстрое снижение уровня свободного глутамина [65, 66], несмотря на активный распад белков мышечной ткани и его повышенный синтез [34]. Развитие дефицита этой аминокислоты обусловлено большим количеством метаболических процессов, в которых она принимает участие. Глутамин является источником энергии, так как при его окислении образуется АТФ, участвует в синтезе глутатиона, являясь его предшественником, и в межорганном обмене азота [21]. Он исполняет роль незаменимо-

го энергетического субстрата для клеток иммунной системы, в особенности для моноцитов и макрофагов. Уменьшение концентрации в плазме крови вызывает процесс деления этих клеток и снижение их функциональной активности [20, 21]. Так, при снижении концентрации глутамина в культуре клеток в промежутке 0,5–0,125 ммоль/л интенсивность синтеза РНК уменьшается на 25%. Являясь энергетическим субстратом для энтероцитов, он также способствует поддержанию целостности кишечной стенки, снижая риск развития синдрома транслокации бактерий [25].

В настоящее время существует большое количество работ, в которых изучали эффективность глутамина при парентеральном и энтеральном введении у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Одно из первых исследований его влияния при парентеральном введении было проведено в 1997 г. R.Griffiths и соавт. [37]. Были обследованы 84 пациента с тяжелым сепсисом, которых разделили на две группы: получавшие полное парентеральное питание с добавлением этой аминокислоты или стандартное парентеральное питание. В группе больных, которым проводили полное парентеральное питание с добавлением глутамина, отмечено существенное снижение летальности в ближайшие 6 мес после поступления в стационар (24/42) по сравнению с контрольной группой (14/42).

Недавно также были опубликованы рандомизированные исследования влияния дипептида аланин-глутамин на исходы заболевания у больных, находящихся в критическом состоянии. Так, во Франции было проведено многоцентровое контролируемое рандомизированное исследование, включавшее в себя 114 пациентов [24]. Авторы отметили существенное снижение частоты инфекционных осложнений (41,4 и 60,7%; $p < 0,05$) в группе больных, которым вводили глутамин. Следует подчеркнуть, что различий в летальности не получено. При этом средняя продолжительность введения препарата составляла 6–7 сут. Еще одно рандомизированное исследование было проведено в Германии, в него были включены 144 пациента [35].

Больные были разделены на две группы: получавшие глутамин более 5 дней и более 9 дней. Полученные данные не выявили существенного различия в 28-дневной выживаемости (35/33 пациента соответственно). Однако 6-месячная выживаемость была существенно выше в группе больных, которым вводили глутамин более 9 дней (22 из 33), по сравнению с группой, получавшей глутамин более 5 дней (13 из 35), $p < 0,05$. Авторы также отметили, что при введении дипептида в дозе 0,2 г на 1 кг массы тела по сравнению с дозой 0,35 г на 1 кг массы тела не происходило восстановление концентрации этой аминокислоты в плазме крови до нормальных значений при ежедневном введении в течение 5 дней. F.Novak и соавт. опубликовали обзор, в котором проанализированы 14 исследований. Было показано, что парентеральное введение глутамина способствует снижению частоты инфекционных осложнений (RR 0,81; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,64–1,00), длительности госпитализации больных (2,6 дня; 95% ДИ 4,5–0,7) [62]. Дальнейшие исследования, посвященные этой проблеме, подтвердили выводы, сделанные авторами обзора. Было отмечено, что в высоких дозах (0,2–0,57 г/кг/сут) парентеральное введение глутамина способствует снижению летальности (RR 0,67; 95% ДИ 0,48–0,92) [16].

В то же время убедительных данных об эффективности его энтерального введения нет. Так, J.Hall и соавт. в большом рандомизированном исследовании (363 пациента) при введении 19 г глутамина ежедневно не выявили различий в летальности (15 и 16%) и частоте развития сепсиса (21 и 23%). Вероятнее всего, отсутствие выраженного эффекта при его энтеральном введении обусловлено тем, что принципиальное значение имеет поддержание определенной концентрации глутамина в плазме крови для обеспечения его включения в метаболические процессы. При энтеральном введении повышение концентрации в плазме крови происходит значительно в меньшей степени, чем при парентеральном введении. Это предположение было подтверждено в исследовании G.Meils и соавт., результа-

ты которого показали, что при энтеральном введении 20 г глутамина в течение 4 ч увеличение концентрации в плазме крови происходит значительно медленнее, чем при парентеральном введении [55].

Таким образом, можно сказать, что парентеральное введение глутамина показано больным, находящимся в критическом состоянии. Для оценки эффективности энтерального введения глутамина необходимо проведение дополнительных исследований.

Аргинин

Аргинин – это условно незаменимая аминокислота для взрослых и незаменимая для детей, в основном синтезируется в проксимальных почечных канальцах. Аргинин и его метаболиты (орнитин, цитруллин) принимают активное участие в большом количестве метаболических процессов. Так, аргинин играет ключевую роль в синтезе мочевины, преобразуясь под воздействием аргиназы I в гепатоцитах в орнитин и мочевину. Орнитин является предшественником спермина и спермидина. Данные метаболиты входят в состав хроматина, стимулируя репликацию РНК. В результате активизируется процесс деления клеток, что способствует более быстрому заживлению ран [79]. Аргинин также оказывает влияние на иммунную систему, стимулируя Т-лимфоциты (усиливает пролиферацию, продукцию интерлейкина-2, рецепторную активность) [28], повышает концентрацию инсулина и инсулиноподобного фактора роста в плазме крови [23], является предшественником глутамина [6].

Многочисленные эффекты аргинина также связаны с тем, что он принимает участие в метаболизме оксида азота (NO), вырабатываемого эндотелиальными клетками сосудов, макрофагами, нейтрофилами, тем самым оказывая влияние на его концентрацию [1, 4].

Физиологическая активность NO играет важную роль в функционировании различных систем организма (см. таблицу).

Существует большое количество исследований, показавших важность поддержания концентрации аргинина в плазме крови в нормальных пределах. В ряде ра-

бот было показано, что уменьшение его концентрации совместно с уменьшением концентрации NO в плазме крови у больных с сепсисом увеличивает риск развития летального исхода [47, 48, 51, 78]. Таким образом, можно предположить, что введение аргинина с целью поддержания его концентрации в плазме крови должно способствовать улучшению результатов лечения, особенно у больных с сепсисом.

Однако полученные результаты исследований у больных с сепсисом, посвященных влиянию экзогенного аргинина на результаты лечения, носят противоречивый характер. Две независимые группы экспертов провели анализ исследований высокой степени доказательности, посвященных «иммунному» питанию с добавлением аргинина, и сделали взаимоисключающие выводы [42, 43, 57, 58]. Так, D.Heyland и соавт. пришли к заключению, что введение аргинина увеличивает риск летального исхода у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком [41, 42]. Вероятно, причиной этого является чрезмерное образование NO, что может способствовать прогрессированию нарушений регуляции сосудистого тонуса. В результате у этих больных может нарастать нарушение перфузии тканей. В свою очередь J.Montejo и соавт. не получили аналогичных данных. Дальнейшее изучение этого вопроса также не внесло ясность. Был опубликован ряд работ, авторы которых, отмечая прогностическую важность поддержания нормальной концентрации аргинина в плазме крови, предполагали наличие благоприятного эффекта при его введении на конечные результаты исследований [47, 52]. При этом авторы подчеркивали необходимость дальнейшего исследования этого вопроса.

В настоящее время имеются результаты пилотных исследований, которые показали, что гемодинамические изменения при введении аргинина определяются скоростью введения и дозой данного фармаконутриента. Y.Luiking и соавт. в исследовании, включавшем 8 больных с септическим шоком, проводили инфузию аргинина, постепенно повышая скорость введения с 0,6 до 1,8 мг/кг/мин [49]. Не выявлено достоверных различий в показателях среднего артериального давления по сравнению с исходными данными, но отмечено увеличение сердечного выброса. Недавно проведенное двойное слепое рандомизированное исследование, в котором больным проводили постоянную 3-дневную инфузию аргинина в дозе 1,2 мг/кг/мин, также не показало достоверных изменений гемодинамических показателей [50]. В экспериментальной работе Y.Nakajima и соавт. сочетанная инфузия аргинина и вазопрессина значительно способствовала более быстрому восстановлению микроциркуляции стенки кишечника по сравнению с инфузией изолированного вазопрессина [60].

Таким образом, представляется необходимым проведение дополнительных исследований, направленных на изучение вопроса эффективности аргинина при лечении больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. В настоящее время его применение в названных случаях не показано [29] в связи с недостаточным количеством данных по этому вопросу.

Омега-3-жирные кислоты

Интерес к омега-3-жирным кислотам впервые возник в начале 80-х годов, когда из результатов исследований J.Dyerberg и соавт. следовало, что крайне низкий

уровень сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Гренландии скорее всего обусловлен употреблением большого количества морепродуктов с высоким содержанием омега-3-жирных кислот [27]. В дальнейшем было установлено, что омега-3-жирные кислоты обладают гиполипидемическим эффектом, оказывают гипokoагуляционное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действия [38]. Механизм действия омега-3-жирных кислот обусловлен их влиянием на систему эйкозаноидов. Омега-3-жирные кислоты являются прямыми конкурентами арахидоновой кислоты на циклооксигеназно-липоксигеназном уровне. В результате этого наблюдается изменение соотношения про/противовоспалительных медиаторов:

- снижается уровень тромбоксана A_2 , мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;
- уменьшается образование ЛТВ₄, индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов;
- повышается концентрация в плазме крови тромбоксана A_3 , слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простаглицлина I_3 , который является активным вазодилатором и подавляет агрегацию тромбоцитов;
- повышается концентрация ЛТВ₅, слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса;
- изменяется биофизическая характеристика клеточных мембран вследствие изменения состава фосфолипидов и содержания холестерина;
- снижается концентрация провоспалительных медиаторов (фактор активации тромбоцитов, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α);

Роль NO в функционировании различных систем организма

Функциональные системы организма

Физиологические реакции

Сердечно-сосудистая
Дыхательная и пищеварительная
Нервная

Вазодилатация кровеносных сосудов
Релаксация гладкомышечной мускулатуры
Нейромодулирующая активность, определяющая формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ

Эндокринная

Регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников

Гемостаза

Регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов, регуляция активности тромбоцитов

Иммунная

Неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита

Учитывая наличие этих свойств у омега-3-жирных кислот, было высказано предположение, что их применение может способствовать нормализации воспалительной реакции у больных, находящихся в критическом состоянии, в результате чего возможно уменьшение выраженности органной дисфункции.

Проведенные в дальнейшем многочисленные исследования подтвердили клиническую эффективность омега-3-жирных кислот как у больных с тяжелым сепсисом, так и у других категорий больных, находящихся в критическом состоянии. При этом их эффективность не зависела от способа введения (энтерально или парентерально).

A.Pontes-Arruda и соавт. [67] в своем исследовании, включавшем 165 больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, показали, что применение энтеральных смесей с добавлением омега-3-жирных кислот и антиоксидантов вызывало снижение летальности на 19,4%, длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на 5,8 и 13,4 сут по сравнению с использованием обычных энтеральных смесей. В своей работе C.Galban и соавт. [33] выявили уменьшение частоты бактериемии (5,6 и 19,5%) и летальности (3,8 и 27%) соответственно у больных с тяжелым сепсисом, получавших энтеральные смеси, содержащие омега-3-жирные кислоты.

V.Moran и соавт. провели многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены 198 пациентов с сепсисом [59]. Представлены данные, свидетельствовавшие о том, что 3-дневное введение смесей энтерального питания, обогащенных омега-3-жирными кислотами, способствует снижению частоты развития нозокомиальной инфекции (10 и 20 случаев) и улучшению оксигенации (P/F 244 и 196). P.Singer и соавт. также получили улучшение легочной оксигенации и уменьшение длительности ИВЛ у больных с СОЛП (синдром острого легочного повреждения), получавших в составе энтерального питания омега-3-жирные кислоты [71].

Большой интерес представляет также эффективность омега-3-

жирных кислот у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком при их парентеральном введении. В настоящее время существует всего несколько работ, посвященных этой проблеме. Так, A.Heller и соавт. провели многоцентровое проспективное исследование, в которое был включен 661 пациент, из них 292 пациента с сепсисом. Авторы получили снижение летальности и длительности госпитализации при введении омега-3-жирных кислот в дозе 0,1–0,2 г/кг/сут. При этом у больных с сепсисом минимальная клинически значимая дозировка омега-3-жирных кислот составляла 0,23 г/кг/сут [39].

Антиоксиданты

Реакции свободнорадикального окисления играют важную роль в самых разнообразных процессах. Так, образующиеся активные формы кислорода, гидроперекиси липидов, гидроксильные радикалы способствуют активации клеток иммунной системы, увеличению уровня различных медиаторов воспаления, принимают участие в регуляции обмена стероидных гормонов, катехоламинов [2, 5]. В то же время для предотвращения чрезмерного образования продуктов свободнорадикального окисления в организме существует система антиоксидантов, которые делятся на низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты. К низкомолекулярным антиоксидантам относят глутатион, витамины E, C, каротины, а к антиоксидантным ферментам – селеновую глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионтрансферазу, фосфолипидгидропероксид-глутатионпероксидазу и др. [3]. При этом следует подчеркнуть, что в обеспечении нормального функционирования этих ферментных систем существенную роль играет содержание в плазме крови микроэлементов, среди которых следует выделить селен и цинк.

В настоящее время хорошо известно, что у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком наблюдается нарушение нормального баланса оксидантов и антиоксидантов. Это обусловлено как ростом концентрации продуктов свободнорадикального окисления, так и истощением

антиоксидантных механизмов у этих больных [22, 63].

При этом в ряде исследований было показано, что развитие оксидативного стресса у таких больных ассоциируется с нарастанием органной дисфункции и увеличением летальности [7, 36]. Таким образом, им необходимо дополнительное введение антиоксидантов.

Селен. Селен – один из важнейших микроэлементов, обладающий антиоксидантной и иммунокорректирующей функциями. Селен входит в состав аминокислоты, селенистеина, которая необходима для функционирования селензависимых ферментов, таких как глутатионпероксидаза, тиреодоксинредуктаза, деиодиназа [77]. В ряде исследований была также показана взаимосвязь концентрации селена в плазме крови, степени органной дисфункции и уровня летальности у больных в критическом состоянии. X.Forceville и соавт. в своем исследовании выявили корреляцию между концентрацией селена в плазме крови и исходом у больных с тяжелым сепсисом, находившихся в отделении реанимации более 2 нед [31]. Y.Sakr и соавт. обнаружили, что у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком концентрация селена в плазме крови была достоверно ниже по сравнению с пациентами без признаков синдрома системной воспалительной реакции. Авторами также было показано увеличение летальности и длительности госпитализации в группе больных с исходно низким уровнем селена в плазме крови [69].

Таким образом, можно предположить, что восполнение дефицита селена способно оказать влияние на результаты лечения. M.Angstwrn и соавт. в рандомизированном исследовании, включавшем 42 пациента, показали, что введение в течение 9 сут селена в дозе 500 мкг/сут способствовало снижению частоты возникновения острой почечной недостаточности и необходимости в проведении заместительной почечной недостаточности [9]. В более позднем исследовании, включавшем 238 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, введение селена в дозе 1000 мкг/сут в течение 15 дней ассоци-

ировалось со снижением летальности по сравнению с контрольной группой [10]. В то же время метаанализ, проведенный Кохрановской группой, не выявил влияния дополнительного введения селена на исход заболевания [11]. В более позднем метаанализе D.Neyland и соавт. сообщили о снижении летальности в группе больных, получавших селен. Однако следует подчеркнуть, что в данный метаанализ было включено большое количество исследований с небольшой выборкой больных. Это не позволяет сделать окончательные выводы об эффективности терапии с использованием селена [44].

Цинк. Цинк – важнейший компонент многих белков, принимающих участие в процессах регуляции уровня транскрипции других внутриклеточных белков. Цинко-содержащие ферменты относятся ко всем шести классам ферментов, участвующим во всех метаболических процессах. Цинк – это микроэлемент, который обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток. Цинк участвует в формировании чувствительности к различным гормонам, факторам роста, потенцирует клеточно-опосредованные защитные реакции организма по отношению к бактериям и вирусам, влияет на процессы антителообразования. Цинк – ключевой компонент тимозина – гормона, реализующего эффекты тимуса на Т-клеточное звено иммунной системы, обеспечивает внутриклеточное депонирование и стабилизацию гормонов нейрогипофиза. Снижение уровня содержания цинка сопровождается угнетением активности металлопротеаз, обеспечивающих инактивацию вирусных, внутриклеточных и бактериальных агентов, что приводит к нарушению фагоцитоза и в конечном результате к персистированию инфекции. Дефицит цинка вызывает не только угнетение процесса выработки и дифференцировки Т-лимфоцитов, при этом отмечается и нарушение продукции цитокинов.

В настоящее время имеется одно большое рандомизированное исследование, в которое были включены 270 детей с пневмонией. Было показано, что ежедневное введение цинка в дозе 20

мг/сут способствовало уменьшению длительности госпитализации больных. Авторы предположили, что на фоне добавления цинка происходила активизация клеток иммунной системы и как следствие повышение эффективности проводимой антибактериальной терапии у больных с полирезистентной микрофлорой [18].

Комбинация микроэлементов. В недавно опубликованном метаанализе, который включал в себя 11 исследований (886 пациентов), выявлено существенное снижение летальности у больных в критическом состоянии при использовании комбинации антиоксидантов [44]. Дальнейшие исследования этого вопроса также подтвердили возможность влияния комбинации микроэлементов на эффективность лечения. Например, у больных с обширными ожогами наблюдалось снижение частоты развития инфекционных осложнений (нозокомиальная пневмония, сепсис) [13], увеличение скорости заживления ран и сокращение сроков госпитализации [14].

Витамин Е. Витамин Е (α-токоферол) участвует в синтезе гормонов при беременности и лактации, является главным природным антиоксидантом, растворимым в липидах и защищающим мембраны и липопротеины от перекисного окисления липидов. Образуя комплекс с селеном и полиненасыщенными жирными кислотами (в основном с арахидоновой), он подавляет липооксигеназный и циклооксигеназный пути окисления арахидоновой кислоты (синтез простагландинов и лейкотриенов), активирует эритропоэз, синтез гема, участвует в процессе регуляции степени проницаемости клеточных мембран.

В экспериментальных работах было показано, что уровень α-токоферола стремительно уменьшается на фоне нарастающей эндотоксемии [73, 75]. Проведенные исследования на животных продемонстрировали также увеличение выживаемости при сепсисе на фоне лечения с использованием α-токоферола [68, 74]. В дальнейшем было показано, что на фоне введения α-токоферола при сепсисе у животных снижались активность липидпероксидазы, выраженность ДВС-синдрома,

уменьшался уровень лактата в плазме крови [54, 80].

Несмотря на наличие большого количества экспериментальных работ, свидетельствующих об эффективности применения α-токоферола при тяжелом сепсисе, клинических исследований, посвященных этому вопросу, крайне мало. В имеющихся работах в основном изучается влияние витамина Е у больных с признаками печеночной недостаточности.

В то же время заслуживают внимание несколько работ. Так, S.Devaraj и соавт. исследовали изменения функции моноцитов у 21 добровольца, получавшего per os в течение 8 нед α-токоферол в дозе 1200 МЕ/сут. Авторам было показано, что на фоне введения витамина Е снижались активность липидпероксидазы, секреция интерлейкина-1β, эндотелий-адгезивная активность моноцитов после введения липополисахаридов для стимуляции моноцитов [26]. Имеется также исследование, изучавшее фармакокинетику витамина Е у больных с синдромом дыхательных расстройств взрослых. Больные получали энтерально в течение 10 дней по 3 г витамина Е, концентрация α-токоферола была увеличена в 2 раза. Клиническая значимость этих изменений в данной работе не оценивалась [15].

Витамин С. Аскорбиновая кислота играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и поддержании функциональной целостности эндотелия сосудов. Как известно, у больных при развитии синдрома системной воспалительной реакции возникает острое повреждение эндотелия сосудов, проявляющееся в нарушении регуляции сосудистого тонуса, увеличении его проницаемости, снижении антиагрегационных свойств [56, 61]. Одним из первых признаков дисфункции эндотелия является нарушение процесса вазодилатации, сочетающееся со снижением образования NO в эндотелии. Одновременно у этих больных наблюдается уменьшение концентрации аскорбиновой кислоты в плазме крови, поддержание которой необходимо для реализации эффектов NO на сосудистую стенку [15].

В настоящее время имеются работы, в которых сообщается, что введение больших доз (более 1 г)

аскорбиновой кислоты способствует поддержанию нормальной концентрации витамина С в плазме крови [15, 70]. Существуют также исследования, доказавшие клиническую значимость введения высоких доз аскорбиновой кислоты.

A.Nathens и соавт. в рандомизированном исследовании показали, что ежедневное введение аскорбиновой кислоты в дозе 3000 мг/сут в комбинации с 2000 МЕ α -токоферола способствует снижению частоты развития синдрома дыхательных расстройств взрослых, длительности ИВЛ [61]. Достаточно интересные данные были получены Н.Танакэ и соавт. в нерандомизированном исследовании, в которое были включены 37 пациентов с обширными ожогами. Авторы сообщили, что введение мегадоз аскорбиновой кислоты (66 мг/кг) в первые сутки после ожоговой травмы способствовало снижению выраженности синдрома капиллярной утечки и более быстрой стабилизации показателей гемодинамики [76]. В то же время необходимо помнить, что использование супранормальных доз аскорбиновой кислоты увеличивает риск развития острой почечной недостаточности вследствие поражения канальцевого аппарата на фоне отложения оксалатов. При этом, как следует из работы S.Mashour и соавт., вероятность развития данного осложнения не зависит от наличия исходной почечной дисфункции.

Заключение

Лечение больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком в настоящее время является одной из основных проблем современной медицины. Не вызывает сомнения, что дополнительное использование фармаконутриентов, которые оказывают положительное влияние на различные звенья метаболизма, способно повысить эффективность проводимого лечения (летальность, длительность госпитализации, стоимость лечения). Однако при применении фармаконутриентов следует учитывать не только их фармакологическое действие, но и такие факторы, как способ введения и дозировка. В частности, можно сделать вывод, что парентеральное введение глутамина значительно

эффективнее энтерального вследствие более быстрого нарастания его концентрации в плазме крови.

Что касается вопроса об определении наиболее оптимальной формы введения омега-3-жирных кислот, то для решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования, так как в настоящее время недостаточно данных о их влиянии на метаболические процессы при парентеральном введении.

Еще одним фактором, который может оказать существенное влияние на эффективность применения фармаконутриентов, является суточная дозировка. Так, было показано, что антиоксидантный эффект аскорбиновой кислоты достигается только при использовании мегадоз. Существуют также фармаконутриенты, для применения которых имеются только теоретические предпосылки или экспериментальные данные (цинк, витамин Е).

Обобщая изложенное, следует подчеркнуть, что весьма перспективным с точки зрения изучения вопроса о возможностях применения «иммунного» питания у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком представляется дальнейшее проведение исследований эффективности различных фармаконутриентов, их дозировки и способа введения в целях оптимизации форм и методов такого питания у этой категории больных.

Литература

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. *Вестн. РАМН*. 2000; 4: 3–5.
2. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах. *Итоги науки и техники. Биофизика*. ВНИИТИ. М., 1991.
3. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах. *Итоги науки и техники. Сер. Биофизика*. 1991; 29.
4. Ивашкин В.Т., Драткина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2000; 4: 16–21.
5. Зборовская И.А. и Баникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. *Клини аспекты*. *Вестн. РАМН*. 1995; 6: 53–61.
6. Лейдерман И.Н. Иммунное питание (immunonutrition). *Вестн. интенсив. тер.* 2002; 1: 57–61.
7. Alonso JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 1782–6.

8. Andrews FJ, Griffiths RD. Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill. *Brit J Nutr* 2002; 87: 3–8.
9. Angstwurm MWA, Schottdorf J, Schopohl J et al. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1807–13.
10. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T et al. Selenium in intensive care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo controlled multi-center study in patients with severe SIRS, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 35: 118–26.
11. Avenell A, Noble DW, Barr J, Engelhardt T. Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. CD003703 Barbul A, Uliyargoli A. Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35 (Suppl): 564–7.
12. Beale RJ, Bryg DJ, Bibari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 2799–805.
13. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: Aggregation of two randomized trials. *Crit Care Med* 2006; 35: 10.
14. Berger MM, Baines M, Raffoul W et al. Trace element supplements after major burns modulate antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentration. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1293–300.
15. Biesalski HK, McGregor GP. Antioxidant therapy in critical care – Is the microcirculation the primary target. *Crit Care Med* 2007; 35: S577–83.
16. Bongers T, Griffiths RD, McArdle AE. Exogenous glutamine: The clinical evidence. *Crit Care Med* 2007; 35 (Suppl): S545–52.
17. Brittenenden J, Heys SD, Ros J et al. Nutritional pharmacology. Effects of L-arginine on host defenses, response to trauma, and tumor growth. *Clin Sci* 1994; 86: 123–32.
18. Brooks WA, Yunus M, Wabed MA et al. Zinc for severe pneumonia in very young children: Double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1683–8.
19. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 345–58.
20. Choudhry MA, Haque F, Khan M et al. Enteral nutritional supplementation prevents mesenteric lymph node T-cell suppression in burn injury. *Crit Care Med* 2003; 31: 1764–70.
21. Coeffier M, Dechelotte P. The role glutamine in intensive care unit patients: Mechanisms of action and clinical outcome. *Nutr Rev* 2005; 63: 65–9.
22. Cowley HC, Bacon PJ, Good HF et al. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: A comparison of survival and nonsurvival. *Crit Care Med* 1996; 24: 1179–83.
23. Daly JM, Reynolds J, Thorn A et al. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1988; 206 (4): 512–23.
24. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L et al. L-alanyl-L-glutamine depeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 598–604.
25. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critical-

- ly ill patients: Effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33: 1125–35.
26. Devaraj S, Li D, Jialal I. The effects of alpha-tocopherol supplementation on monocyte function. *J Clin Invest* 1996; 98: 756–63.
27. Dyerberg J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns. *Artic Med Res* 1989; 48: 47–54.
28. Efron D, Kirk SJ, Regan MC et al. Nitric oxide generation from L-arginine is required for optimal peripheral blood lymphocyte DNA synthesis. *Surgery* 1991; 110: 327–34.
29. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210–23.
30. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224–44.
31. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R et al. Selenium systemic immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 1536–44.
32. Freund H, Atamian S, Holroyde J et al. Plasma amino acids in undernourished patients with or without sepsis. *Ann Surg* 1979; 190: 571–6.
33. Galban C, Montejo JC, Mesejo A et al. Immune-enhancing diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic invasive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 643–8.
34. Gamrin L, Essen P, Forsberg AM et al. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: Free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water and electrolytes. *Crit Care Med* 1996; 24: 575–83.
35. Goeters C, Wenn A, Mertes N et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2032–7.
36. Goode HF, Cowley HC, Walker BE et al. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1995; 23: 646–51.
37. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 295–302.
38. Heemskerk JW, Vossen RC, van Dam-Mieras MC. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 24–9.
39. Heller AR, Rosser S, Litz RJ et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 972–9.
40. Heyland DK, Novak F, Drover JW et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286: 944–53.
41. Heyland DK, Novak F. Immunonutrition in critically ill patients: More harm than good. *J Parenteral Enteral Nutr* 2001; 25: 51–5.
42. Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intens Care Med* 2003; 29: 669–71.
43. Heyland DK, Dbaliwal R, Drover JW et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenteral Enteral Nutr* 2003; 27: 355–73.
44. Heyland DK, Dbaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in critically ill patient. *Intens Care Med* 2005; 31: 327–37.
45. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer—a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999; 229: 467–77.
46. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD et al. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intens Care Med* 2005; 31: 524–32.
47. Luiking Y, Steens L, Poeze M et al. Low plasma arginine concentration in septic patients is related to diminished de novo arginine production from citrulline. *Clin Nutr* 2003; 23 (Suppl. 1): 26.
48. Luiking Y, Poeze M, Dejong CH et al. Sepsis: An arginine deficiency state? *Crit Care Med* 2004; 32: 2135–45.
49. Luiking Y, Poeze M, Hendrikx M et al. Continuous L-arginine infusion does not deteriorate the haemodynamic condition in patients with severe sepsis. *Clin Nutr* 2005; 24: 612–3.
50. Luiking Y, Deutz NE. Exogenous arginine in sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35 (Suppl.): 557–63.
51. Manders S, Poeze M, Ramsay G et al. Plasma nitrate in surviving patients with sepsis shock are increased compared to non-survivors. *Intens Care Med* 1999; 25: 86.
52. Marik PE. Cardiovascular dysfunction of sepsis: A nitric oxide- and L-arginine-deficient state? *Crit Care Med* 31: 971–3.
53. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1975 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–54.
54. McKechnie K, Furman B, Parratt J. Modification by oxygen free radical scavengers of the metabolic and cardiovascular effects of endotoxin infusion in conscious rats. *Circ Shock* 1986; 19: 429–39.
55. Melis GC, Boelens PG, van der Sijp JR et al. The feeding route effects the plasma response of the dipeptide Ala-Gln and the amino acids glutamine, citrullin and arginine with the administration of Ala-Gln in preoperative patients. *Br J Nutr* 2005; 94: 19–26.
56. Metnitz PG, Bartens C, Fischer M et al. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intens Care Med* 1999; 25: 180–5.
57. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221–33.
58. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J et al. Immunonutrition in critically ill patients. *J Parenteral Enteral Nutr* 2004; 28: 193–4.
59. Moran V, Grau T, Lopes G et al. Effect of an enteral feeding with eicosapentaenoic and gamma-linolenic acids on the outcome of mechanically ventilated critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2006; 34 (12) Suppl: 70.
60. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J et al. Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia. *Crit Care Med* 2006; 34: 1752–7.
61. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236: 814–22.
62. Novak F, Heyland DK, Avenell A et al. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022–9.
63. Ogilvie AC, Groeneveld ABJ, Straub JP et al. Plasma lipid peroxides and antioxidant in human septic shock. *Intens Care Med* 1991; 17: 40–4.
64. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M et al. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intens Care Med* 2001; 27: 84–90.
65. Parry-Billings M, Evans J, Calder PC et al. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet* 1990; 336: 523–5.
66. Planas M, Schwartz S, Arbos MA et al. Plasma glutamine levels in septic patients. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr* 1993; 17: 299–300.
67. Pontes-Arruda A, Aragão AMA, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325–33.
68. Powell RJ, Machiedo GW, Rush BF Jr, Dikdan GS. Effect of oxygen-free radical scavengers on survival in sepsis. *Am Surg* 1991; 57: 86–8.
69. Sakr Y, Reinhardt K, Bloos F, Marx G et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 2007; 98: 775–84.
70. Schorab CJ, Downing C, Piripitsi A et al. Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 760–5.
71. Singer P, Theilla M, Fisher H et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 34: 1265–7.
72. Strickland A, Brogan A, Krauss J et al. Is the of specialized nutritional formulations a cost-effective strategy? A National Database Evaluation. *JPEN* 2005; 29 (90001): S81–S91.
73. Sugino K, Dobi K, Yamada K, Kawaski T. Changes in the levels of endogenous antioxidants in the liver of mice with experimental endotoxemia and the protective effects of antioxidants. *Surgery* 1989; 105: 200–6.
74. Sugino K, Dobi K, Yamada K, Kawaski T. The role of lipid peroxidation in endotoxin-induced hepatic damage and the protective effect of antioxidants. *Surgery* 1987; 101: 746–52.
75. Takeda K, Shimada Y, Okada T et al. Lipid peroxidation in experimental septic rats. *Crit Care Med* 1986; 14: 719–23.
76. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y et al. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration. *Arch Surg* 2000; 135: 326–31.
77. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 391–402.
78. Vente JP, von Meyenfeldt MF, van Eijk HM et al. Plasma-amino acid profiles in sepsis and stress. *Ann Surg* 1989; 209: 57–62.
79. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 419–23.
80. Yoshikawa T, Murakami M, Kondo M. Endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in vitamin E deficient rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 74: 173–8.

Проникновение ванкомицина в клапаны сердца

С.В.Яковлев, Д.В.Щека, Г.С.Швырева, Е.А.Фонцева, А.А.Силаев, П.А.Торубаров
Кафедра госпитальной терапии №2 Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова;
Городская клиническая больница №7 г. Москвы

Резюме

В статье представлены результаты исследования по изучению проникновения ванкомицина в клапаны сердца и вегетации. В исследование были включены 7 пациентов с пороками сердечных клапанов (митральный, аортальный и трикуспидальный), из них 1 пациент был с инфекционным эндокардитом. Всем пациентам произведена хирургическая коррекция порока. В качестве предоперационной профилактики инфекционных осложнений пациентам вводили ванкомицин в дозе 1 г внутривенно капельно в течение 60 мин. Через 2,5–3 ч производили забор крови, участка пораженного клапана и/или вегетации. Концентрации ванкомицина в тканях и сыворотке определяли микробиологическим методом (диффузии в агар Мюллера–Хинтона). Среднее значение сывороточной концентрации ванкомицина на момент удаления клапана было $8,2 \pm 1,1$ мкг/мл (7,2 до 10 мкг/мл). Среднее значение концентрации ванкомицина в клапанах составило $5,9 \pm 3,8$ мкг/г (0,9–10 мкг/г). Концентрация ванкомицина в вегетации была 9,5 мкг/г. Коэффициент проникновения ванкомицина в клапаны составил 0,71. Концентрации антибиотика в клапанах и вегетациях являются терапевтическими, т.е. превышающими значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) ванкомицина для метициллин-резистентных стафилококков (0,25–2 мкг/мл). Однако в 2 из 7 случаев клапанные концентрации ванкомицина были меньше 2 мкг/г, что может прогнозировать недостаточную эффективность антибиотика при инфекционном эндокардите, вызванном MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК > 1 мкг/мл).

Введение

Одной из наиболее тяжелых инфекций, вызываемых грамположительными микроорганизмами, является инфекционный эндокардит (ИЭ). Спектр ведущих возбудителей ИЭ представлен стафилококками, стрептококками и энтерококками [1–3]. Важной современной особенностью ИЭ является доминирование в этиологической структуре заболевания стафилококков, прежде всего *Staphylococcus aureus*, и появление среди стафилококков внебольничных метициллин-резистентных штаммов (MRSA). Доля MRSA при стафилококковом ИЭ в настоящее время составляет 14–31% [1–3]. Инфекции, вызванные MRSA, характеризуются более высокой летальностью по сравнению с инфекциями, вызванными чувствительными стафилококками [4–5].

Препаратом выбора для лечения ИЭ, вызванного MRSA, является ванкомицин [6]. Однако в конце 90-х годов стали появляться сообщения о выделении штаммов стафилококков с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (vancomycin intermediate *S. aureus* – VISA) со значениями МПК от 4 до 8 мкг/мл. В 2002 г. в США был выделен штамм *S. aureus* с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину (VRSA, МПК > 128 мкг/мл). В настоящее время выделение VRSA и VISA ограничивается единичными случаями, но сообщения поступают из разных стран [7–14]. Важным для клиницистов являются данные о том, что VRSA- и VISA-штаммы ассоциируются с неудачной терапией ИЭ ванкомицином [5, 15–20]. Клинические неудачи наблюдаются даже при лечении ИЭ, вызванного штаммами MRSA со значениями МПК 2–4 мкг/мл, что относится к пограничным

концентрациям чувствительности [21].

В качестве причин снижения клинической эффективности ванкомицина рассматриваются его низкая бактерицидная активность в отношении стафилококков и худшее (в сравнении с пенициллинами) проникновение в клапаны сердца и вегетации [22, 23]. В этой связи при назначении ванкомицина важно мониторировать концентрации препарата в крови для того, чтобы быть уверенными в достижении необходимой концентрации. При эндокардите расчетный уровень для ванкомицина должен составлять выше 20 мг/л [24]. При этом неясно, являются ли концентрации ванкомицина в клапанах сердца (при сывороточных концентрациях более 20 мг/л) терапевтическими, т.е. превышающими МПК ванкомицина для стафилококков.

Для изучения возможной связи низких концентраций ванкомицина в клапанах сердца с неудачами в лечении стафилококкового ИЭ этим антибиотиком мы провели исследование, целью которого было количественное определение проникновения ванкомицина в клапаны сердца и вегетации.

Материал и методы

Исследование проводили на базе Городской клинической больницы №7 г. Москвы, фармакокинетику ванкомицина изучали в лаборатории профилактики и лечения бактериальных инфекций ФГУ Институт хирургии А.В.Вишневского Росмедтехнологий.

Пациенты

В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте старше 18 лет с документированными диагнозами приобретенного порока сердца (аортального,

митрального и трикуспидального клапанов) и ИЭ, которым проводили протезирование пораженных клапанов.

Критериями исключения

были:

- 1) пациенты, получавшие антибактериальную терапию ванкомицином по поводу данного заболевания в течение предшествующих 30 дней;
- 2) беременные или кормящие женщины;
- 3) гиперчувствительность к ванкомицину;
- 4) почечная недостаточность.

Исследуемый препарат

Все пациенты получали в качестве предоперационной профилактики за 2,5–3 ч до операции ванкомицин (препарат Эдицин, «Лек») в дозе 1 г внутривенно в течение 1 ч. Пробы крови для определения концентраций ванкомицина в крови забирали из вены 2 раза – сразу после окончания ин-

фузии препарата и во время операции в момент забора участка сердечного клапана.

Материал

Материалом исследования были кровь и участки сердечных клапанов и/или вегетаций объемом не менее 1 см³, полученные от исследуемых пациентов.

Методы

Определение концентрации ванкомицина в крови и клапанах сердца проводили микробиологическим методом диффузии в агар Мюллера–Хинтона. Ванкомицин вводили в дозе 1 г внутривенно капельно в течение 60 мин за 30 мин до начала операции. Сразу после окончания введения препарата производили забор первого экземпляра крови. Повторно забор крови и участка сердечного клапана и/или вегетации выполняли через 2,5–3 ч от момента введения антибиотика

(момент резекции клапана). Из операционной экземпляры немедленно доставляли в бактериологическую лабораторию в полиэтиленовых пробирках с герметично закрывающейся крышкой.

В лаборатории ткань клапана и/или вегетации подвергали гомогенизации путем центрифугирования (3500 оборотов в 1 мин). Кровь также центрифугировали. Затем пробирки отстаивали. Для дальнейшего анализа использовали надосадочную жидкость (в случае ткани) и сыворотку (в случае крови).

Далее оценивали угнетение роста тест-микроба стандартной концентрацией ванкомицина с построением калибровочной кривой на полулогарифмической сетке для расчета активности раствора антибиотика в тестируемом материале (см. рисунок). В качестве тест-микроба использовали *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Затем проводили оценку угнетения роста тест-микроба определенной концентрацией ванкомицина в исследуемом материале. На основании полученных зон ингибирования роста тест-микроба, при помощи полученной ранее калибровочной кривой проводили определение концентрации ванкомицина в исследуемом материале. Минимальная определяемая концентрация ванкомицина (чувствительность метода) была 0,4 мкг/мл. В итоге для каждого пациента рассчитывали показатель проникновения ванкомицина как отношение концентрации антибиотика в клапане сердца к его концентрации в крови.

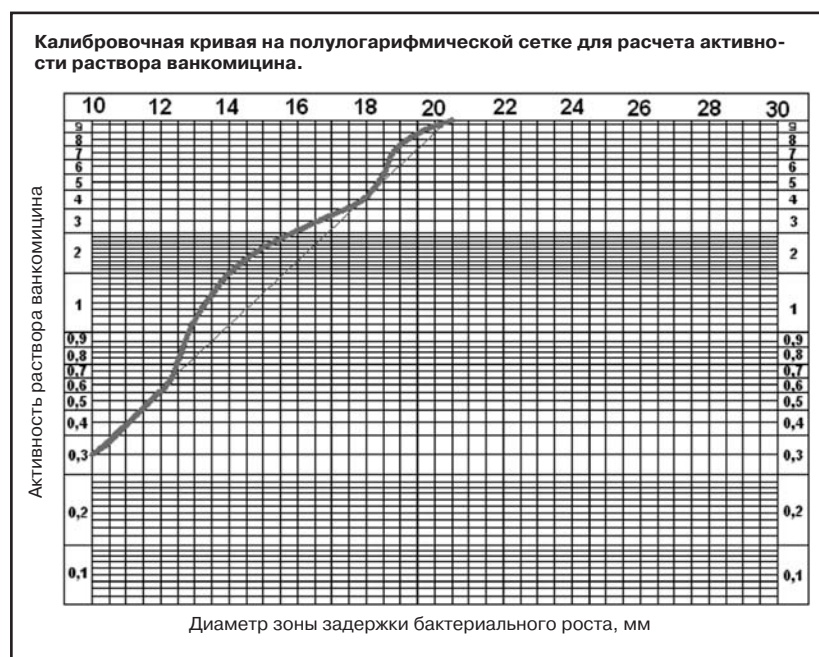
Результаты

В исследование были включены 7 пациентов в возрасте от 21 до 68 лет, прооперированные по поводу порока сердечного клапана (6 человек) и инфекционного эндокардита (1 человек). Из 7 пациентов было 5 мужчин и 2 женщины. Определение концентрации ванкомицина в сыворотке крови и клапанах сердца провели у всех 7 пациентов. Одному из 7 пациентов (с инфекционным эндокардитом) дополнительно провели определение концентрации ванкомицина в вегетации, образовавшейся на створке трикуспидального клапана (табл. 1).

Таблица 1. Концентрация ванкомицина в крови, клапане сердца и вегетации

№п/п	C ¹ , мкг/мл	C ² , мкг/мл	C ³ , мкг/г	Показатель проникновения ванкомицина в клапан/вегетации	C ⁴ , мкг/г
1	7,2	13	0,9	0,07	–
2	8,0	30	4,4	0,15	–
3	10,0	60	7,6	0,13	–
4	7,2	70	8,0	0,11	–
5	8,0	75	1,0	0,01	–
6	9,5	68	10	0,15/0,14	9,5
7	7,6	98	9,5	0,10	–
Среднее	8,2±1,1	59,1±28,7	5,9±3,8	0,10	–

Примечание. Концентрации ванкомицина: C¹ – на момент окончания инфузии, до операции; C² – концентрация ванкомицина на момент резекции клапана; C³ – концентрация ванкомицина в сердечном клапане; C⁴ – концентрация ванкомицина в вегетации.



Концентрации ванкомицина в сыворотке крови сразу после окончания инфузии антибиотика (C^1) были от 13 до 98 мкг/мл, средняя концентрация составила $59,1 \pm 28,7$ мкг/мл.

Сывороточные концентрации ванкомицина (C^2) через 2,5–3 ч от момента окончания введения препарата (резекция клапана) составили от 7,2 до 10 мкг/мл, средняя концентрация – $8,2 \pm 1,1$ мкг/мл.

Концентрации ванкомицина в клапанах сердца (C^3) через 2,5–3 ч от момента окончания введения препарата были от 0,9 до 10 мкг/г, средняя концентрация составила $5,9 \pm 3,8$ мкг/г. Коэффициент проникновения ванкомицина в клапаны сердца составил от 0,13 до 1,25, среднее значение коэффициента было 0,71 (71% от концентрации ванкомицина в сыворотке крови).

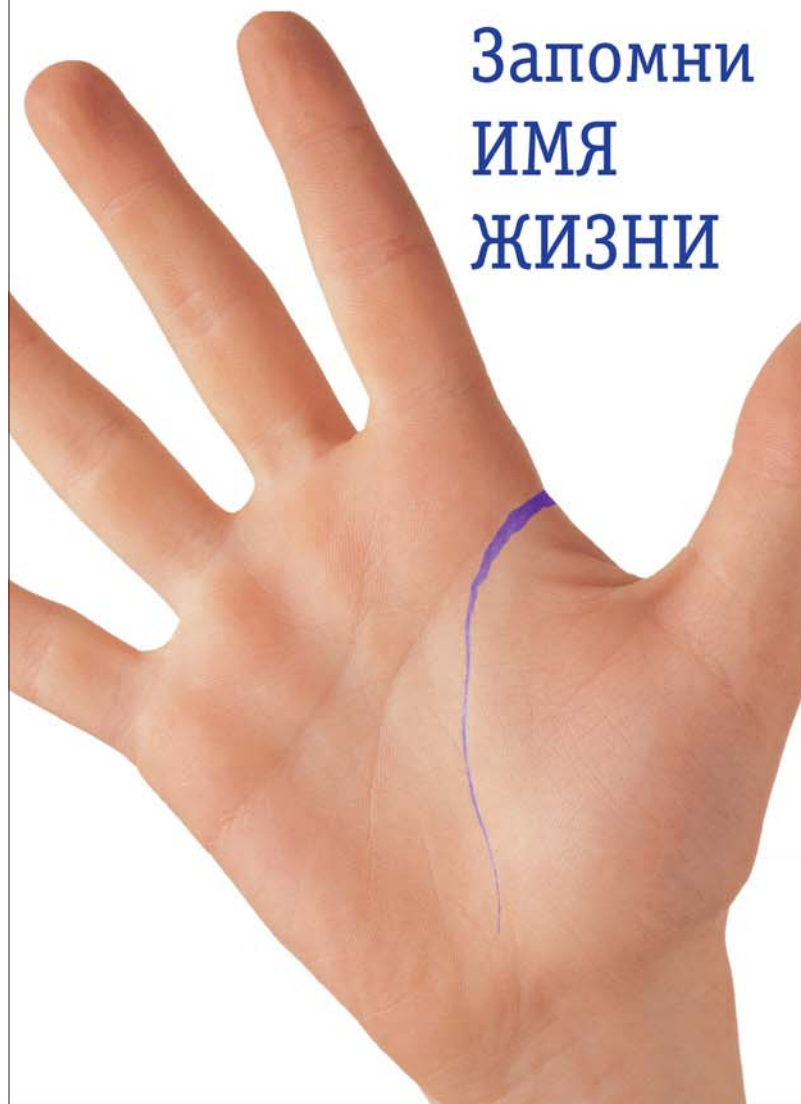
У больного ИЭ концентрация ванкомицина в сыворотке крови на момент удаления клапана составила 9,5 мкг/мл, в сердечном (трикуспидальном) клапане – 10 мкг/г и в вегетации (C^4) – 9,5 мкг/г. Коэффициент проникновения ванкомицина в сердечный клапан у данного больного был 1,05 (105%), а коэффициент проникновения в вегетацию – 1 (100%).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что максимальные сывороточные концентрации ванкомицина (13–98 мкг/мл, средняя концентрация – $59,1 \pm 28,7$ мкг/мл) достигаются к моменту окончания внутривенного введения препарата в дозе 1 г в течение 60 мин. В двух предшествующих исследованиях авторы изучали концентрации ванкомицина в сыворотке крови и сердечных клапанах у больных (10 и 33 человека соответственно), оперированных по поводу пороков митрального и аортального клапанов. Пациентов с ИЭ в исследования не включали, так как оценивали эффективность ванкомицина в качестве препарата для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений [25, 26]. Ванкомицин в обоих исследованиях вводили внутривенно капельно в дозе 15 мг/кг за 30 мин до операции, в первом – в течение 60 мин, во втором – в течение 30 мин. Концентрации ванкомицина определяли иммунофлуоресцентным методом. Средние значения пиковых концентраций ванкомицина в сыворотке крови в данных исследованиях были меньше, чем в нашем (34,2; 28,9 и 59,1 мкг/мл соответственно). Сывороточные концентрации ванкомицина на момент резекции клапана в нашем исследовании были несколько меньше, чем в первом исследовании [25], но больше, чем во втором [26] (табл. 2).

Концентрации ванкомицина в клапанах сердца в среднем составили 5,9 мкг/г, это меньше, чем в первом исследовании (10 мкг/г), но больше, чем во втором (2,3–4,2 мкг/г). Полученные значения тканевых концентраций ванкомицина как в нашем, так и в предыдущих исследованиях являются терапевтическими и превышают значения МПК ванкомицина для метициллин-резистентных штаммов стафилококка (2 мкг/мл). Однако у 2 (28,6%) из 7 больных в нашем исследовании и у 12% больных в одном из предшествующих исследований [25] наблюдали более низкие концентрации антибиотика в сердечных клапанах (около 1 мкг/г), что может объяснять недостаточную эффективность антибиотика при ИЭ,

Запомни
ИМЯ
ЖИЗНИ



ЭДИЦИН®
ванкомицин

Перед назначением препарата
ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Товар подлежит обязательной сертификации.

 **SANDOZ**

ЗАО "Сандоз"
123104 Москва, Б. Палашевский пер., д. 15,
тел.: +7 (495) 660-75-09

ПМ010223 от 16.09.2005

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов исследований проникновения ванкомицина в клапаны сердца

Исследование	C ² , мкг/мл	C ³ , мкг/г	Показатель проникновения ванкомицина в клапан вегетации	C ⁴ , мкг/г
Настоящее исследование	8,2	5,9	0,71	9,5
C. Martin и соавт. [25]	12,0	10,0	–	–
F. Daschner и соавт. [26]	4,2*	2,3–4,2	–	–

Примечание. Концентрации ванкомицина: C² – в крови на момент резекции клапана, C³ – в сердечном клапане, C⁴ – в вегетации; * – через 6 ч от окончания инфузии препарата.

вызванном MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК > 1 мкг/мл).

Коэффициент проникновения ванкомицина в сердечные клапаны составил 0,71. В соответствии с полученными результатами о клапанных концентрациях антибиотика данное значение коэффициента проникновения ванкомицина является достаточным для создания терапевтических концентраций препарата в 71,4% случаев терапии ИЭ, вызванного MRSA. В случае низких тканевых концентраций теоретически возможно увеличение суточной дозы ванкомицина. В нашем исследовании мы наблюдали прямую зависимость значений клапанных концентраций ванкомицина от сывороточных (коэффициент корреляции 0,4), но эти данные не были достоверны ($p=0,36$). В этой связи можно предположить, что увеличение суточной дозы ванкомицина может не привести к увеличению концентрации препарата в клапанах сердца.

Отдельного внимания заслуживают данные о проникновении ванкомицина в вегетации при ИЭ. Мы наблюдали 1 больного с трикуспидальным ИЭ, вызванным MRSA. У данного больного концентрация ванкомицина в вегетации составила 9,5 мкг/г, что сравнимо с концентрацией препарата в трикуспидальном клапане (10 мкг/г). Следует подчеркнуть, что тканевые концентрации ванкомицина у данного больного значительно превышали МПК для MRSA и ассоциировались с успешной терапией ИЭ. Количественные данные о проникновении ванкомицина в вегетации в литературе не встречаются. Есть только указания на снижение бактерицидной активности гликопептидов внутри вегетаций, в

связи с чем для эрадикации возбудителя при ИЭ требуются длительные курсы антибактериальной терапии [27]. Некоторые авторы связывают недостаточную бактерицидную активность ванкомицина при лечении ИЭ с феноменом образования биопленок на клапанах [28]. В этих условиях стафилококки (особенно *S. epidermidis*) могут быть толерантными к ванкомицину и при этом сохранять чувствительность *in vitro*. Это обусловлено резким снижением метаболической активности стафилококков внутри биопленки [29].

Заключение

Проведенное исследование показало, что ванкомицин проникает в клапаны сердца и вегетации. Концентрации антибиотика в клапанах и вегетациях являются терапевтическими, т.е. превышают МПК ванкомицина для MRSA. Однако в 2 из 7 случаев клапанные концентрации ванкомицина были менее 2 мкг/г. В этой связи возможны клинические неудачи при лечении ИЭ, вызванного MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК > 1 мкг/мл). Однако в настоящее время большинство MRSA характеризуются невысокими значениями МПК для ванкомицина (0,25–1 мкг/мл), что может прогнозировать достаточную эффективность ванкомицина при лечении ИЭ.

Литература

1. Abrutyn E, Olaison L, Eykyn S et al. Epidemiological characteristics of endocarditis throughout the world: the first report from the ICE investigators. 40th ICAAC, 2000.
2. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a prospective study in 505 patients with *S. aureus* bacteremia: implications for management. 41st ICAAC, 2001.
3. Miro JM, Anguera I, Cabell CH et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the

- International Collaboration on Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 507–14.
4. Cosgrove SE, Sakoulas G, Parentevich EN et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53–9.
5. Clark NM, Hershbberger E, Zervos MJ, Lynch JP. Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 403–12.
6. Elliott TSJ, Fowleraker J, Gould FK et al. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 971–81.
7. Flores PA, Gordon SM. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging public health threat. *Clev Clin J Med* 1997; 64: 527–32.
8. Ploy MC, Grelaud C, Martin C et al. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351 (9110): 1212.
9. Howe RA, Bouker KE, Walsb TR et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1998; 351 (9102): 602.
10. Rotun SS, McMath V, Schoonmaker DJ et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from the patient with fatal bacteremia. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 147–9.
11. McManus J. Vancomycin resistant *Staphylococcus* reported in Hong Kong. *BMJ* 1999; 318 (7184): 626.
12. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 493–501.
13. Bobin-Dubreux S, Reverdy ME, Nery C et al. Clinical isolate of vancomycin-heterointermediate *Staphylococcus aureus* susceptible to methicillin and *in vitro* selection of vancomycin-resistant derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 349–52.
14. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 275–80.
15. Gopal V, Bisno AL, Silverblatt FJ. Failure of vancomycin treatment in *Staphylococcus aureus* endocarditis. *In vivo* and *in vitro* observations. *JAMA* 1976; 236: 1604–6.
16. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34 (6): 1227–31.
17. Linares J. The VISA/GISA problem: therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (suppl. 4): 8–5.
18. Charles PGP, Ward PB, Johnson PDR et al. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 448–51.
19. Fernandez-Guerrero ML, de Gargolas M. Comparative activity of cloxacillin and vancomycin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58 (5): 1066–9.
20. Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (1): 51–7.
21. Howden BP, Ward PB, Charles PGP et al. Treatment outcomes for serious infections

caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 521–8.

22. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Клиническая характеристика и сравнительный анализ основных групп антибактериальных средств (Часть 3). *Consilium Medicum*. 2005; 7 (1).

23. Тюрин В.П., Тихонов Ю.Г. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита. *КМАХ*. 2000; 2 (2): 31–9.

24. Белобородов В.Б. Резистентные

грамположительные микроорганизмы: современные возможности и перспективы терапии. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (1).

25. Martin C, Alaya M, Mallet MN et al. Penetration of vancomycin in cardiac and mediastinal tissues in humans. *Pathol Biol (Paris)* 1994; 42 (5): 520–4.

26. Daschner FD, Frank U, Kйmmel A et al. Pharmacokinetics of vancomycin in serum and tissue of patients undergoing open-heart surgery. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19 (3): 359–62.

27. Durack DT et al. Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 50–3.

28. Raad I, Alrabwan A, Rolston K. *Staphylococcus epidermidis*: emerging resistance and need for alternative agents. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1182–7.

29. Darouiche RO, Dbir A, Miller AJ et al. Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria. *J Infect Dis* 1994; 170 (3): 720–3.

Влияние тяжелой ожоговой травмы на иммунный статус детей раннего возраста

С.А.Артемов, В.В.Ломиворотов, Н.И.Камзалакова, Г.В.Булыгин

Кафедра клинической иммунологии Красноярской государственной медицинской академии

Изменения параметров периферической крови отражают сильнейшее стрессовое воздействие ожоговой травмы на организм ребенка, запускающее комплекс нейрогуморальных реакций [1, 2]. Они характеризуют не только гемодинамические нарушения, развивающиеся при ожоговом шоке, но и состояние комплекса неспецифических защитных реакций больного. Наряду с этим развивается и депрессия основных функциональных звеньев иммунной системы [3, 4], тесно интегрированной с нервной и эндокринной системой [1, 5, 6]. Учитывая указанное, мы провели изучение как показателей периферической крови, так и иммунного статуса детей 1–5 лет в динамике ожоговой болезни.

Материал и методы

Для реализации поставленных задач обследованы 90 детей в динамике. Из них 60 детей с ожоговой травмой, госпитализированных в состоянии тяжелого ожогового шока, в возрасте от 1 года до 5 лет. У всех детей на момент получения травмы отсутствовали какие-либо интеркуррентные заболевания. Исследуемой группой

из 30 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Поскольку определение глубины повреждения кожи и площади ожога в период ожогового шока, учитывая анатомо-физиологические особенности детей, носит мало достоверный и субъективный характер [3], было решено в качестве интегрального критерия тяжести обожженных использовать степень ожогового шока.

Исследование состояния иммунной системы проводили путем забора крови для иммунологического исследования у пациентов на 1, 7, 15 и 21-е сутки с момента получения травмы, что соответствовало основным периодам ожоговой болезни.

Фенотип лимфоцитов обследованных детей оценивали методом непрямой флюоресценции с мышиными моноклональными антителами. На лимфоцитах определялось наличие молекул различных CD-рецепторов: CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD19 (В-лимфоциты) [7]. Функциональное состояние фагоцитарного звена иммунной системы оценивали исследованием спонтанной и индуцированной хемилюмо-

несценции (ХЛ) гранулоцитов крови по методике P.De Soli и соавт. [9] с опсонизированным зимозаном в качестве активатора индуцированной ХЛ. Для характеристики функции фагоцитов наиболее информативным оказался показатель времени выхода на пик графика индуцированной ХЛ, который и анализировался в работе. Фагоцитарный индекс (ФИ) устанавливали методом определения фагоцитарной активности нейтрофилов с использованием латекса.

Состояние гуморального звена иммунной системы оценивали следующими методами:

- определяли концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) после инкубации сыворотки крови с раствором ПЭГ-6000 и последующим учетом результатов на фотозлектрокалориметре;
- концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG определяли по методике радиальной иммунодиффузии G.Manchini и соавт.;
- содержание общего IgE в сыворотке крови оценивали с помощью моноклональных антител;
- на основе показателей лейкограммы определяли лейкоци-

тарный индекс (ЛИ) интоксикации Я.Я.Кальф-Калифа [9].

Данные в тексте и в таблицах приведены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$). Достоверность различий анализировали с помощью *t*-критерия Стьюдента–Фишера в доверительном интервале (ДИ) более 95% при нормальном распределении вариационного ряда. В случае ненормального распределения вариационного ряда достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

При анализе клинико-лабораторных показателей периферической крови у детей с тяжелым ожоговым шоком в 1-е сутки после ожога (табл. 1) по сравнению с контрольными значениями отмечено наличие лейкоцитоза ($p < 0,001$). Повышение содержания лейкоцитов было обусловлено как увеличением числа сегментоядерных ($p < 0,001$), так и палочкоядерных ($p < 0,001$) нейтрофилов. Достоверно снижалось относительное количество эозинофилов ($p < 0,001$), моноцитов ($p < 0,05$) и лимфоцитов, причем наиболее существенно из них уменьшался процент лимфоцитов – более чем в 2 раза ($p < 0,001$).

В соответствии с указанными популяционными перестройками клеток периферической крови изменялась и величина лейкоцитарного индекса интоксика-

ции (ЛИИ), который в 1-е сутки после ожоговой травмы в 12,74 раза превышал показатель у здоровых детей ($p < 0,001$).

На 7-е сутки послеожогового периода (см. табл. 1) количество лейкоцитов несколько уменьшалось по сравнению с предыдущим днем обследования ($p < 0,05$), оставаясь достоверно выше контрольного значения ($p < 0,001$). Менее высоким становилось и содержание палочкоядерных ($p < 0,001$) и сегментоядерных ($p < 0,001$) нейтрофилов. Процент эозинофилов в крови детей увеличивался ($p < 0,001$), но не достигал уровня контроля ($p < 0,05$), как и процент лимфоцитов ($p < 0,001$ по сравнению с 1-м днем), который также оставался ниже контрольного ($p < 0,001$).

ЛИИ значительно уменьшался по сравнению с предыдущим днем обследования ($p < 0,001$), но все еще превышал показатель у здоровых детей ($p < 0,001$).

На 14-й день наблюдения количество лейкоцитов становилось меньше ($p < 0,05$), но все же превышало контрольный уровень ($p < 0,001$). Такое же снижение отмечено и для процентного содержания эозинофилов ($p < 0,01$ по сравнению с контролем и 7-м днем). Вновь, как и в 1-е сутки после ожоговой травмы, наблюдали перераспределение основных популяций лейкоцитов периферической крови: увеличивалось количество сегментоядерных гранулоцитов ($p < 0,001$ – с контролем и 7-ми сутками), но умень-

шалось лимфоцитов ($p < 0,001$ – и с уровнем контроля, и с предыдущим днем). В этот срок обследования ЛИИ оставался более высоким, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

Только на 21-е сутки ожоговой болезни регистрировали достаточно выраженное снижение числа лейкоцитов (см. табл. 1), но это уменьшение показателя по сравнению с 14-м днем наблюдения ($p < 0,01$) не приводило к его нормализации ($p < 0,01$ по отношению к контролю). В крови детей определялось меньше, чем в предшествующий день обследования, палочкоядерных ($p < 0,01$) и сегментоядерных ($p < 0,001$) нейтрофилов, но только один из этих параметров – процент молодых гранулоцитов – достигал контрольного уровня. Практически на уровне 14-х суток оставались относительные показатели содержания эозинофилов и моноцитов, а количество лимфоцитов возрастало ($p < 0,001$), однако отличалось от контрольного ($p < 0,001$).

ЛИИ на 21-й день наблюдения снижался ($p < 0,01$), но все еще превышал значение у здоровых детей ($p < 0,001$).

Анализ параметров иммунного статуса обследованных детей в динамике ожоговой болезни свидетельствовал о довольно значительных изменениях во всех функциональных звеньях иммунной системы.

В 1-е сутки после ожоговой травмы (табл. 2), помимо лимфо-

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови детей с ожоговым шоком тяжелой степени

Показатель	Контроль 1	1-е сутки 2	7-е сутки 3	14-е сутки 4	21-е сутки 5
Hb, г/л	125,06 \pm 1,96	117,63 \pm 1,93 $p_1 < 0,05$	104,73 \pm 1,64 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	109,80 \pm 1,59 $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,05$	117,34 \pm 1,15 $p_1 < 0,001$; $p_4 < 0,001$
лейкоциты, мкл	5918,75 \pm 218,90	10613,33 \pm 649,73 $p_1 < 0,001$	8981,67 \pm 294,38 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$	8079,66 \pm 251,44 $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,05$	6988,68 \pm 251,09 $p_1 < 0,001$; $p_4 < 0,001$
п., %	2,50 \pm 0,30	5,98 \pm 0,63 $p_1 < 0,001$	3,85 \pm 0,26 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	3,28 \pm 0,26 $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	2,44 \pm 0,21 $p_4 < 0,01$
с/я, %	36,38 \pm 1,27	62,53 \pm 1,21 $p_1 < 0,001$	48,35 \pm 1,47 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	57,12 \pm 0,94 $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	48,40 \pm 0,83 $p_1 < 0,001$; $p_4 < 0,001$
э., %	3,13 \pm 0,28	1,42 \pm 0,05 $p_1 < 0,001$	2,40 \pm 0,15 $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,001$	1,78 \pm 0,08 $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	2,02 \pm 0,11 $p_1 < 0,001$
мон., %	6,94 \pm 0,62	5,40 \pm 0,29 $p_1 < 0,05$	7,32 \pm 0,39 $p_2 < 0,001$	6,41 \pm 0,28 $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	6,42 \pm 0,29 $p_1 < 0,001$; $p_4 < 0,001$
лимф., %	51,06 \pm 0,98	25,52 \pm 1,15 $p_1 < 0,001$	38,30 \pm 1,36 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	31,41 \pm 0,71 $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	42,19 \pm 1,09 $p_1 < 0,001$; $p_4 < 0,001$
СОЭ, мм/ч	12,06 \pm 0,79	8,88 \pm 0,92 $p_1 < 0,001$	28,90 \pm 1,39 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	16,47 \pm 0,87 $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$	13,58 \pm 1,10 $p_4 < 0,05$
ЛИИ	0,19 \pm 0,02	2,42 \pm 0,36 $p_1 < 0,001$	0,71 \pm 0,12 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	0,91 \pm 0,07 $p_1 < 0,001$	0,62 \pm 0,08 $p_1 < 0,001$; $p_4 < 0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 – достоверность различий с контролем; $p_{2,3,4}$ – достоверность различий с показателем соответствующей графы

пени, наблюдали уменьшение количества CD3-лимфоцитов ($p<0,001$) и почти двукратное снижение иммунорегуляторного индекса – ИРИ ($p<0,001$) за счет дефицита CD4-популяции Т-клеток ($p<0,001$).

Параллельно этому существенные изменения происходили и в гуморальном звене иммунной системы. Так, сохранялось относительное содержание CD19-лимфоцитов на уровне контроля, однако их абсолютное количество было достоверно ниже, чем у здоровых детей ($p<0,001$), даже на фоне выраженного лейкоцитоза в 1-й день наблюдения. Это было обусловлено снижением относительного и абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови (см. табл. 1 и 2).

Изменялся и уровень антителообразования. Дисгаммаглобулинемия проявлялась снижением уровней IgA ($p<0,001$) и IgG ($p<0,001$) при значительном увеличении концентрации IgE ($p<0,001$). Обращало на себя внимание резкое уменьшение содержания ЦИК ($p<0,001$), обусловленное, по-видимому, «вымыванием» их из сосудистого русла при проведении детям интенсив-

ной детоксикационной терапии. Параметры, характеризующие функциональное состояние фагоцитарного звена иммунной системы обследованных больных, достоверно не изменялись (см. табл. 2).

На 7-е сутки ожоговой болезни большая часть показателей клеточного звена смещалась в сторону «нормализации» (см. табл. 2). Так, повышалось относительное ($p<0,001$) и абсолютное число лимфоцитов ($p<0,001$) в периферической крови, абсолютное количество CD3-клеток ($p<0,001$) и ИРИ ($p<0,001$) за счет увеличения популяции CD4-лимфоцитов ($p<0,001$). В результате этих изменений показатель абсолютного значения лимфоцитов становился даже выше уровня контроля ($p<0,05$), число CD3-клеток повышалось ($p<0,001$ по отношению к 1-му дню) до параметра здоровых детей, однако относительное содержание лимфоцитов, CD3-, CD4-клеток и ИРИ, несмотря на увеличение, не достигало контрольного уровня ($p<0,001$ – для всех показателей).

Подавляющее число показателей гуморального звена по сравнению с 1-м днем обследования

также претерпевало существенные изменения (см. табл. 2). Если относительное содержание CD19-лимфоцитов достоверно уменьшалось ($p<0,001$), то их абсолютный показатель за счет лимфоцитоза увеличивался ($p<0,001$), практически уравниваясь с контролем. Концентрация IgM резко увеличивалась ($p<0,001$), превышая и контрольный уровень ($p<0,001$). Достоверным, но не столь существенным было повышение IgG ($p<0,05$), причем концентрация этих иммуноглобулинов в итоге оставалась ниже, чем у здоровых детей ($p<0,05$). Наиболее значительно (почти в 2 раза по сравнению с предыдущим днем наблюдения; $p<0,001$) возрастало содержание IgE, которое в результате более чем втрое превышало контроль ($p<0,001$). Подобная динамика отмечена и в отношении количества ЦИК в периферической крови ($p<0,001$ – по сравнению с 1-м днем и контролем).

Параметры фагоцитарного звена изменялись неоднозначно: ФИ становился меньше как предшествующего срока ($p<0,001$), так и уровня у здоровых детей ($p<0,05$), а время выхода на пик

Таблица 2. Показатели иммунного статуса детей с ожоговым шоком тяжелой степени

Показатель	Контроль 1	1-е сутки 2	7-е сутки 3	14-е сутки 4	21-е сутки 5
лимф., %	51,06±0,98	25,52±1,15 $p_1<0,001$	38,30±1,36 $p_1<0,001; p_2<0,001$	31,41±0,71 $p_1<0,001; p_3<0,001$	42,19±1,09 $p_1<0,001; p_4<0,001$
лимф., мкл	3004,69±90,36	2524,17±138,84 $p_1<0,001$	3332,47±127,70 $p_1<0,05; p_2<0,001$	2534,07±100,91 $p_1<0,001; p_3<0,001$	2948,57±161,28 $p_4<0,05$
CD3, %	60,19±1,17	49,17±1,29 $p_1<0,001$	50,43±0,99 $p_1<0,001$	52,81±0,44 $p_1<0,001; p_3<0,05$	59,30±0,73 $p_4<0,001$
CD3, мкл	1805,85±61,98	1229,17±76,28 $p_1<0,001$	689,45±73,47 $p_2<0,001$	1341,34±57,24 $p_1<0,001; p_3<0,001$	1751,11±104,77 $p_4<0,001$
CD4, %	37,44±1,48	20,44±0,47 $p_1<0,001$	26,58±0,93 $p_1<0,001; p_2<0,001$	30,97±0,73 $p_1<0,001; p_3<0,001$	37,74±0,69 $p_4<0,001$
CD8, %	28,38±1,03	30,00±0,98	28,45±0,91	37,93±0,71 $p_1<0,001; p_3<0,001$	34,04±0,78 $p_1<0,001; p_4<0,001$
CD4/CD8	1,34±0,06	0,72±0,02 $p_1<0,001$	0,96±0,03 $p_1<0,001; p_2<0,001$	0,82±0,02 $p_1<0,001; p_3<0,001$	1,13±0,02 $p_1<0,001; p_4<0,01; p_4<0,001$
CD19, %	12,88±0,51	12,09±0,18	11,17±0,15 $p_1<0,01; p_2<0,001$	11,75±0,20 $p_1<0,05; p_3<0,05$	12,11±0,12
CD19, мкл	388,22±22,22	291,10±7,34 $p_1<0,001$	355,56±8,78 $p_2<0,001$	258,24±4,61 $p_1<0,001; p_3<0,001$	305,64±4,41 $p_1<0,001; p_4<0,001$
IgA, г/л	2,72±0,17	1,12±0,06 $p_1<0,001$	1,15±0,06 $p_1<0,001$	2,84±0,14 $p_3<0,001$	3,03±0,09
IgM, г/л	0,95±0,06	0,89±0,03	1,55±0,05 $p_1<0,001; p_2<0,001$	1,75±0,05 $p_1<0,001; p_3<0,01$	1,21±0,04 $p_1<0,001; p_4<0,001$
IgG, г/л	11,06±0,39	8,45±0,39 $p_1<0,001$	9,79±0,47 $p_1<0,05; p_2<0,05$	14,53±0,39 $p_1<0,001; p_3<0,001$	13,10±0,23 $p_1<0,001; p_4<0,01$
IgE, МЕ	61,88±5,73	105,63±1,96 $p_1<0,001$	198,72±2,94 $p_1<0,001; p_2<0,001$	96,73±3,00 $p_1<0,001; p_3<0,001$	59,11±2,55 $p_4<0,001$
ЦИК, у.е.	45,69±4,62	18,19±1,41 $p_1<0,001$	98,07±4,99 $p_1<0,001; p_2<0,001$	80,90±4,36 $p_1<0,001; p_3<0,01$	55,30±2,04 $p_4<0,001$
ФИ, %	56,88±4,92	54,54±1,71	43,73±2,10 $p_1<0,05; p_2<0,001$	40,39±1,56 $p_1<0,01$	58,53±1,07 $p_4<0,001$
ХЛ, мин	29,13±0,89	28,52±0,32	29,77±0,28 $p_2<0,01$	27,66±0,42 $p_3<0,001$	24,72±0,28 $p_1<0,001; p_4<0,001$

кривой индуцированной ХЛ, напротив, повышалось ($p < 0,01$) до контрольного значения. Это в совокупности свидетельствовало о снижении функциональных возможностей фагоцитарного звена.

Изменения показателей иммунного статуса детей младшей возрастной группы, наблюдавшиеся на 14-й день ожоговой болезни, в общих чертах соответствовали тем, которые отмечены в 1-е сутки после ожоговой травмы (см. табл. 2). Меньше, чем в контроле и на 7-й день, становились относительное и абсолютное содержание лимфоцитов, абсолютное количество CD3-клеток и ИРИ ($p < 0,001$ между всеми параметрами). Однако достоверно большим было относительное содержание Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), которое в то же время не достигало уровня контроля ($p < 0,001$). Несмотря на снижение ИРИ, процент CD4- и CD8-популяций параллельно увеличивался по сравнению с 7-ми сутками ($p < 0,001$ для обоих показателей). При этом количество CD4-клеток оставалось меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$), а CD8 – больше ($p < 0,001$).

Вновь разнонаправленной была динамика показателей относительного и абсолютного числа CD19-лимфоцитов. Если относительный показатель повышался по сравнению с предыдущим сроком обследования ($p < 0,05$), то абсолютный снижался ($p < 0,001$). Однако в результате этих изменений оба показателя оставались ниже контрольных ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Наблюдалось и значительное увеличение по сравнению с 7-м днем ожоговой болезни концентрации IgA, IgM, IgG ($p < 0,001$ для всех классов), при этом по отношению к контрольному уровню IgM и IgG становились достоверно выше ($p < 0,001$ для обоих показателей), а IgA достигал его. Содержание IgE, как и ЦИК, в отличие от указанных иммуноглобулинов уменьшалось ($p < 0,001$), оставаясь, однако, достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

Процент фагоцитирующих клеток на 14-й день ожоговой болезни несколько снижался ($p > 0,05$), сохраняясь на достоверно менее высоком уровне,

чем в контроле ($p < 0,01$). Подобным образом изменялся и показатель ХЛ ($p < 0,001$), величина которого в этот срок наблюдения не отличалась от параметра у здоровых лиц.

В следующий период ожоговой болезни – на 21-й день – большая часть показателей иммунного статуса обследованных детей восстанавливалась до контрольных значений. Так, за счет достоверного увеличения по сравнению с предыдущим днем обследования на уровень контроля выходили следующие параметры (см. табл. 2): абсолютное содержание лимфоцитов, относительное и абсолютное количество CD3-клеток и процент CD4-лимфоцитов. Относительный показатель числа лимфоцитов и ИРИ также достоверно повышались, но не достигали уровня здоровых детей ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Процент же CD8-клеток снижался, но тем не менее оставался выше контроля ($p < 0,001$).

Существенно изменялись и параметры гуморального и фагоцитарного звеньев, причем большая их часть в результате этого становилась практически равной контрольному уровню: процентное содержание CD19-лимфоцитов, концентрация IgA, IgE, ЦИК и ФИ. Абсолютное же количество CD19-клеток, несмотря на то что достоверно повысилось по сравнению с 14-м днем ($p < 0,001$), оставалось ниже значения в контроле ($p < 0,001$). Уровни IgM и IgG в этот срок были меньше, чем в предыдущий ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно), однако превышали показатели контрольной группы ($p < 0,001$ для обоих параметров). Выход времени на пик кривой индуцированной ХЛ был на 21-е сутки минимальным, достоверно отличаясь как от предшествующего дня обследования ($p < 0,001$), так и от показателя у здоровых детей ($p < 0,001$).

Заключение

Полученные результаты свидетельствовали о том, что характерная для ожогового шока и ожоговой болезни активация симпато-адреналовой системы сопровождалась реакциями со стороны как неспецифических факторов защиты организма, так и высокоспецифических иммунных защитных механизмов. При развер-

нутой картине шока (1-е сутки после травмы) эти перестройки показателей периферической крови и параметров иммунной системы заключались в следующем:

- повышение количества лейкоцитов;
- снижение относительного числа лимфоцитов и эозинофилов;
- сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону гранулоцитов и в соответствии с этим повышение ЛИИ;
- лимфопения по абсолютному показателю;
- уменьшение количества CD3-, CD4-клеток и снижение ИРИ;
- дисгаммаглобулинемия со снижением концентрации IgA и IgG, но с увеличением IgE.

Особенностью реагирования организма детей младшей возрастной группы на течение ожоговой болезни являлось наличие двух фаз в изменениях как неспецифических, так и специфических параметров защиты. Это проявлялось в том, что на 7-е сутки после ожоговой травмы отмечена выраженная тенденция к восстановлению большей части показателей до значений, близких к контрольным. На 14-й же день изученные параметры вновь, как и при ожоговом шоке, отражали подавление функции иммунной системы. Такую реакцию нельзя считать адекватной, так как она отражает незрелость иммунологических механизмов детей раннего возраста, что ведет к формированию устойчивого и длительного вторичного иммунодефицита и создает условия для присоединения гнойно-септических осложнений, наиболее серьезным из которых является ожоговой сепсис.

Литература

1. Голиков П.П. Рецепторные механизмы антиглюкокортикоидного эффекта при неотложных состояниях. М: Медицина, 2002; с. 7, 21–34, 42–51.
2. Симонова А.В. Фенотип лимфоцитов крови при инфекционных заболеваниях человека. Иммунология. 2002; 5: 310–3.
3. Парамонов БА, Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги СПб: Спецлит, 2000; с. 205–7, 354–91.
4. Brown D.R. et al. A role for CD4 in peripheral T cell differentiation. J Exp Med 1997; 186 (1): 101–7.
5. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. Новосибирск: Наука, 1996.
6. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы. Иммунология. 2002; 1: 4–7.

7. Лесков В.П., Горлина Н.К. Клиническая иммунология для врачей. М., 1997.
8. De Soli P, Lipa S, Lixxarru G. Whole blood chemiluminescence: a new technical

approach to assess oxygen-dependent microbial activity of granulocytes. J Clin Lab Autom 1983; 3: 391–400.

9. Булыгин Г.В., Андрейчиков А.В., Камзалакова Н.И. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. Новосибирск: СО РАМН, 1999.

Дискриминантный анализ и показатели иммунного статуса в прогнозировании течения обострения хронического остеомиелита

А.А. Корженевский

ГУЗ Республиканская клиническая больница, Уфа

Введение

Использование одномерных и двумерных математических анализов данных в медицинских исследованиях нашло широкое применение [1], что позволяет проводить сравнение по одному или группе признаков (при этом каждый признак анализируется отдельно от других) или анализ взаимосвязи (корреляции, ассоциации) двух признаков [2]. Учитывая, что иммунный статус включает достаточно большое количество показателей, для их одновременного рассмотрения целесообразно использовать многофакторный анализ. Таким методом может выступать дискриминантный анализ (ДА). Он позволяет разработать формальное правило отнесения нового объекта исследования (пациента) к той или иной ранее изученной группе для решения задач прогноза, а также выявить наиболее информативные признаки для дифференциации двух групп объектов из некоторого набора признаков, например, входящих в состав иммунограммы [3]. ДА является одним из методов, позволяющим решить задачи классификации – отнесение изучаемого объекта (пациента) к одной из нескольких групп на основе измерения у него некоторого числа признаков (иммунологических показателей). Совершенствование методологии прогнозирования тяжести течения хи-

рургических гнойно-воспалительных заболеваний с использованием иммунологических показателей [4–6] и возможностей ДА представляется достаточно перспективным направлением.

Материал и методы

Работа основана на результатах проспективного исследования 248 пациентов с посттравматическим хроническим остеомиелитом (ХОМ) трубчатых костей в стадии обострения, проходивших стационарное лечение в Республиканской клинической больнице (РКБ) Уфы. Возраст больных составлял 18–65 лет. Лечебные мероприятия у больных включали стандартный набор средств и методов хирургического и консервативного лечения соответствующей патологии. Из анализа исключали пациентов, в ходе лечения которых были допущены очевидные тактические и диагностические ошибки.

Иммунный статус пациентов оценивали при поступлении пациента в стационар и на 7–10-й день лечения; определение его параметров проводили в иммунологической лаборатории РКБ. Показатели иммунного статуса сравнивали со значениями «региональных норм», установленными на основании результатов обследования 54 здоровых доноров, сопоставимых по возрастному и половому составу с исследуемыми группами. Определяли следующие

параметры иммунного статуса: абсолютное содержание в крови лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, фагоцитарный индекс нейтрофилов (процентное содержание клеток, фагоцитировавших частицы латекса), концентрация сывороточных IgG, IgA и IgM методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, содержание циркулирующих иммунных комплексов методом осаждения 4% раствором полиэтиленгликоля (мол. масса 6 кДа) [7, 8]. Для исследования субпопуляций лимфоцитов использовали фракцию мононуклеаров, полученную центрифугированием 5 мл венозной крови с гепарином в градиенте плотности фиколл-верографин, равном 1,077 г/л [9]. Идентификацию популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили в реакции непрямой иммуофлюоресценции с использованием флюоресцирующих моноклональных антител серии «Клонспектр» к поверхностным антигенам лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 и HLA-DR («МедБиоСпектр», Москва) [10] на люминесцентном микроскопе ЛЮАМ-Р8. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов Microsoft Excel 7,0 и Statistica-6,0 (пошаговый ДА с оценкой качества и построением классифицирующей функции) [11–15]; статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Иммунный статус пациентов с ХОМ в стадии обострения процесса характеризовался отсутствием в периферической крови нейтрофильного лейкоцитоза (табл. 1), наличием статистически значимого относительно показателей нормы увеличения относительного содержания лимфоцитов, относительного и абсолютного содержания HLA-DR₊-лимфоцитов, концентрации IgA, содержания ЦИК. Отмечено статистически значимое снижение относительного и абсолютного содержания в крови CD3₊-, CD8₊-, CD16₊-лимфоцитов, относительного содержания CD4₊- и CD22₊-лимфоцитов. Таким образом, особенностями иммунного реагирования в стадии обострения при хроническом воспалительном

процессе бактериальной этиологии являются отсутствие активации миелопоэза на фоне умеренно выраженного лимфоцитоза и увеличение среди лимфоцитов числа активированных (HLA-DR⁺) клеток, которым сопутствовала иммунологическая недостаточность, в основном в Т-звене иммунной системы, всех популяций и определявшихся субпопуляций иммуноцитов.

Как видно из табл. 1, за 7–10 дней терапии в иммунном статусе пациентов произошли изменения, проявившиеся в виде статистически значимого увеличения относительно исходных значений уровня лейкоцитов, CD3₊-, CD8₊-, CD16₊-(относительного и абсолютного содержания) лимфоцитов, CD4₊-(относительного содержания) лимфоцитов, сни-

жения относительного содержания лимфоцитов, ЦИК, HLA-DR⁺-(относительного и абсолютного содержания) лимфоцитов. Таким образом, изменения показателей иммунного статуса на фоне проводимого лечения проявились активацией иммунопоэза (в первую очередь увеличением содержания нейтрофильных гранулоцитов), тенденцией к нивелированию недостаточности клеточного звена, нормализацией уровня ЦИК и HLA-DR⁺-лимфоцитов. Выявленная динамика иммунологических показателей (ИП) позволяет предположить, что адекватная оперативная санация очага инфекции и проводимая интенсивная терапия способствуют не только активации гранулоцитарного роста, увеличению содержания сниженных определяемых

Таблица 1. Иммунный статус пациентов с обострением ХОМ при поступлении и на 7–10-й день лечения (n=248)

Показатель иммунограммы	Показатель нормы	Время проведения исследования	
		при поступлении	на 7–10-й день лечения
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	5,23±0,23	5,24±0,13 **	6,03±0,07*,**
Лимфоциты, %	28,00±0,90	39,02±0,75*,**	33,12±0,71*,**
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	1,89±0,10	1,96±0,05	1,93±0,04
Иммуноглобулин G, г/л	13,75±0,68	14,93±0,37	14,43±0,36
Иммуноглобулин A, г/л	2,45±0,17	3,14±0,11*	2,96±0,08*
Иммуноглобулин M, г/л	1,87±0,15	1,82±0,06	1,72±0,06
ЦИК, у.е.	32,83±4,09	52,33±1,44*,**	43,58±1,14*,**
Акт. комплемента, ед.СН ₅₀	65,00±1,80	77,12±1,46*	78,45±1,75*
Фагоцитарный индекс, %	57,98±3,06	53,33±0,90	53,77±0,79
CD3 ⁺ , %	65,93±1,05	45,28±1,14*,**	50,40±0,90*,**
CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /л	1,17±0,08	0,84±0,03*,**	0,94±0,02*,**
CD4 ⁺ , %	39,65±1,12	31,91±0,43*,**	33,21±0,46*,**
CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,70±0,05	0,62±0,02	0,64±0,02
CD8 ⁺ , %	28,15±1,52	17,23±0,30*,**	20,52±0,32*,**
CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,47±0,02	0,33±0,01*,**	0,40±0,01*,**
CD16 ⁺ , %	12,11±1,19	7,73±0,20*,**	11,83±0,26 **
CD16 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,24±0,03	0,15±0,01*,**	0,23±0,01 **
CD22 ⁺ , %	13,13±0,77	10,96±0,45*	9,98±0,34*
CD22 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,24±0,02	0,21±0,01	0,19±0,01*
HLA-DR ⁺ , %	25,36±1,15	35,79±0,59*,**	32,75±0,78*,**
HLA-DR ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,49±0,04	0,69±0,02*,**	0,59±0,01*,**

Примечание. * – в сравнении со значениями нормы различие статистически значимо ($p < 0,05$); ** – различие до начала и на 7–10-й день лечения статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 2. Наиболее значимые для прогноза течения обострения ХОМ иммунологические показатели до начала (а) и после завершения (б) иммунотерапии (n=248) (по результатам пошагового ДА, $p < 0,00001$)

Иммунологический показатель	Ламбда Уилкса ¹	Частная ламбда ²	Толерантность ³
(HLA-DR ₊ -лимфоциты) _б , %	0,434644	0,990810	0,231830
(Лимфоциты) _б , %	0,465509	0,925116	0,348826
(Иммуноглобулин G) _б , г/л	0,442284	0,973697	0,974253
(CD3 ₊ -лимфоциты) _б , %	0,433150	0,994229	0,777777
(CD22 ₊ -лимфоциты) _б , %	0,436324	0,986997	0,916921
(Фагоцитарный индекс) _б , %	0,435801	0,988181	0,892384
(CD16 ₊ -лимфоциты) _б , *10 ⁹ /л	0,442703	0,972774	0,110860
(HLA-DR ₊ -лимфоциты) _б , *10 ⁹ /л	0,441547	0,975320	0,168785
(CD16 ₊ -лимфоциты) _б , %	0,438288	0,982573	0,168771

Примечание. ¹ – мера желательности присутствия переменной в модели; ² – мера единичного вклада переменной в разделительную силу модели; ³ – мера избыточности переменных.

клеточных субпопуляций, но и нормализации повышенного уровня активационных маркеров (HLA-DR⁺-клеток) как результат снижения на организм антигенной нагрузки.

Идея использования ДА в медико-биологических целях не нова, однако интерпретация его результатов для клиницистов достаточно затруднительна, сложна и трудоемка. Для построения с помощью пошагового ДА правила прогноза течения ХОМ, понятного для врача, не отягощенного дополнительными знаниями по медицинской статистике, нами предложен подход, основанный на построении модели наиболее благоприятного («желательного») течения ХОМ в стадии обострения, использующей в качестве прогностических (ориентировочных) критериев интервалы распределения установленных наиболее информативных ИП, характеризующихся по медиане статистически значимым различием распределения на 7–10-й день лечения заболевания. Использование пошагового вида анализа позволяло за счет последовательного включения (исключения) наиболее информативных дискриминантных переменных на каждом шаге (для каждого текущего набора дискриминантных переменных) оценить качество полученной классификации. В качестве дифференцирующего итога рассматривались различные сочетания сроков госпитализации и длительности послеоперационной гипертермии при лечении стадии обострения ХОМ.

Методом математического поиска было установлено, что ожидаемая модель наиболее благоприятного течения обострения ХОМ формируется при выделении среди пациентов группы с длительностью послеоперационной гипертермии от 0 до 2 дней и сроками госпитализации не более 21 дня. Как видно из табл. 2, перечень наиболее значимых ИП для данного прогноза клинического течения ХОМ, установленный пошаговым ДА, представлен значениями, полученными на 7–10-й день терапии (с индексом «б»). Это не противоречит логике, поскольку в отличие от ИП, полученных при поступлении в стационар, во временном интервале они ближе к исходам лечения и,

следовательно, больше с ними ассоциированы. За это время проведен основной объем патогенетической и симптоматической терапии в условиях клиники республиканского уровня. Первые 2 позиции представлены показателями содержания лимфоцитов (%) и HLA-DR⁺-лимфоцитов (%). В отличие от других ИП только эти показатели характеризовались статистически значимым различием распределения по медиане (см. рисунок) в группах с благоприятным и менее благоприятным клиническим течением ХОМ в рамках рассматриваемой модели (Mann–Whitney U Test – $p < 0,05$; Wald–Wolfowitz Runs Test – $p < 0,05$; Kolmogorov–Smirnov Test – $p < 0,05$).

Проведение ДА и оценка его качества выборочно с установленными двумя ИП выявили достаточно высокий уровень проведенного дискриминирования

(97,76119%), что может расцениваться как подтверждение высокой информативности комплекса из показателей содержания лимфоцитов (%) и HLA-DR⁺-лимфоцитов (%) для осуществления прогноза клинического течения ХОМ. Определена классифицирующая функция для данных показателей (табл. 3). Расчет и интерпретация полученных данных достаточно трудоемки и осуществляются следующим образом:

$$F_1 = (\text{Лимф}) \times 0,7486 + (\text{HLA-DR}^+) \times 0,5151 - 22,0392$$

$$F_2 = (\text{Лимф}) \times 0,5962 + (\text{HLA-DR}^+) \times 0,6530 - 21,8468,$$

где (Лимф) – показатель содержания лимфоцитов (%) у пациента; (HLA-DR⁺) – показатель содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов (%) у пациента.

Если $F_1 > F_2$, пациент относится к 1-й группе по прогнозируемому состоянию (с «желательным» клиническим течением);

Сравнение уровней лимфоцитов (%) и HLA-DR⁺-лимфоцитов (%) на 7–10-й день лечения в группе с благоприятным (0) и менее благоприятным (1) клиническим течением ХОМ в рамках рассматриваемой модели.

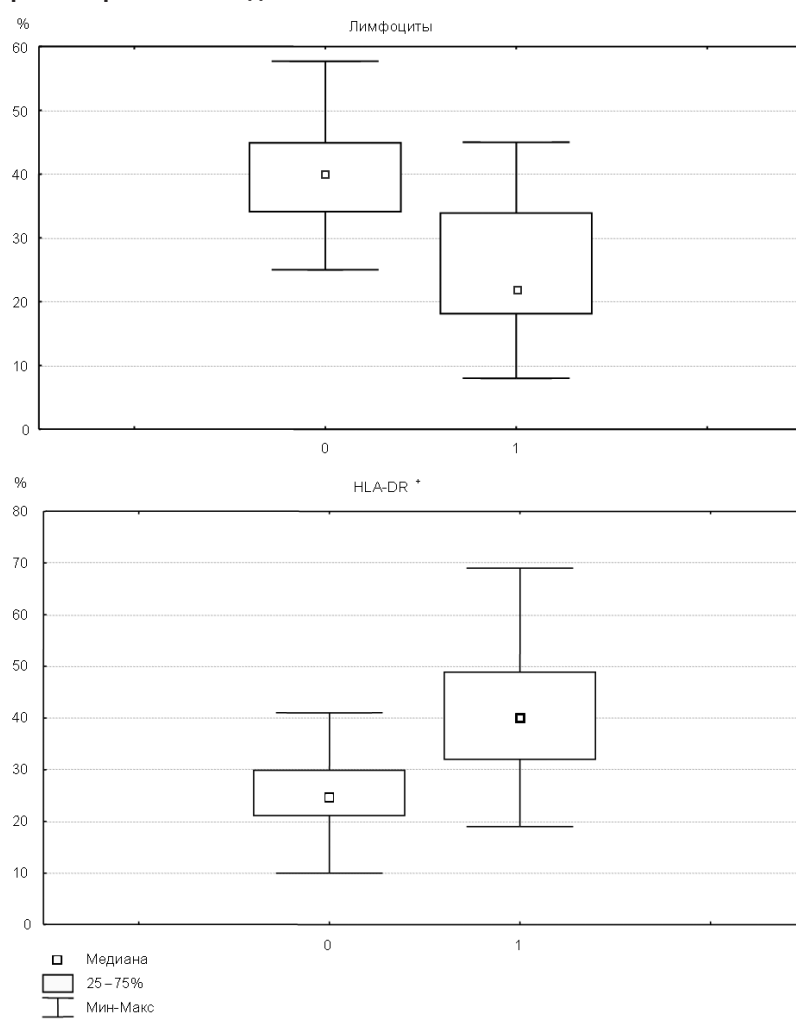


Таблица 3. Классифицирующие функции для оценки прогноза течения ХОМ по значениям иммунологических показателей

Показатель иммунного статуса	1-я группа (прогнозируемое состояние)	2-я группа (прогнозируемое состояние)
(Лимфоциты), %	0,7486	0,5962
(HLA-DR ⁺), %	0,5151	0,6530
Constant	-22,0392	-21,8468

если $F_2 > F_1 =$, пациент относится к 2-й группе по прогнозируемому состоянию (с менее «желательным» клиническим течением).

При 80% интерпроцентильном размахе определены интервалы распределения данных показателей. По группе с «желательным» клиническим течением они составили для лимфоцитов (30,0–48,0)%, для HLA-DR⁺-лимфоцитов (18,0–35,0)%.

Используя предлагаемый подход и располагая установленными диапазонами распределения двух информативно-значимых ИП на 7–10-й день лечения в группе с «желательным» клиническим течением заболевания, для осуществления прогноза течения обострения ХОМ вновь поступившего пациента необходимо контролировать значения показателей его иммунного статуса на соответствие установленным диапазонам. Если показатели содержания лимфоцитов (%) и HLA-DR⁺-лимфоцитов (%) пациента на 7–10-й день лечения соответствуют установленным «желательным» интервалам, это может рассматриваться как прогноз наиболее благоприятного клинического течения и результат адекватности лечения, если не соответствуют – как прогноз менее благоприятного клинического течения стадии обострения ХОМ.

Однако следует отметить, что наша модель, как и любая другая математическая модель, созданная на основе наблюдения за биологическими системами, не является статичной. По мере дальнейшего накопления клинико-лабораторных данных, сопоставляе-

мых с исходами заболевания, результатами лечения, на определенном этапе возможны изменения в показателях классифицирующей функции. На наш взгляд, предложенный подход и созданная модель, основанная на анализе динамики ИП на фоне проводимого лечения обострения ХОМ, делает более доступной возможность прогнозирования течения заболевания для клинического применения.

Выводы

1. У пациентов с обострением ХОМ иммунный статус характеризуется отсутствием в периферической крови нейтрофильного лейкоцитоза, наличием относительного лимфоцитоза, увеличения содержания активированных (HLA-DR⁺) лимфоцитов, ЦИК, гипериммуноглобулинемией класса А на фоне недостаточности Т-звена иммунной системы.

2. Динамика иммунологических показателей за 7–10 дней лечения обострения ХОМ характеризуется увеличением уровня лейкоцитов, CD3⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-(относительного и абсолютного содержания) лимфоцитов, CD4⁺-(относительного содержания) лимфоцитов, снижением относительного содержания лимфоцитов, ЦИК, относительного и абсолютного содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов.

3. Показатели содержания лимфоцитов (%) и HLA-DR⁺-лимфоцитов (%) являются в высокой степени информативными для прогноза течения ХОМ в стадии обострения.

4. Интервалы лимфоцитов (30,0–48,0)% и HLA-DR⁺-лимфо-

цитов – (18,0–35,0)% (при 80% интерпроцентильном размахе) могут рассматриваться как «желательные» для соответствия им указанных значений показателей иммунного статуса на 7–10-й день лечения ХОМ в стадии обострения.

Литература

1. Герасимов АН. Медицинская статистика: Учебное пособие. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2007; 480.
2. Зайцев ВМ, Лифляндский ВГ, Маринкин ВИ. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006; 432.
3. Жижин КС. Медицинская статистика: Учебное пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007; 160.
4. Винницкий ЛИ, Бунятян КА, Инвяева ЕВ. Актуальная проблема современной хирургии – коррекция иммунных нарушений у хирургических больных. Аллергология и иммунология. 2007; 8 (2): 203–4.
5. Герасимов АА, Намоконов ВЕ, Матузов СА. К вопросу прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений в травматологии. Медицинская иммунология. 2004; 6 (3–5): 399.
6. Останин АА, Леплина ОЮ, Шевела ЕЯ, Пальцев АВ и др. Титологические варианты иммунных нарушений при гнойно-хирургической патологии. Медицинская иммунология. 2000; 2 (2): 186.
7. Гудина РВ. Использование ФЭК-нефелометра при определении циркулирующих иммунных комплексов. Лабораторное дело. 1988; 7: 67–8.
8. Лебедев КА, Понякина ИД. Иммунограмма в клинической практике. М.: Медицина, 1990; 280 с.
9. Boyum A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow. Scand J Clin Lab Invest. 1968; 21 (Suppl. 97).
10. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Медицинская иммунология. 1999; 1 (5): 21–43.
11. Герасевич ВА. Самоучитель. Компьютер для врача. СПб.: БХВ-Петербург, 2002; 640.
12. Донелли РА. Статистика. М.: Астрель: АСТ, 2007; 367.
13. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиасфера, 2006; 306.
14. Статистические функции MS Excel в экономико-статистических расчетах. Под ред. В.С. Мхитаряна М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2003; 231.
15. Халафян АА. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. М.: ООО «Бином-Пресс», 2007; 512.

Данные микробиологического мониторинга и антибактериальная терапия гангрены легкого

Т.В.Фадеева¹, С.А.Верещагина², С.В.Растомпахов¹, А.С.Коган¹, Е.Г.Григорьев¹

¹Центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН;

²Областная клиническая больница, Иркутск

Введение

Среди воспалительных заболеваний легких гангрена является наиболее фатальной патологией.

Характер этиологически значимой микрофлоры при бактериальной деструкции легких значительно изменился. Наиболее часто высеваемой культурой, полученной из мокроты и плеврального экссудата, был стафилококк (75%), обладающий выраженными признаками патогенности, характеризующейся плазмокоагулирующими свойствами и лецитиназной активностью [1]. Второе место по частоте высеивания занимал стрептококк (36%). Ряд авторов указывают на особую роль клебсиелл и кишечной палочки [2, 3].

В последние годы ведущая роль в развитии и прогрессировании деструктивных процессов легких, по мнению большинства исследователей, принадлежит грамотрицательной аэробной микрофлоре и неклостридиальным анаэробным микроорганизмам (60–70%), вызывающим более тяжелое течение заболевания и обеспечивающим высокий процент летальных исходов [4–7].

В связи с существенным расширением спектра возбудителей и нередко пересмотром роли некоторых из них в возникновении, развитии и распространении инфекции на практике все более актуальным становится вопрос о применении адекватных методов и средств выделения и точной идентификации возбудителя конкретного заболевания, а также адекватных средств этиотропной терапии и профилактики.

Проблема рациональной антибактериальной терапии в последние годы заключается в прогрессирующем повышении резистентности микроорганизмов к широко применяемым современным антимикробным препаратам [8].

В большинстве случаев терапия начинается эмпирически, в связи с чем необходимо располагать локальными данными об уровне антибиотикорезистентности верифицированной микрофлоры. В этой ситуации решающее значение имеют данные постоянного микробиологического мониторинга.

Цель настоящей работы – на основании результатов мониторингового исследования проанализировать этиологическую структуру возбудителей, оценить их антибиотикорезистентность и определить основные направления антибактериальной терапии гангрены легкого.

Материал и методы

В клинике ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН с 2002 по 2007 г. были обследованы 86 пациентов (76% мужчин и 24% женщин) с гангреной легкого в возрасте от 19 до 71 года (средний возраст 44±2 года). Тотальная гангрена диагностирована в 56% случаев, ограниченная – в 44%. Общая летальность составила 33%, при тотальной гангрене – 44%, ограниченной – 19%.

Важными являются методические аспекты получения материала для бактериологических исследований. Для наиболее достоверных сведений о характере микробного возбудителя при гангрене легких проведено целенаправленное исследование пунктатов из полостных гнойных образований в легких, материала во время дренирования и при бронхоальвеолярном лаваже.

Выделение аэробных микроорганизмов осуществляли на 5% кровяном агаре и селективных питательных средах для аэробов (факультативных анаэробов). Высев исследуемого материала на анаэробы осуществляли на анаэробный кровяной агар, к основе

которого добавляли 5% гемолизированной крови, 10 мкг/мл витамина К и 5 мкг/мл гемаина, а также на Schaedler-agar (Becton Dickinson, США).

Культивирование аспорогенных анаэробов проводили в микроанаэроstats, в которых анаэробные условия создавались с помощью газогенераторных пакетов «Gas Pak» (Becton Dickinson Microbiology Systems, США).

Одновременно проводили микроскопическое исследование нативного материала в целях оперативного получения информации об интенсивности микробного обсеменения исследуемых образцов, соотношения грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и их морфологических форм, выраженности фагоцитоза. Окраску мазков выполняли по методу Грама. Результаты микроскопии нативного материала, во многом определяющие ход дальнейшего исследования, сопоставляли с данными о выросших в аэробных и анаэробных условиях колониях.

Идентификацию выделенных культур с одновременным определением чувствительности выделенных штаммов к разным антибактериальным препаратам (метод серийных разведений в бульоне) осуществляли на 96-луночных планшетах с помощью автоматизированных бактериологических анализаторов «Autosceptor» («Becton Dickinson», США) и «АТВ Expression» («Biomérieux», Франция) согласно прилагаемым к анализаторам инструкциям по их эксплуатации. Качественную интерпретацию результатов определения чувствительности и видовую идентификацию контролировали стандартными культурами, полученными из Института им. Л.А.Тарасевича, и международным стандартом NCCLS. Определяли коли-

чественные значения минимальной ингибирующей концентрации антимикробных средств, проводили интерпретацию результатов тестов на чувствительность с использованием двойной системы индикации, определяли специфические механизмы резистентности с выявлением β -лактамаз у грамотрицательных бактерий, продуцирования β -лактамаз стафилококковой и анаэробной неклостридиальной микрофлоры, оксациллинрезистентности стафилококков. Проводили экспертную оценку резистентности.

Статистика

В работе использованы методы описательной статистики (относительные величины). Процент

встречаемости рассчитывается тогда, когда речь идет о количестве культур, выделенных из клинических образцов (количество анализов).

Когда речь идет о возбудителях, выделенных от определенного количества больных, рассчитывается процент выявляемости, который показывает, как часто тот или иной возбудитель встречается у этих больных.

Результаты и обсуждение

Спектр возбудителей гангренозных процессов в легких был представлен как аэробными, так и анаэробными микроорганизмами (см. таблицу).

Результаты микробиологических исследований пунктатов из

очага патологии при гнилостно-некротических процессах в легких свидетельствуют о том, что у 32% больных возбудитель выделен в монокультуре. В 10% случаев посевы оказались без роста. У 58% пациентов наблюдали ассоциации с анаэробами из 2–3 микроорганизмов и более, продемонстрировавших высокую и универсальную антибиотикорезистентность. Полимикробность микрофлоры может свидетельствовать о вторичном обсеменении ею зоны легочной ткани, первично пораженной другими возбудителями.

Разные виды аэробных грамотрицательных бактерий составили 57%, грамположительных – 43%. Наряду с преобладающими *Pseudomonas aeruginosa* (45%), *Klebsiella pneumoniae* (34%) грамотрицательная аэробная микрофлора представлена также *Proteus mirabilis* (20%), *Acinetobacter spp.* (18%), *E. coli* (14%), *Citrobacter freundii* (7%), *Enterobacter aerogenes* (8%). С 2002 г. в этиологии гнойно-деструктивных процессов легких регистрируется новый госпитальный штамм – высоко-резистентные *Serratia marcescens*.

В структуре грамположительных микроорганизмов доминировали *Streptococcus pyogenes* (25%), *Streptococcus viridans* (22%), далее следовали *Enterococcus faecalis* (19%), *Enterococcus faecium* (15%), *Staphylococcus aureus* (13%), *Staphylococcus epidermidis* (9%), *Streptococcus spp.* (4%), *Streptococcus pneumoniae* (3%). Среди наиболее значимых при неблагоприятном течении заболевания были также *Candida spp.*, частота выделения которых составила 36%.

Среди выделенных анаэробных микроорганизмов преобладали грамотрицательные палочки – представители родов *Bacteroides* и *Fusobacterium*. Наряду с бактероидами и фузобактериями из гнойного отделяемого высевались грамположительные кокки (*Peptostreptococcus*, *Peptococcus*).

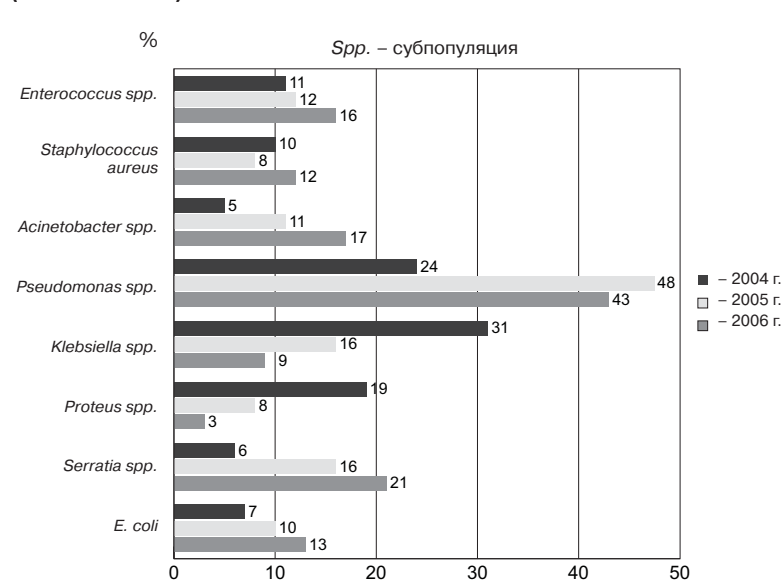
Проведенный анализ высеваемости аэробной микрофлоры в течение 5 лет показал, что в этиологии гангрены легкого в видовом составе микроорганизмов произошли существенные изменения (рис. 1). Так, в динамике возросла значимость одних возбудителей – *Pseudomonas spp.* (с 24 до 43%), *Acinetobacter spp.* (с 5

Частота встречаемости анаэробов и аэробов при гангрене легкого (2002–2007 гг.; N=381)

Аэробы	%	Анаэробы	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45	<i>Bacteroides spp.</i>	47
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34	<i>Bacteroides ovatus</i>	14
<i>Candida spp.</i>	36	<i>Peptostreptococcus productus</i>	13
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25	<i>Bacteroides distasonis</i>	12
<i>Streptococcus viridans</i>	22	<i>Bacteroides fragilis</i>	9
<i>Proteus mirabilis</i>	20	<i>Bacteroides vulgatus</i>	9
<i>Enterococcus faecium</i>	19	<i>Fusobacterium spp.</i>	9
<i>Acinetobacter spp.</i>	18	<i>Peptococcus spp.</i>	8
<i>Enterococcus avium</i>	15	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	15		
<i>Staphylococcus aureus</i>	13		
<i>Serratia marcescens</i>	13		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	9		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9		
<i>Citrobacter freundii</i>	7		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6		
<i>Streptococcus spp.</i>	4		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3		

Примечание. *Spp.* – субпопуляция. N – число образцов.

Рис. 1. Основные возбудители гангрены легких в динамике (2004–2006 гг.).



до 17%), *Serratia spp.* (с 6 до 21%), *E. coli* (с 7% до 13%), и снизилась этиологическая роль других – *Klebsiella spp.* (с 31 до 9%), *Proteus spp.* (с 19 до 3%). Роль клинически значимых *Enterococcus spp.* (11–16%), *Staphylococcus spp.* (10–12%) практически не изменилась.

Не исключено, что и в ближайшие годы мы сможем констатировать дальнейшую вариабельность патогенов, вызывающих наиболее тяжелые воспалительные процессы в легких. При этом наибольшее значение приобретают высокорезистентные к лекарственным воздействиям микроорганизмы (рис. 2).

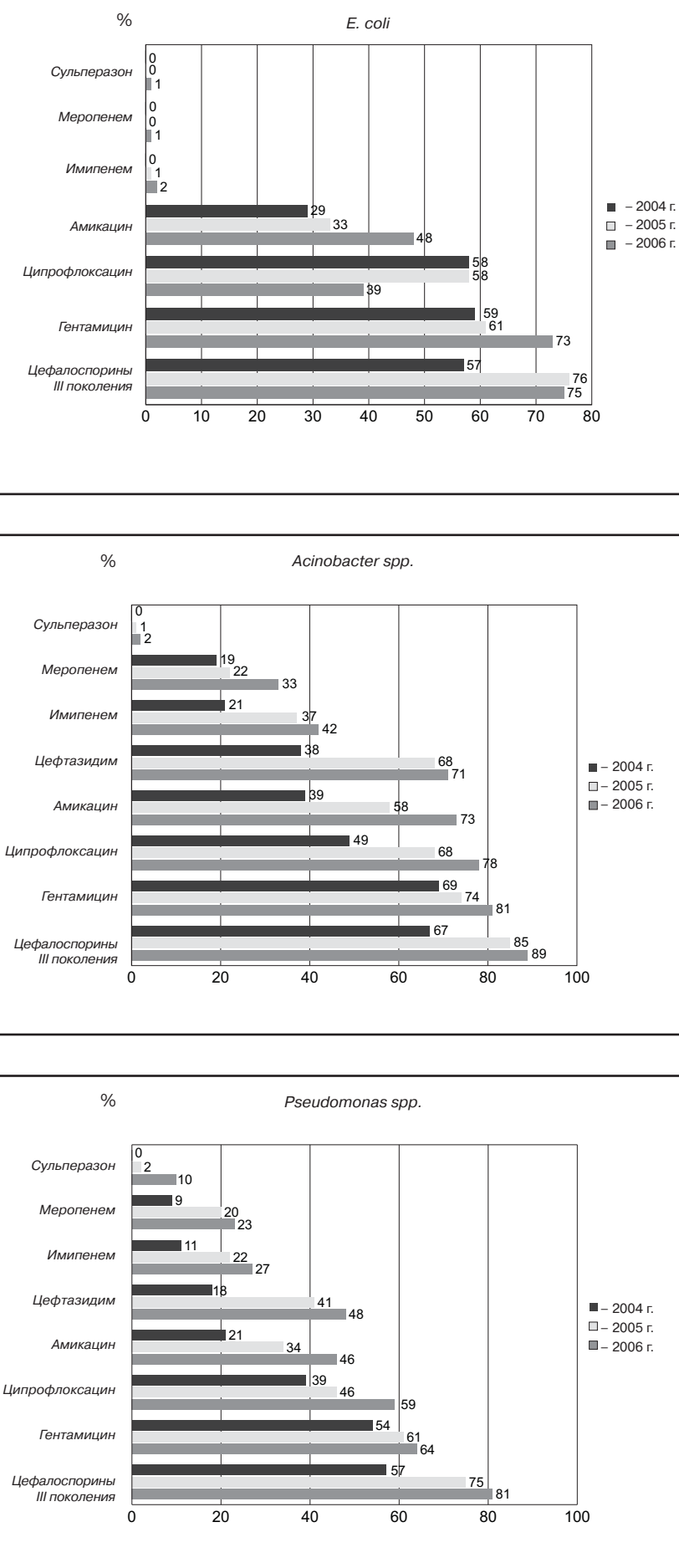
Учитывая что бронхопульмональные инфекции часто обусловлены смешанной микрофлорой, а бактериологическое исследование занимает длительное время, врачи вынуждены начинать эмпирическую антимикробную терапию до получения результатов определения чувствительности возбудителей к антибиотикам. Как правило, при лечении пациентов с гангреной легких возникает необходимость хирургического вмешательства и антибиотикотерапия может быть неэффективной без учета резистентности верифицированной микрофлоры [9].

Эмпирический выбор антибиотиков должен проводиться с учетом картины заболевания, данных о наиболее типичных возбудителях инфекции, антибиотикорезистентности в соответствующем медицинском учреждении, наконец, возможных изменений микрофлоры пациента, вызванных предшествующей терапией или непосредственно инфекцией.

При анализе воздействия разных групп антибактериальных препаратов на возбудителей гнойно-некротических процессов в легких выявлен значительный рост их резистентности к современным антимикробным агентам (см. рис. 2).

Результаты исследований показали, что в отношении *E. coli* на протяжении 3 лет наиболее высокая активность определена для карбапенемов (имипенема, меропенема). Из цефалоспоринов наибольшей активностью обладал сульперазон (цефоперазон/сульбактам). При сравнении результа-

Рис. 2. Полирезистентность к антибиотикам основных возбудителей гангрены легкого в динамике.



тов 2004–2006 гг. активность цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов, аминогликозидов значительно снизилась. Так, резистентность *E. coli* к цефалоспорином III поколения возросла с 54% в 2004 г. до 83% в 2006 г. Среди аминогликозидов резистентность к амикацину возросла с 26 до 54%, гентамицину – с 58 до 81%. Учитывая неуклонный рост доли неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ) в микробном пейзаже больных гангреной легких, их высокая резистентность является крайне неблагоприятным фактом. За анализируе-

мый период возросла доля *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*, устойчивых к цефалоспорином III поколения (с 57 до 89%), аминогликозидам (с 21 до 81%), фторхинолонам (с 39 до 78%). Вероятно, это является следствием широкого и не всегда рационального применения антимикробных препаратов. Выделенные микроорганизмы проявили максимальную чувствительность к сульперазону. Однако если в 2004 г. чувствительными к нему были все 100% штаммов, то в 2006 г. только 98% *Acinetobacter spp.* и 90% псевдомонад.

В настоящее время даже карбапенемы в результате продукции карбапенемазы невозможно рассматривать как препараты, обладающие абсолютной активностью. Устойчивость *P. aeruginosa* к имипенему возросла с 11 до 27%, к меропенему – с 9 до 23%. Среди выявленных *Acinetobacter spp.* устойчивость к имипенему в 2004 г. составила 21%, меропенему – 19%, в 2006 г. – 42 и 33% соответственно. Спектр антибиотикорезистентности НГОВ характеризовался также возросшим уровнем устойчивости к цефтазидиму (с 18 до 71%).

В процессе мониторингового исследования антибиотикорезистентности грамположительной микрофлоры нами выявлены 59–71% штаммов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих β-лактамазы, довольно высокая устойчивость к широко применяемому в настоящее время гентамицину (39–51%). Существенной оказалась возросшая резистентность к оксациллину (24–46%), которая рассматривалась нами как маркер резистентности ко всему классу β-лактамов антибиотиков и признак госпитальности исследуемых штаммов. У всех штаммов *Staphylococcus spp.* не выявлено резистентности к ванкомицину, имипенему, сульперазону. Активность других антибиотиков в отношении исследуемых штаммов была невысокой: характерен высокий уровень устойчивости к ампициллину (96–98%), цефалоспорином (53–79%), ципрофлоксацину (39–52%), эритромицину (34–46%).

В настоящее время в клинической практике к числу важнейших средств для лечения анаэробной инфекции относятся клиндамицин и метронидазол.

Согласно нашему анализу (рис. 3) к клиндамицину устойчивы 20% *Bacteroides spp.*, 40% *B. distasonis*, 47% *B. fragilis*, 50% *B. ovatus*, 56% *B. vulgatus*, 47% *Peptostreptococcus spp.* Метронидазол по антимикробной активности несколько уступает клиндамицину. К нему устойчивы 24% *Bacteroides spp.*, 34% *B. distasonis*, 50% *B. fragilis*, 75% *B. ovatus*, 49% *B. vulgatus*, 70% *Peptostreptococcus spp.*

Продукция β-лактамаз *Bacteroides spp.* также являлась наиболее частой причиной резистентности (95%) к β-лактамам препаратам, в результате чего они про-

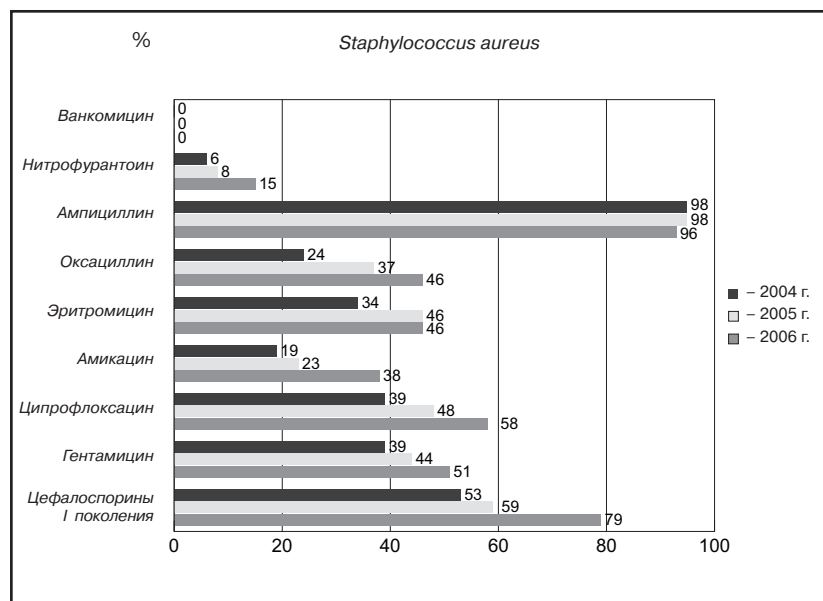
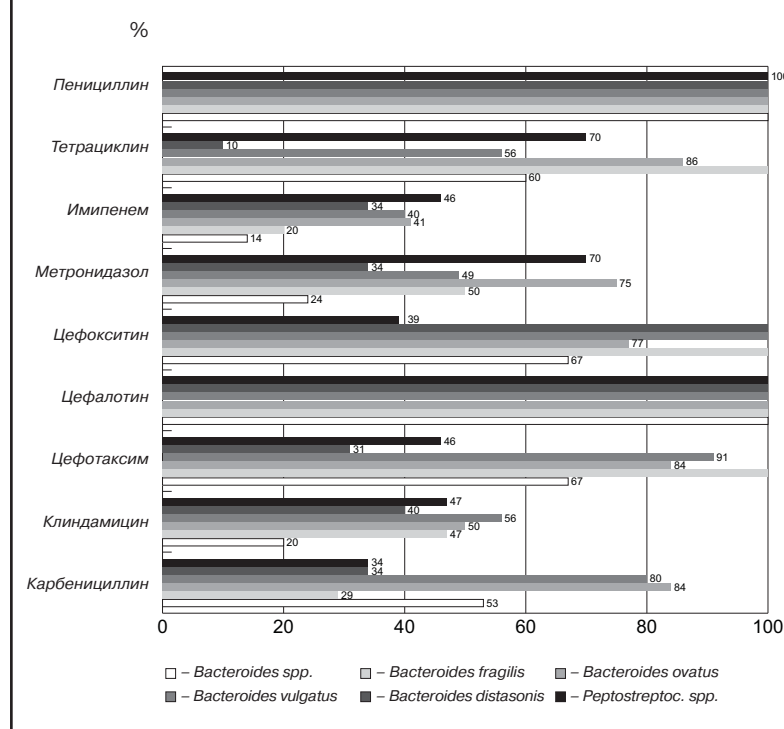


Рис. 3. Резистентность анаэробной микрофлоры при гангрене легких к разным антимикробным препаратам (2004–2006 гг.).



явили очень низкую активность в отношении цефалоспоринов II и III поколения (цефотаксим, цефокситин), а к цефалотину (I поколение) и к пенициллину – абсолютную устойчивость.

Как показали наши исследования, препаратом выбора при лечении анаэробной инфекции наряду с клиндамицином является имипенем. Чувствительными к имипенему оказались от 54 до 86% выделенных анаэробных микроорганизмов.

В схему лечения гангрены легкого необходимо включать противогрибковую терапию, причем препаратами с системным действием.

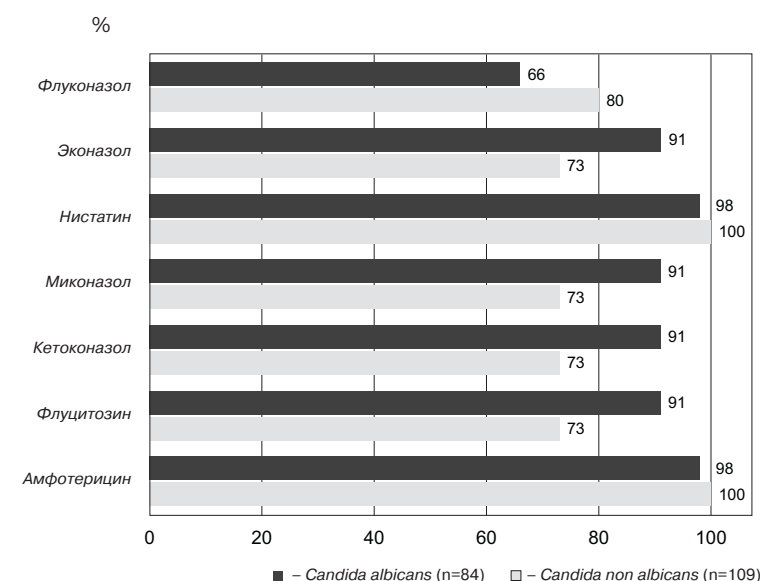
Неутешительно выглядит картина резистентности к грибковой микрофлоре. В результате препаратом выбора может быть лишь флуконазол (рис. 4), которым следует дополнять терапию.

Заключение

Ведущим методом лечения гангрены легкого остается хирургическое вмешательство, антибактериальная терапия – важное дополнение успешного лечения [9, 10].

Проведенное исследование подтвердило существенное значение в развитии гангрены легкого ассоциативной аэробно-анаэробной микрофлоры, с ростом резистентности которой к современным антимикробным агентам изменились и препараты выбора для лечения данного заболевания. С клинической точки зрения, при гангрене легкого целесообразно назначение антибиотиков (в том

Рис. 4. Резистентность дрожжевых грибов рода *Candida* при гангрене легкого к противогрибковым препаратам (2004–2006 гг.).



числе эмпирическое) широкого спектра действия, обладающих антианаэробным эффектом. Согласно результатам пятилетнего микробиологического мониторинга наиболее актуальными из них являются карбапенемы (имипенем, меропенем), сульперазон, клиндамицин с обязательным дополнением флуконазолом.

Литература

1. Malolepszy J, Affelska I, Tuszewski F. Pulmonary changes in the course of staphylococcal infection. *Wiad Lek* 1973; 26: 1741–3.
2. Khan FA, Rehman M, Marcus P et al. Pulmonary gangrene occurring as a complication of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1980; 77: 76–80.
3. Толузаков ВЛ, Егиазарян ВТ. Консервативное лечение острых нагноений легкого. Л.: Медицина, 1985.

4. Кокосов АН. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение. СПб.: Лань, 1999.
5. Абрамзон ОМ, Вальшиев АВ, Бухарин ОВ. Микробиологическая характеристика острых абсцессов легкого и эмпием плевры. *Груд. и серд.-сосуд. хир.* 2003; 2: 55–9.
6. Gorbach SL. Antibiotic treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 305–10.
7. Olsen I, Solberg CO, Finegold SM. A primer on anaerobic bacteria and anaerobic infections for the uninitiated. *Infection* 1999; 27: 159–65.
8. Rasmussen BA, Bush K, Tally FP. Antimicrobial resistance in anaerobes. *J Infect Dis* 1997; 24: 110–20.
9. Григорьев ЕГ, Козан АС. Хирургия тяжелых висцеральных гнойных процессов. Новосибирск: Наука, 2000.
10. Refaely Y, Weissberg D. Gangrene of the lung: treatment in two stages. *Ann Thorac Surg* 1997; 64 (4): 970–3.

— * —

Некротический мезо- и параколит в терминальной стадии инфицированного панкреонекроза

Е.Г.Григорьев^{1,2}, М.В.Садах³, Т.Н.Бойко⁶, В.И.Капорский³, С.А.Гельфанд³, Я.А.Дворянов⁴,
А.В.Калиниченко³, С.А.Колмаков⁵

¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии в составе
Восточно-Сибирского научного центра РАМН;

²кафедра госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета;

³отделение гнойной хирургии ГУЗ «Иркутская областная клиническая больница №1»;

⁴Иркутское областное патологоанатомическое бюро;

⁵хирургическое отделение ГУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1»;

⁶отделение магнитно-резонансной и компьютерной томографии

Введение

За последнее время (начиная с 2000 г.) отчетливо определилась тенденция к увеличению заболеваемости острым панкреатитом, его инфицированными формами, осложненными забрюшинными нагноениями, которые в 80% наблюдений являются основной причиной смерти при панкреонекрозе [1, 2]. В то же время нет единой точки зрения на принципы хирургического лечения обсуждаемой патологии в стадии некротических повреждений. Это касается сроков оперативного вмешательства, его технических решений и методов дренирования. Все это и предопределило необходимость проведения исследований структуры и характера поражения толстой кишки и роли контаминации забрюшинного пространства в ее повреждении.

Материал и методы

В основную группу включены 68 пациентов, находившихся на лечении с 2000 по 2007 г., – 42 (61,8%) мужчины, 26 (38,2%) женщин 23–73 лет, средний возраст 48,23±5,4 года ($p \leq 0,05$), у которых течение инфицированного пан-

креонекроза осложнилось некротическим мезопараколитом с образованием толстокишечных свищей, что составило 42,5% от общего числа оперированных. Основным фактором, определяющим тяжесть состояния этой категории больных, является обширное гнойно-некротическое поражение парапанкреального и мезопараколярного клетчаточных пространств. Группу клинического сравнения составили 92 пациента (2000–2007 гг.), оперированных по поводу распространенного некроза клетчатки брыжеек ободочной кишки и забрюшинного пространства без вовлечения стенки ободочной кишки и развития дигестивной фистулы. В этой группе было 67 (72,8%) мужчин, 25 (27,1%) женщин 18–68 лет, средний возраст 41,01±4,8 года ($p \leq 0,05$).

Золотым стандартом периоперационного мониторинга пациентов с инфицированным панкреонекрозом традиционно является компьютерная томография [3–6]. При ее выполнении верифицировали состояние паренхимы самой поджелудочной железы и распространенность поражения парапанкреальных тка-

ней (мультиспиральный компьютерный томограф Siemens Somatom Sensation 16). Парапанкреатические гнойники классифицировали по типам: центральный – парапанкреальная клетчатка и сальниковая сумка; левый – параколярное клетчаточное пространство слева; правый – параколярное клетчаточное пространство справа; смешанный – сочетание левого, центрального и правого типа. Распределение пациентов по данному признаку представлено в табл. 1.

Все пациенты основной группы и группы клинического сравнения до перевода в клинику находились на лечении в других стационарах города и области. Причем у 56 (82,3%) больных основной группы некротический мезопараколит диагностирован при переводе в клинику. У 12 (17,7%) пациентов процесс верифицирован при МСКТ-мониторинге (в течение 7,2±1,2 сут от момента госпитализации). Ранее оперированы 46 (67,6%) пациентов, причем 28 (60,9%) из них неоднократно.

Общепринятой операцией при распространенном инфицированном панкреонекрозе с обширным поражением забрюшинного пространства является лапаротомия (чаще срединная, но возможен подреберный доступ с соответствующей стороны), иссечение некротизированных участков поджелудочной железы, некрэктомия либо некрэксвестрация, с адресным дренированием живота [7–9]. У 32 (47,1%) больных основной группы и 20

Таблица 1. Типы парапанкреального инфицирования и нагноения

Тип парапанкреатита	Основная группа (n=68)		Группа клинического сравнения (n=92)	
	абс.	%	абс.	%
Центральный	1	1,5	15	16,3
Левый	26	38,2	58	63,0
Правый	7	10,3	9	9,8
Смешанный	34	50,0	11	11,9

(21,7%) в группе клинического сравнения выполняли этапные санации живота. Оперативные вмешательства сопровождаются обширным вскрытием клетчаточных пространств, иссечением некротизированных тканей. Это вызывает диффузное кровотечение, которое возникает на фоне исходного нарушения гемокоагуляции. Поэтому у 18 (26,4%) больных основной группы и 9 (9,8%) группы клинического сравнения в полость живота устанавливали «программные» тампоны с целью компрессии кровоточащих зон, которые извлекались при следующей санационной релапаротомии (не выводятся на брюшную стенку). В послеоперационном периоде проводили ирригационно-эвакуационную санацию брюшинной полости и забрюшинного пространства. Каждые 7–10 сут назначали компьютерную томографию живота для оценки динамики процесса, своевременного выявления и дренирования резидуальных гнойников. Наиболее точную информацию о характере и объеме поражения забрюшинного пространства дает МСКТ-ангиография, которая также позволяет оценить состояние абдоминального сосудистого русла, не прибегая к инвазивным манипуляциям.

О возникновении дигестивного свища судили по уклонению толстокишечного содержимого в послеоперационном периоде по дренажам из брюшинной полости или забрюшинного пространства. Первые признаки образования толстокишечного свища в рассматриваемой группе отмечены на 4–11-е сутки после операции по поводу инфицированного панкреонекроза. Наиболее часто некротическим процессом поражались восходящий (30 больных – 44,1%) и поперечный (22–32,3%) сегменты ободочной кишки. У 16 (23,5%) больных свищи локализовались в нисходящей ободочной кишке.

Множественные свищи установлены у 30 (44,1%) пациентов. Они образовались, как правило, на фоне обширного некротического поражения стенки толстой кишки, захватывающего более одного ее сегмента. Появление кишечных свищей всегда сочеталось с гнойно-некротическим повреждением mesocolon и параколяр-

ной клетчатки, что определяло хирургическую тактику в каждом конкретном случае.

Все морфологические исследования выполнены на базе Иркутского областного патологоанатомического бюро (микроскоп Olympus Cx21). Для изучения состояния органов и тканей зоны интереса применяли стандартную окраску гематоксилином и эозином, а для исследования микробного пейзажа – окраска по Граму.

Микробиологические исследования проводили на анализаторе АТВ Expression Bio Merieux.

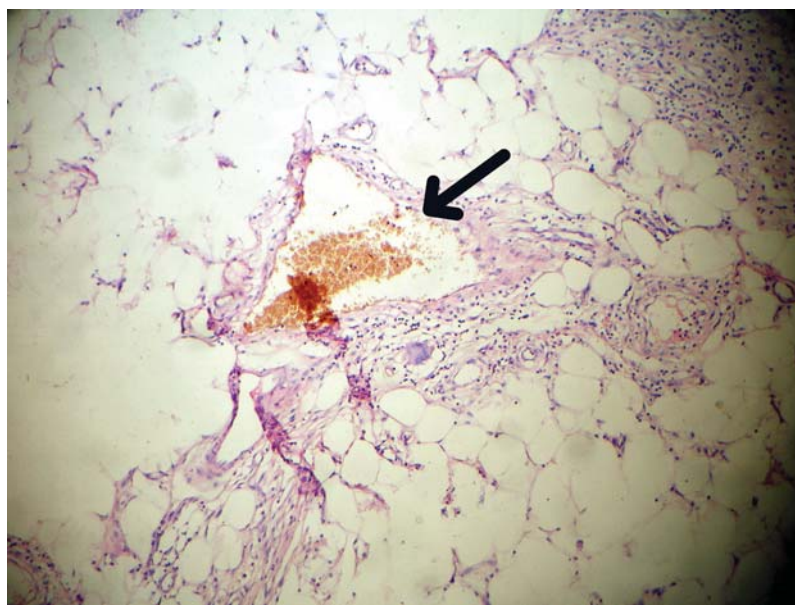
Результаты

Ведущим этиологическим фактором развития терминальных форм инфицированного панкреонекроза явился «алкогольный» панкреатит (74% больных данной группы). Другие причины: травма живота (15%), желчно-каменная болезнь (6%), послеоперационный панкреонекроз (5%) – включая случаи панкреатита, развившегося после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Наиболее часто толстокишечные свищи осложняли течение инфицированного панкреонекроза со смешанным (пра-

Рис. 1. Слепая и ободочная кишка с некрозом всех слоев стенки; со стороны серозной оболочки картина – фибринозно-гнойного перитонита, обилие стеатонекрозов и гнойное расплавление брыжейки.



Рис. 2. Зона некроза параколярной клетчатки (формирующийся тромб в просвете вены) (микроскоп Olympus Cx21, ув. 4х/0.10, окраска гематоксилином и эозином).



воцентрально-левым) типом гнойно-некротического повреждения забрюшинной клетчатки (34 пациентов – 50,0%), причем летальность в этой группе была наиболее высокой – 64,3%.

Операции, выполненные пациентам основной группы, и летальность в зависимости от вида оперативного вмешательства представлены в табл. 2.

Среднее количество программированных релапаротомий составило $3,6 \pm 1,2$ на 1 больного в основной группе и $0,8 \pm 0,1$ в груп-

пе клинического сравнения ($p \leq 0,05$).

Ушивание толстокишечных свищей без выведения протекционной кишечной стомы – минимальное по объему вмешательство, но его адекватность в рассматриваемой ситуации сомнительна, поскольку тяжесть состояния пациента определяется не столько кишечной фистулой, сколько обширными некротическими изменениями жировой клетчатки и собственно кишечной стенки. Следует отметить, что ушивание

толстокишечных свищей оказалось не всегда возможным из-за выраженного рубцово-воспалительного процесса, формирования естественного отграничивающего барьера (в виде свищевой полости с грануляционным валом). Более оправданным следует считать выключение толстой кишки, несущей свищи, из пассажа наложением илеостомы. При сегментарном некрозе толстой кишки (зона одиночного свища) этот вариант обуславливает купирование гнойно-воспалительного процесса, редукцию свищевой полости и закрытие фистулы (что подтверждается данными фистулографии, ирригоскопии и компьютерной томографии) в течение 1,5–2 мес.

При обширном некрозе толстой кишки на фоне распространенного мезопараколита показано иссечение ее поврежденных сегментов одним блоком с нежизнеспособной жировой клетчаткой (рис. 1) и наложение кишечной стомы.

Отмечено, что индекс тяжести в основной группе достоверно ниже после проведенного оперативного вмешательства ($20,9 \pm 1,4$ балла по АРАСНЕ II, в группе с множественными свищами – $22,3 \pm 1,6$ балла), что позволило нам сделать вывод об адекватности хирургической детоксикации у данной категории больных (табл. 3).

Установлено, что летальность в группе колостомированных больных (53,3%) была выше, чем у пациентов, у которых сформировали илеостому по Бруку (35,2%) после обширной резекции ободочной кишки. Это, вероятно, связано с тем, что при первом варианте иссечение ободочной кишки сделано нерадикально, в пределах некротизированных сегментов, что подтверждается анализом клинических проявлений (более высокий средний индекс тяжести в послеоперационном периоде в группе колостомированных больных) и данными патоморфологического исследования.

При гистологическом исследовании макропрепаратов резецированных сегментов толстой кишки установлены различные сочетания нарушений кровообращения (тромбоз микрососудистого русла mesocolon) и воспа-

Таблица 2. Структура операций в основной группе

Вариант операции	Абс.	Летальность, абс. (%)
Ушивание свищей	14	9 (64,3%)* (APACHE II – $29,3 \pm 1,2$)
Илеостомия по Торнболлу без ушивания свищей	6	4 (66,7%)* 17 (43,6%)* (APACHE II – $22,6 \pm 1,4$)
Илеостомия по Торнболлу с ушиванием свищей	16	7 (43,7%)*
Резекция толстой кишки с илеостомией по Бруку	17	6 (35,2%)
Резекция толстой кишки с колостомией	15	8 (53,3%)* (APACHE II – $24,3 \pm 1,2$)
Всего...	68	34 (50,0%)

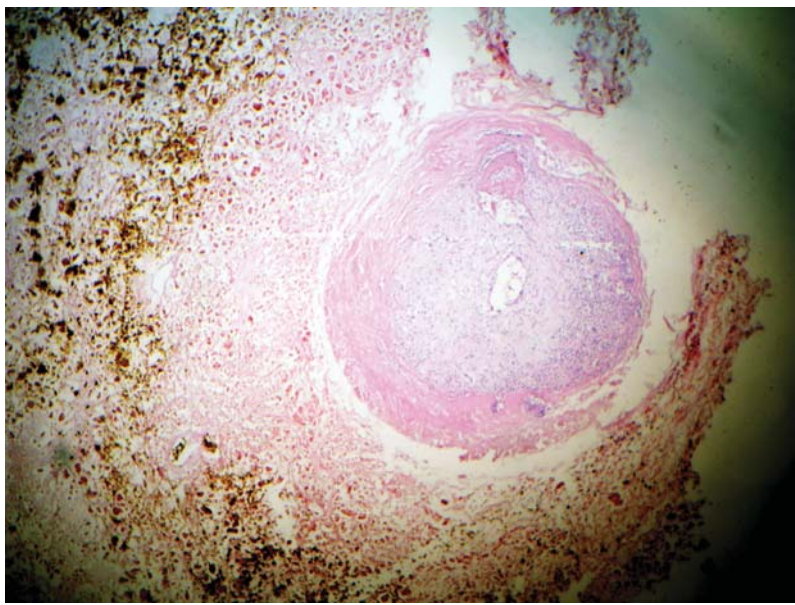
* – значимые различия летальности по критерию согласия ($p \leq 0,05$).

Таблица 3. Оценка (в баллах) тяжести состояния

Показатель	Абс.	До операции	После операции
Группа клинического сравнения	92	$19,4 \pm 1,3^*$	$15,4 \pm 1,2^*$
Основная группа (n=68), свищи:			
единичные	38	$22,6 \pm 1,5^*$	$19,6 \pm 1,1^*$
множественные	30	$29,3 \pm 1,8^*$	$22,3 \pm 1,6^*$

* – значимые различия летальности по критерию согласия ($p < 0,05$).

Рис. 3. Тромбоз артериального сосуда параколярной клетчатки (микроскоп Olympus Cx21, ув. $10 \times / 0.25$, окраска гематоксилином и эозином).



лительной реакции (рис. 2, 3). В области краев дефекта толстой кишки обнаруживали изъязвления с нарушением целостности собственной мышечной пластинки слизистой оболочки (рис. 4). Также отмечены полнокровие и отек сосудов кишечной стенки. В области дна на поверхности язвенных дефектов определяются фибрин, лейкоциты, детрит. Под ними выявляется разной степени развития грануляционная ткань с новообразованными сосудами. В слизистой оболочке краев язвенных дефектов выявляются признаки атрофии, снижение высоты ворсин кишечной стенки, а также диспластические процессы, выражающиеся в расширении пространств между криптами в строме стенки толстой кишки. Строма слизистой и подслизистой оболочек имеет разную степень инфильтрации лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, т.е. отражает картину хронического воспаления.

Итак, морфологическая картина некротического мезопараколита не выглядит однородной, а представляет собой мозаику из нарушений кровообращения, отека, воспалительной реакции как острого экссудативного, так и хронизирующего продуктивного характера.

При исследовании микробного пейзажа в основной группе и группе клинического сравнения выявлено, что ведущая роль принадлежит грамотрицательным микробам. Лидирующие позиции занимают *E.coli* (39,4%) и *Ps. aeruginosa* (24,2%). Довольно высока встречаемость полирезистентных госпитальных штаммов рода *Enterococcus* (11,1%) и *Acinetobacter baumannii* (8,8%). Актуальным является присоединение бактерий рода *Staphylococcus* (*Staph. aureus* идентифицирован в 5,1% наблюдений). Наличие микстинфекции отмечено в 92% случаев, причем статистически не выявлено значимых различий между основной группой и группой клинического сравнения ($p \leq 0,1$). Кроме того, отмечено увеличение частоты встречаемости госпитальных штаммов грибов рода *Candida* (с 5,3% в 2000 г. до 12,2% в 2007 г.).

Общая летальность у пациентов в группе с толстокишечными сви-

щами составила 50%. Она была связана не столько с образованием кишечных свищей, сколько с тяжестью течения основного заболевания. В группе с множественными свищами – 56,7% (причем при смешанном типе гнойно-некротического парапанкреатита и множественных свищах летальность достигает 73,7%). Кроме того, индекс тяжести в основной группе был достоверно выше, чем в группе клинического сравнения, и составил $25,9 \pm 1,6$ балла по сравнению с $19,4 \pm 1,3$ балла по шкале APACHE II и $6,2 \pm 0,2$ балла против $4,1 \pm 0,4$ балла по шкале Ranson соответственно. Причем самый высокий средний индекс тяжести отмечен в группе больных с множественными толстокишечными свищами на фоне

обширного некротического мезопараколита ($29,3 \pm 1,8$ балла по APACHE II и $7,2 \pm 0,2$ балла по шкале Ranson).

Общая летальность в группе илеостомированных больных была меньше (43,6%, причем при обширной резекции толстой кишки, сопровождавшейся операцией Брука, – 35,2%), чем в других группах (при ушивании кишечных свищей – 64,3%, при колостомировании – 53,3%). Данные представлены на рис. 5.

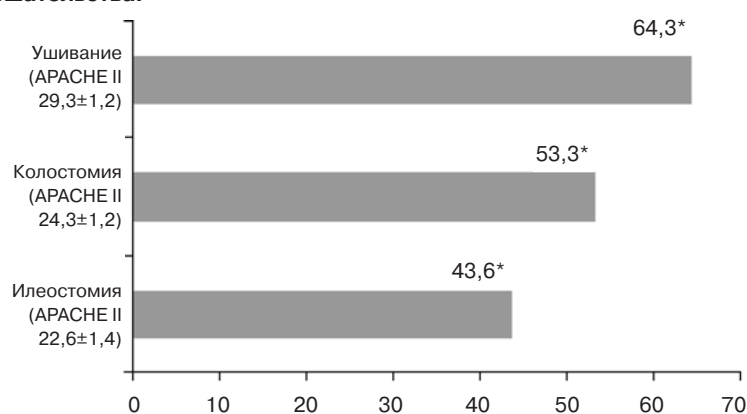
Восстановление кишечной непрерывности или целостности (29 больных) выполнено одним из общепринятых способов в плановом порядке (через 8–12 мес).

Таким образом, одним из наиболее тяжелых осложнений инфи-

Рис. 4. Зона некроза (формирование кишечного свища) (микроскоп Olympus C $\times 21$, ув. $10 \times / 0.25$, окраска гематоксилином и эозином).



Рис. 5. Летальность в зависимости от вида оперативного вмешательства.



*Значимые различия летальности по критерию согласия ($p \leq 0,05$).

цированного панкреонекроза является развитие некротического мезопараколита с образованием толстокишечных свищей. До сих пор не разработаны хирургические методы, гарантированно предотвращающие развитие данного осложнения. Кроме того, не существует общепринятого лечебного протокола ведения рассматриваемой группы больных [10, 11].

Обсуждение

Уклонение ферментов поджелудочной железы в стадии асептического воспаления в мезо- и параколярную клетчатку приводит к нарушению периферического регионарного кровообращения. Повреждение микроциркуляторного русла прогрессирует в результате дилатации толстой кишки, транслокации микробной флоры, что в конечном итоге приводит к некрозу кишечной стенки и ее перфорации. Образование кишечной фистулы всегда сочетается с гнойно-некротическим повреждением mesocolon и параколярной клетчатки. В этой связи, наверное, целесообразно выделить такие клинико-топографические понятия, как «гнойно-некротический мезоколит» (поражение брыжейки

поперечной ободочной кишки) и «гнойно-некротический параколит» (распространение инфекционного процесса в параколярную клетчатку той или другой стороны соответственно). Таким образом, под термином **«некротический мезопараколит»** мы понимаем некроз брыжеек ободочной кишки, жировой клетчатки мезентериальных синусов, параколярной клетчатки и собственно стенки ободочной кишки, развившийся в результате уклонения ферментов поджелудочной железы, инфицирования клетчаточных пространств, периферического сосудистого тромбоза.

Обнаруженные закономерности развития патологического процесса определяют хирургическую тактику. Профилактика и лечение несформированных кишечных свищей при инфицированном панкреонекрозе предполагают иссечение поврежденных некротическим процессом сегментов толстой кишки и мезопараколярной клетчатки. На фоне распространенного мезо- и параколита, перитонита оптимальным вариантом отведения кишечного потока следует считать илеостомию в любом из общепринятых вариантов.

Литература

1. Нестеренко ЮА, Лищенко АН, Михайлузов С.В. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита. М.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 1998.
2. Топчиашвили ЗА, Кацарава ММ, Метрели РМ, Сенашвили БС. Лечение острого деструктивного панкреатита. Хирургия. 1990; 10: 89–94.
3. Ваиетко Р.В., Толстой АД, Курыгин АА. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей. СПб: Питер, 2000.
4. Бойко Т.Н. Компьютерная томография в диагностике и лечении гнойных осложнений острого панкреатита: Автореф. дис... канд. мед. наук. Иркутск, 1997.
5. Beger HG. Surgical management of necrotizing pancreatitis. Surg Clin North Am 1989; 69 (3): 529–49.
6. Livingston DH. Management of the surgical patient with multiple system organ failure. Am J Surg, 1993; 165 (2a suppl.): 88–138.
7. Савельев В.С., Филимонов МИ, Бурневич С.З. и др. Хирургическое лечение распространенного панкреонекроза. Анн. хир. 1998; 1: 34–9.
8. Савельев В.С., Филимонов МИ, Бурневич С.З. Панкреонекрозы. М.: Мед. информ. агентство, 2008.
9. Шалимов СА, Радзиховский АП, Ничитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. Киев: Здоров'я, 1990.
10. Макаров НА, Ротков ИЛ, Богданов С.Н. и др. Гнойно-септические осложнения при хирургическом лечении деструктивного панкреатита. Вестн. хир. 1990; 9: 55–8.
11. Савельев В.С., Филимонов МИ, Гельфанд Б.Р. и др. Оценка современных методов лечения деструктивного панкреатита. Анн. хир. гепатол. 1996; 1: 8–10.

— * —

«Антикатаболическая» нутритивная поддержка при системной воспалительной реакции с полиорганной дисфункцией: эффективность и целесообразность

Д.А.Левит, И.Н.Лейдерман, А.Л.Левит

Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург

Введение

В формировании критического состояния, моно- и полиорганной недостаточности любой этиологии ведущая роль принадлежит системной воспалительной реакции (СВР). Метаболическую характеристику СВР большинство авторов объединяют в единый синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма («аутоканнибализма») [1–3].

Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма – неотъемлемая составляющая критических состояний. Результатом формирования синдрома является развитие резистентной к стандартной нутритивной терапии тяжелой белково-энергетической недостаточности [4].

Доказано, что программа нутриционной терапии должна включать не только аминокислоты, донаторы энергии, витамины и микроэлементы, но и в ряде случаев нутриенты, обладающие различными фармакологическими эффектами и снижающие катаболическую реакцию (глутамин, аргинин, омега-3-жирные кислоты и др).

Глутамин – условно-незаменимая аминокислота. При гиперкатаболизме любой этиологии развивается глубокий дефицит глутамина, который служит не только для синтеза белка, но и является важным компонентом метаболических процессов. Глутамин – наиболее распространенная свободная аминокислота в организме человека, метаболизирующаяся практически во всех тканях [5]. При критических состояниях свободный глутамин истощается очень быстро, организм компен-

сирует уровень свободного глутамина за счет распада белков мышечной ткани и повышенного синтеза глутамина. Причина развития дефицита глутамина – большое количество метаболических реакций и функций, которые прямо или косвенно зависят от глутамина, и резко возросшая потребность в нем быстропролиферирующих клеток. Глутамин служит межорганным транспортером азота в организме. Примерно 1/3 всего азота транспортируется в крови в виде глутамина [6]. Большая часть азота, потребляемого мышцами, используется в мышечных клетках для синтеза глутамина, который является нетоксичным переносчиком аммония из периферических тканей к внутренним органам. Глутамин – главный субстрат синтеза мочевины в печени и аммиогенеза в почках. В митохондриях с участием глутамины глутамин может превращаться в глутамат с образованием аммония. Гидролиз глутамата с участием фермента глутамат-дегидрогеназы до α -кетоглутарата также сопровождается образованием аммония, который используется в печени для синтеза мочевины. Глутамин как межорганный переносчик азота имеет важное значение в экскреции азотистых шлаков и поддержании кислотно-основного гомеостаза. В почках с участием почечного изофермента глутамины глутамин используется для аммиогенеза с потреблением H^+ .

При стрессе, когда в некоторых тканях повышено содержание свободных радикалов, повреждающих клетки, потребность в глутамине увеличивается. Глутамин –

важный источник углерода и азота для разных субстратов. Глутамин используется непосредственно для синтеза белка и служит как предшественник синтеза других аминокислот. Глутамин – донатор азота для синтеза аminosахаров, пуринов и пиримидинов [7], используемых для синтеза азотистых оснований, входящих в состав дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот, необходимых для пролиферации клеток и синтеза белков. Синтез жирных кислот и мембранных фосфолипидов также происходит с участием метаболитов глутамина. Парентеральное введение глутамина может изменить метаболический ответ организма на стресс.

Доказано, что быстро делящиеся клетки, в том числе клетки слизистой оболочки кишки, поджелудочной железы, легочных альвеол и иммунной системы, используют глутамин для энергетических и пластических нужд. Глутамин – главный источник энергии клеток желудочно-кишечного тракта (энтероциты, колоноциты) [5].

При гиперкатаболизме-гиперметаболизме нарушается баланс между продукцией и потреблением глутамина. После длительного голодания, хирургических вмешательств, ожогов, инфекций, панкреатита и при других критических состояниях внутримышечная концентрация глутамина снижается (в 2 раза и более). Так как глутамин является важным регулятором синтеза белка, существует отчетливая корреляция между уровнем глутамина и синтезом белка при стрессе. При критическом состоянии высокие количе-

ства глутамин поступают из мышц и легких для обеспечения повышенной потребности кишки, иммунных клеток и почек, этим объясняется выраженное снижение концентрации свободного глутамин в мышцах. Доказано, что глутамин – необходимый субстрат для поддержания структуры и функции кишки [5, 8], особенно при состояниях, когда происходит повреждение ее слизистой оболочки, ухудшение барьерной функции и, следовательно, увеличение степени транслокации бактерий и токсинов в кровотока [5, 9]. Функционирование иммунной системы также зависит от доступности глутамин. Катаболический стресс, вызывая дефицит глутамин, нарушает функцию иммунной системы [10, 11].

Нутритивная поддержка без введения адекватного количества глутамин не может предотвратить его дефицит [12].

Введение глутамин при парентеральном питании оказывает благоприятные эффекты на многие органы и системы, может в значительной степени снизить степень гиперкатаболизма, восстановить показатели белкового обмена. Парентеральное введение глутамин защищает от стресс-язв желудка и язв, вызванных введением нестероидных противовоспалительных препаратов. Введение глутамин при парентеральном питании значительно снижает уровень бактериальной транслокации [9] за счет предотвращения атрофии слизистой оболочки и стимулирующего влияния на иммунную функцию желудочно-кишечного тракта [6, 13, 14].

Цель исследования – оценка эффективности антикатаболической схемы нутритивной поддержки, включающей парентеральное и энтеральное введение глутамин, у больных с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Материал и методы

У 66 пациентов отделения анестезиологии и реанимации СОКБ №1 с абдоминальным сепсисом (разлитой перитонит, абсцесс поджелудочной железы) в период с 2002 по 2004 г. проведено исследование по оценке эффективности методики антикатаболической нутритивной поддержки с целью коррекции метаболической дисфункции, характерной для СРП с полиорганной недостаточностью.

Пациенты в сравниваемых группах были идентичны по полу, возрасту, исходной тяжести состояния, оцениваемой по шкале APACHE-II, локализации патологического процесса (табл. 1).

По единым принципам у пациентов основной и контрольной групп проводилась инфузионная антибактериальная терапия, инотропная и респираторная поддержка, терапия антикоагулянтами и дезагрегантами, обезболивание.

В исследование не включали больных с несанированным или неадекватно санированным инфекционным очагом.

Принципиальное различие между сравниваемыми группами заключалось в схемах нутритивной поддержки (искусственного питания).

В 1-й группе нутритивную поддержку проводили с дополнительным использованием так называемых антикатаболических растворов и энтеральных диет. У пациентов, которые могли усваивать со 2–3-х суток интенсивной терапии зондовые смеси для энтерального питания, применялась диета «Стрессон», представляющая полисубстратную гипернитрогенную (75 г/л) безлактозную смесь, содержащую в 1 л 13 г L-глутамин. Также применялась методика обогащения энтеральной диеты кристаллическим L-глутамином в дозе 10–12 г/сут. У больных, которым проведение

энтерального питания было противопоказано в связи с выраженным парезом желудка и кишечника, проводили парентеральное питание и вместе с раствором кристаллических аминокислот применяли 20% раствор дипептида аланина-глутамин (Дипептивен) в количестве 100 мл/сут. Тем самым «антикатаболическая» направленность протокола нутритивной поддержки в основной группе заключалась как в использовании большей квоты белка, так и в применении аминокислот (глутамин, аланин), незаменимых и легко утилизирующихся в условиях критического состояния.

Во 2-й группе проводили стандартную нутритивную поддержку в режиме раннего (т.е. в первые 24–48 ч) энтерального-парентерального питания по нарастающей схеме, с постепенным переходом к 5–6-м суткам на полное энтеральное питание полисубстратной безлактозной изонитрогенной энтеральной диетой.

В 3-й группе нутритивную поддержку по ряду причин (нестабильная гемодинамика, коагулопатия и ДВС-синдром, артериальная гипоксемия, выраженный парез желудочно-кишечного тракта) начинали на 3–4-е сутки интенсивной терапии, т.е. в режиме поздней нутритивной поддержки.

Результаты клинических и биохимических исследований обрабатывались с помощью специализированного пакета программ «Statistica 6.0». Мерой центральной тенденции данных служило среднее арифметическое (M), мерой рассеяния – среднее квадратичное отклонение и стандартная ошибка (m). Для определения достоверности различий между величинами, выраженными в процентном отношении, суррогатными показателями использовался анализ χ^2 . Также для оценки достоверности различий между группами использовали непар-

Таблица 1. Характеристика групп по основным факторам, влияющим на исход критического состояния

Фактор	Группа		
	1-я (n=21)	2-я (n=25)	3-я (n=20)
Пол, женщины	12/21	11/25	11/20
Возраст, годы	52,52±3,30	51,58±2,78	58,11±3,66
APACHE-II в сутки, баллы	15,92±0,60	15,45±1,44	16,33±0,67
Характеристика патологического процесса:			
разлитой перитонит	13/21	13/25	12/20
абсцесс поджелудочной железы	8/21	12/25	8/20

ный t-критерий Стьюдента, двухвыборочный критерий Вилкоксона, однофакторный дисперсионный анализ с последующей оценкой межгрупповых различий по методу Ньюмана–Кейлса. Достоверность изменений средних величин признавалась при достижении уровня значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исходном сравнении тяжести состояния (по шкале SOFA) в исследуемых группах достоверно не отличалась. Отмечалась тенденция к снижению тяжести состояния во всех исследуемых группах по мере проведения интенсивной терапии (табл. 2).

Исходно у пациентов 1-й группы СВР была менее выражена по сравнению с пациентами 2-й и 3-й группы. На следующих этапах достоверных различий между группами по количеству признаков СВР не наблюдалось. Не было

получено также и достоверных различий по количеству органических дисфункций во всех группах на всех этапах исследования (см. табл. 2).

При исследовании уровня общего белка не получено принципиальных различий между сравниваемыми группами. У пациентов 1-й группы тем не менее в динамике прослеживалась тенденция к увеличению уровня общего белка. Данный показатель во 2-й группе оставался достаточно стабильным на всех этапах исследования, а в 3-й группе уровень общего белка демонстрировал тенденцию к снижению с 3-х суток и оставался стабильным на всех последующих этапах исследования (табл. 3).

При сравнительном анализе уровней альбумина сыворотки был выявлен ряд закономерностей (см. табл. 3). Так, обнаружены достоверные различия между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами на 3-и и

5-е сутки интенсивной терапии (рис. 1). При этом исходно достоверных различий между группами не отмечено. В 1-й и 2-й группе уровень альбумина был стабильным на всех этапах исследования. В 3-й группе уровень альбумина на 3-и и на 5-е сутки был достоверно ниже значений данного показателя в 1-й и 2-й группе, а также исходного уровня. На 7-е сутки достоверных межгрупповых отличий не получено.

При сравнении показателей азотистого баланса в трех группах пациентов достоверные различия наблюдались между 1-й и 3-й группой на всех этапах исследования (см. табл. 3; $p < 0,05$). Достоверные различия между 1-й и 2-й группой отмечены на 1-е и 3-и сутки.

На 7-е сутки выявлены достоверные различия между 2-й и 3-й группой, проявившиеся более отрицательным азотистым балансом в 3-й группе на всех этапах исследования и положительным

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп по тяжести состояния, динамике СВР, полиорганной дисфункции

Показатель	Группа			$p < 0,05/3$		
	1-я (n=21)	2-я (n=25)	3-я (n=20)	1–2	1–3	2–3
SOFA, баллы						
1-е сутки	6,2±0,67	6,35±0,46	7,01±0,60			
3-и сутки	6,0±0,42	6,63±0,51	7,11±0,62			
5-е сутки	5,6±0,63	6,61±0,47	6,66±0,57			
7-е сутки	5,14±0,4	5,26±0,67	6,71±0,47			
Число признаков СВР						
1-е сутки	2,43±0,43	3,69±0,27	3,98±0,18	+	+	
3-и сутки	2,86±0,63	3,61±0,26	3,69±0,23			
5-е сутки	3,4±0,51	3,47±0,25	3,96±0,23			
7-е сутки	3,5±0,50	3,88±0,23	3,90±0,19			
Число органических дисфункций по R.Bone						
1-е сутки	1,86±0,49	2,39±0,32	2,99±0,22			
3-и сутки	2,0±0,43	2,6±0,29	2,90±0,26			
5-е сутки	2,2±0,49	2,26±0,29	2,77±0,26			
7-е сутки	2,5±0,96	2,63±0,36	2,98±0,24			

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп по маркерам белково-энергетической недостаточности

Показатель	Группа			$p < 0,05/3$		
	1-я (n=21)	2-я (n=250)	3-я (n=20)	1–2	1–3	2–3
Общий белок, г/л						
1-е сутки	54,56±1,6	57,17±2,48	58,34±2,09			
3-и сутки	56,33±1,77	55,14±2,53	53,04±1,98			
5-е сутки	59,04±1,43	55,25±3,09	53,25±2,11			
7-е сутки	59,29±2,34	56,33±3,33	53,07±2,01			
Альбумин, г/л						
1-е сутки	28,29±1,96	25,59±1,73	25,57±1,44			
3-и сутки	28,28±2,45	26,28±1,32	18,33±0,66		+	+
5-е сутки	29,35±1,95	27,46±2,39	21,18±1,23		+	+
7-е сутки	28,23±1,72	27,23±2,5	24,56±1,49			
Азотистый баланс, г/сут						
1-е сутки	4,3±1,46	-8,35±1,73	-7,44±1,59	+	+	
3-и сутки	3,23±1,77	-4,14±1,29	-7,56±1,47	+	+	
5-е сутки	1,48±0,62	-2,15±2,0	6,09±1,71		+	
7-е сутки	6,15±2,95	2,87±1,42	-2,99±1,52		+	+

азотистым балансом во 2-й группе на 10-е сутки исследования.

В 1-й группе азотистый баланс был положительным на всех этапах исследования, а к 7-м суткам имелась тенденция к увеличению данного показателя. Во 2-й группе наблюдалось достоверное увеличение азотистого баланса на 5-е и 7-е сутки ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно). В этой группе азотистый баланс к 7-м суткам ста-

новится положительным. В 3-й группе наблюдалась лишь тенденция к уменьшению отрицательного азотистого баланса.

Таким образом, при сравнении разных протоколов нутритивной поддержки («антикатаболическая» поддержка, ранняя и поздняя нутритивная поддержка) у больных с абдоминальным сепсисом (разлитой перитонит, абсцесс поджелудочной железы) по-

лучены достоверные различия в концентрациях альбумина в сыворотке крови и уровнях азотистого баланса.

В группе «антикатаболической» и ранней нутритивной поддержки уровень альбумина был стабильным на всех этапах исследования. В группе поздней нутритивной поддержки уровень альбумина на 3-и и 5-е сутки был достоверно ниже значений данного показателя в группах «антикатаболической» и ранней нутритивной поддержки, а также исходного уровня. На 7-е сутки достоверных межгрупповых отличий не получено. В группе «антикатаболической» нутритивной поддержки азотистый баланс был положительным на всех этапах исследования, в то время как в группе ранней нутритивной поддержки наблюдалось достоверное увеличение азотистого баланса на 5-е и 7-е сутки. При проведении поздней нутритивной поддержки прослеживалась лишь тенденция к уменьшению отрицательного азотистого баланса (рис. 2).

Достоверных различий в летальности между группами получено не было (табл. 4).

Рис. 1. Динамика уровня альбумина сыворотки крови в группах ранней, поздней и «антикатаболической» нутритивной поддержки.

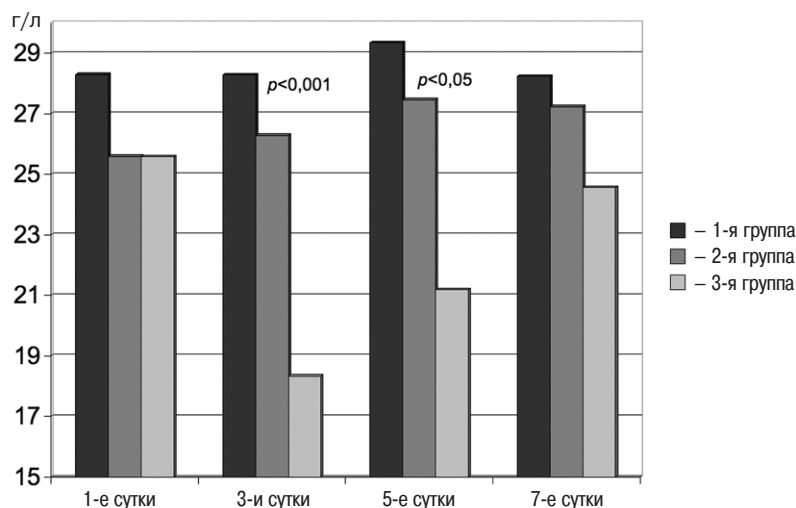
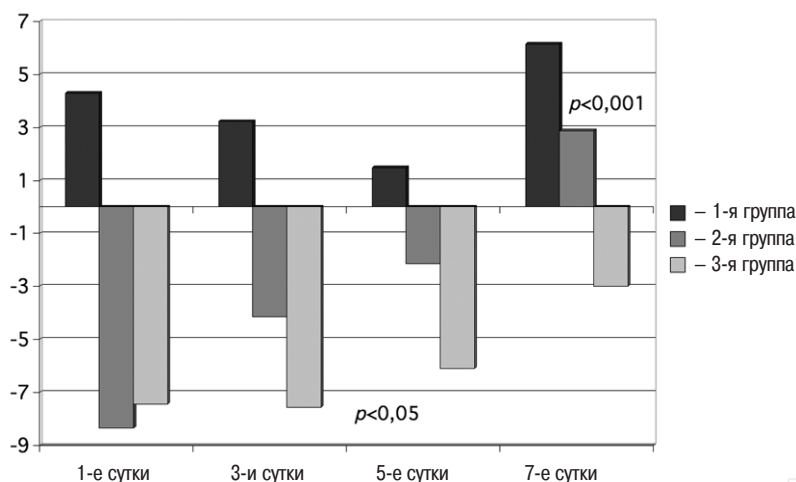


Рис. 2. Динамика азотистого баланса в сравниваемых группах.



Выводы

1. При проведении «антикатаболической» нутритивной терапии у больных с абдоминальным сепсисом выявлено достоверное снижение частоты нозокомиальных пневмоний по сравнению с пациентами, которым проводилась ранняя и поздняя нутритивная поддержка.

2. При использовании «антикатаболической» диеты также отмечалось достоверное снижение длительности пребывания пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии по сравнению с группой пациентов, которым проводилась поздняя нутритивная поддержка.

Таблица 4. Сравнительная характеристика групп по маркерам белково-энергетической недостаточности

Показатель	Группа			$p<0,05/3$		
	1-я (n=21)	2-я (n=25)	3-я (n=20)	1-2	1-3	2-3
Частота нозокомиальных пневмоний, %	4 (21); 19%	7 (25); 28%	9 (20); 45%	+	+	+
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	8,12±1,21	10,7±1,76	14,47±2,04		+	
Летальность, %	5 (21); 23,8%	8(25); 32%	7 (20); 35%			

Примечание. n – количество пациентов. В скобках – общее число случаев. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

3. При сравнении групп пациентов с ранней и поздней нутритивной поддержкой имело место достоверное снижение частоты нозокомиальных пневмоний при раннем начале нутритивной терапии.

4. Полученные нами данные позволяют рекомендовать применение «антикатаболической» диеты и ранней нутритивной поддержки у больных с абдоминальным сепсисом, осложненным полиорганной недостаточностью.

Литература

1. Гельфанд Б.Р. Метаболические нарушения при инфекционно-токсическом шоке у больных перитонитом. Б.Р. Гельфанд, Н.А. Сергеева, Л.Д. Макарова. Хирургия. 1988; 2: 84–8.
2. Лейдерман И.Н. Современная нутритивная поддержка в коррекции комплекса метаболических расстройств

при синдроме системного воспалительного ответа у больных в критических состояниях. Автореф. дис... докт. мед. наук. Екатеринбург, 2003.

3. Cerra F. Hypermetabolism – organ failure syndrome : metabolic response to injury. F.Cerra. Surgery 1991; 185: 47–55.

4. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Парентеральное и энтеральное питание в хирургии. М., 1996.

5. Darcy-Yrillon et al. Glucose, galactose, and glutamine metabolism in pig isolated enterocytes during development. *Pediatr Res* 1994; 36: 175.

6. Souba WW. Interorgan ammonia metabolism in health and disease: a surgeon's view. *JPEN* 1987; 11 :569.

7. Yoshida S et al. Effect of glutamine supplement and hepatectomy on DNA and protein synthesis in the remnant liver. *J Surg Res* 1995; 59: 475.

8. Souba WW, Wilmore DW. Gut-liver interaction during accelerated gluconeogenesis. *Arc Surg* 1985; 120: 66.

9. Ding LA, Li JS. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotox-

emia. *World J Gastroenterol.* 2003; 9 (6):1327–32.

10. Brand K. Glutamine and glucose metabolism during thymocyte proliferation: pathways of glutamine and glutamate metabolism. *Biochem J* 1985; 228: 353.

11. Brand K et al. Metabolic alterations associated with proliferation of mitogen-activated lymphocytes and of lymphoblastoid cell lines: evaluation of glucose and glutamine metabolism. *Immunobiology* 1986; 173: 23.

12. Hammarqvist F et al. Alanine-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle. *Ann Surg* 1990; 212: 637–44.

13. Alverdy JC. Effects of glutamine-supplemented diets on immunology of The gut. *JPEN* 1990; 14 (Suppl): 109S.

14. Jian ZM et al. The impact of alanine-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *JPENJ* 1999; 23(Suppl. 5): S62.

Хронологическая изменчивость микрофлоры ран и антибактериальная терапия у больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете

А.Я.Коровин, С.Б.Базлов

Кафедра госпитальной хирургии Кубанского государственного медицинского университета

Лечение гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом (СД) представляет сложную задачу. В настоящее время гнойно-некротические осложнения синдрома «стопы диабетика» остаются наиболее частой причиной нетравматических ампутаций конечностей [1]. При этом важнейшим фактором, определяющим исход лечения данной патологии, является адекватная антибактериальная терапия [2]. Однако широкий спектр возбудителей, выделяемых у этих пациентов, противоречивые данные о чувствительности полученных штаммов, особенности фор-

мирования резистентности в каждом отдельном стационаре затрудняют выбор антибактериальных средств для стартовой терапии [3]. Кроме того, наблюдаемый в последние годы рост числа больных с диабетическими поражениями нижних конечностей и складывающаяся тенденция к ухудшению лечению с попытками максимального сохранения функции стопы привели к появлению значительной группы пациентов с большими по площади и длительно заживающими ранами, требующими продолжительного комплексного лечения с регулярным контролем микробного пейзажа раны [4]. Имеются данные о

полной или частичной смене возбудителя в процессе лечения раневой инфекции, которая зависит от сроков обследования и в разной степени выражена у представителей разных семейств микроорганизмов. В связи с этим актуальными представляются вопросы о природе вторичного инфицирования и совершенствования мероприятий, направленных на его профилактику.

Цель – изучение изменений количественного и качественного состава возбудителей раневой инфекции при лечении больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СД.

Методы исследования

Нами проанализированы 939 результатов первичных и 311 динамических бактериологических исследований у пациентов с осложненными формами диабетической стопы, находившихся на лечении в клинике с 1997 по 2007 г. Исследования проводились на базе бактериологической лаборатории МУЗ КГКБ СМП г. Краснодара. Выделение и культивирование микроорганизмов проводилось по стандартным методикам (Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических – бактериологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений») с учетом современных алгоритмов микробиологических исследований [5]. Чувствительность микрофлоры к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом [6].

Средний возраст больных составил $66,7 \pm 5,4$ года, стаж диабета – $17,3 \pm 1,2$ года. У всех пациентов имело место гнойно-некротическое поражение тканей стопы в виде трофической ишемической язвы, гангрены пальцев или гнойного дактилита в сочетании с поверхностной или глубокой флегмоной стопы или голени. Посевы из ран на питательную среду проводились в ходе первичной операции, заключающейся в радикальной хирургической обработке гнойного очага и в дальнейшем – в зависимости от клинических проявлений раневого процесса, но не реже 1 раза в 5 дней. Клиническую эффективность исследуемых режимов антибактериальной терапии оценивали в соответствии с Европейскими правилами по клинической оценке антиинфекционных препаратов ESCMID (1993 г.). Основными критериями считали уровень ми-

кробной обсемененности ран и морфологию клеточного состава раневых мазков отпечатков.

Результаты и обсуждение

При изучении результатов первичных бактериологических исследований установлено, что в 698 (74,3%) случаях возбудитель был представлен монокультурой, у 126 (13,4%) пациентов выделены ассоциации из 2 микроорганизмов и более, у 115 (12,3%) посев отделяемого роста не дал. Отсутствие роста микроорганизмов в 115 наблюдениях может быть обусловлено преобладанием неклостридиальной анаэробной флоры, что подтверждалось клинической картиной гнойно-некротического процесса (наличие некротического фасциита и миозита, характерные запах и окрашивание раневого отделяемого). Наиболее часто монокультура была представлена стафилококками – 311 (44,6%) штаммов, энтеробактериями – 238 (34,1%) штаммов и псевдомонадами – 131 (18,8%) штаммов.

Среди стафилококков в большинстве случаев выделяли *St. aureus* – 178 (25,5%). У 133 (19,1%) больных высевались коагулазоотрицательные штаммы, которые были представлены *St. epidermidis*, *St. capitis*, *St. lentus*, *St. sciuri*, *St. intermedius*. Среди энтеробактерий преобладали представители рода *Proteus*, *E. coli* и *Enterobacter*, среди псевдомонад – *Ps. aeruginosa*, в единичных случаях определялись *Ps. fluorescens* и *Ps. putida*. В остальных 18 (2,5%) наблюдениях выделялись *Streptococcus pyogenes* (serogroup A), *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus lillae*, *Aerococcus viridans*, *Vibrio parahaemolyticus*.

В 126 (13,4%) случаях гнойно-некротического процесса выделены ассоциации из 2 микроорганизмов и более. Наиболее часто

встречались ассоциации стафилококков с энтеробактериями (68 наблюдений; 53,9%), в том числе с золотистым стафилококком (39; 30,9%). Ассоциация псевдомонад со стафилококками выявлена у 47 (37,3%) больных, из них *Ps. aeruginosa* + *St. aureus* – в 31 (24,6%), *Ps. aeruginosa* + коагулазоотрицательный штамм стафилококка – в 16 (12,7%) случаях. Кроме того, выделены ассоциации *St. aureus* + *St. capitis*, *St. aureus* + *Strept. spp.*, *Ps. aeruginosa* + *Enterobacter cloaca* – по 1 случаю. У 4 (3,2%) пациентов микробный возбудитель находился в ассоциации с грибами *Candida*. Ассоциации 3 микроорганизмов были представлены золотистым стафилококком и двумя энтеробактериями у 3 (2,4%) больных. Результаты исследования раневых отпечатков у всех больных подтвердили некротический или воспалительно-дегенеративный тип цитограммы. Количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на момент начала хирургической обработки в среднем составило $5,7 \times 10^6 \pm 0,3$ КОЕ/1 г ткани. Характерным явилось уменьшение удельного веса грамположительных возбудителей, в частности стафилококков, и увеличение доли грамотрицательной флоры в этиологической структуре гнойно-некротических осложнений диабетической стопы (см. таблицу).

Так, если за период с 1997 по 2002 г. удельный вес стафилококков составлял 58,3%, то за период с 2003 по 2007 г. этот показатель составил всего 28,1%. При этом почти в 2 раза возрос удельный вес грамотрицательной флоры, в частности семейства *Enterobacteriaceae*, и в значительной мере псевдомонад.

При анализе резистентности выделенных штаммов стафилококков они обладали наибольшей

Динамика удельного веса возбудителей в этиологической структуре гнойно-некротических осложнений диабетической стопы

Вид возбудителя	Время наблюдения				Всего (n=698)	
	1997–2002 гг. (n=317)		2003–2007 (n=381)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Стафилококки	222	58,3	89	28,1	311	44,6
Энтеробактерии	94	24,7	144	45,4	238	34,1
Псевдомонады	58	15,2	73	23,1	131	18,8
Прочие	7	1,8	11	3,4	18	2,5
Итого...	381	100	317	100	698	100

чувствительностью к ципрофлоксацину (98,2%), левофлоксацину (92,4%), линкомицину (79,6%) и оксациллину (86,5%). В динамике с 1997 г. не отмечено существенного изменения чувствительности к указанным антибиотикам, за исключением линкомицина. Энтеробактерии были наиболее чувствительны к левофлоксацину в 86,7%, цефтазидиму в 84,4%, ципрофлоксацину в 85,6% случаев. За последние 5 лет отмечено снижение чувствительности энтеробактерий к гентамицину, амикацину и цефалоспорином I–II поколения. Активность последних в отношении протей и энтеробактера в последние годы не превышает 25%, а в отношении кишечной палочки – 45%. Активность гентамицина также снизилась до 39,7%. Псевдомонады оказались чувствительны к цефтазидиму (85%), ципрофлоксацину (79%), амикацину (72%).

На основании полученных данных разработана схема стартовой антибактериальной терапии, согласно которой препаратом первого ряда может являться ципрофлоксацин. С учетом высокой вероятности ассоциации с неклостридиальной анаэробной флорой схему лечения необходимо дополнять метронидазолом. При ассоциации стафилококков и псевдомонад возможно применение сочетания цефтазидима и оксациллина.

Данная схема сочетания ципрофлоксацина и метронидазола применена у 78 пациентов с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СД. В дальнейшем проводилась коррекция назначений в зависимости от результатов бактериологического исследования. Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила $12,6 \pm 0,7$ сут. У всех больных в день поступления выполнена радикальная хирургическая обработка гнойного очага, заключающаяся в рассечении и иссечении некротически измененных участков в пределах здоровых тканей стопы, при необходимости в сочетании с метатарзальными ампутациями пальцев стопы.

Стартовая антибактериальная терапия оказалась эффективна у 66 (84,6%) больных. Это позволило у 23 пациентов после дополнительного обследования на 3–5-е

сутки лечения провести оперативные вмешательства, направленные на улучшение магистрального кровотока в нижних конечностях. При невозможности восстановления магистрального кровотока у 5 больных выполнены операции непрямой реваскуляризации нижней конечности. Раневых осложнений после реваскуляризирующих операций не было. У 11 пациентов после проведения хирургической обработки удалось закрыть образовавшийся дефект мягких тканей путем ушивания или аспирационным дренированием. По окончании хирургической обработки отмечено снижение микробной обсемененности раны до $1,7 \pm 0,2 \times 10^2$ КОЕ/1 г ткани. В этой группе больных осложнения в виде нагноения операционной раны отмечены в 2 (18,2%) случаях. В обоих наблюдениях из раны выделялся тот же возбудитель, что и при первичном бактериологическом исследовании. У 1 пациента на 9-е сутки послеоперационного периода отмечена смена возбудителя (выделение из раневого отделяемого *E. coli* вместо *St. epidermidis*), что не повлияло на благополучное течение раневого процесса.

В 32 наблюдениях операционную рану удалось закрыть путем повторной хирургической обработки и проведения комбинированной кожной пластики. Средние сроки до проведения повторной хирургической обработки и кожной пластики в этой группе пациентов составили $12,3 \pm 0,5$ дня. Смена видового состава возбудителя на 10-е сутки лечения отмечена у 3 (9,4%) больных. В 2 случаях выделена кишечная палочка, чувствительная к ципрофлоксацину, в 1 – *Ps. aeruginosa*, устойчивая к ципрофлоксацину, чувствительная к меропенему. Средний уровень микробной обсемененности составил $4,3 \pm 0,7 \times 10^3$ КОЕ/1 г ткани. У 1 пациента это привело к клиническому ухудшению течения раневого процесса и смене типа раневого мазка с регенеративно-воспалительного на воспалительный.

У 35 больных кожная пластика произведена в более поздние сроки – на $24,8 \pm 1,3$ сутки лечения или рана эпителизовалась самостоятельно. В этой группе больных смена типа возбудителя

на 10–15-е сутки лечения отмечена в 12 (34,3%) наблюдениях. Наиболее часто выделялись представители семейства кишечных бактерий: *Klebsiella* и *Enterobacter* – по 2 (16,6%) штамму, *Proteus* и *E. coli* – по 1 (8,3%) штамму. В 5 случаях была выявлена *Ps. aeruginosa*, в 1 – *St. epidermidis*. Уровень микробной обсемененности составил $2,1 \pm 0,4 \times 10^4$ КОЕ/1 г ткани. В 11 наблюдениях из 12 выделенный возбудитель был чувствителен к применяемому ранее антибактериальному препарату. Один штамм *Ps. aeruginosa* оказался устойчивым ко всем антибактериальным средствам, за исключением меропенема. У 5 (14,3%) больных повторная контаминация привела к ухудшению течения раневого процесса со сменой типа цитогаммы раневого мазка.

Таким образом, в среднем на $13,4 \pm 0,4$ сутки лечения повторная контаминация ран отмечена у 16 (20,5%) больных. В 9 (56,3%) случаях возбудитель был представлен энтеробактериями, в 6 (37,5%) – *Ps. aeruginosa*, в 1 (6,2%) – *St. epidermidis*. С учетом преобладания в экстренных хирургических отделениях больниц скорой медицинской помощи (БСМП) пациентов с абдоминальной патологией полученные данные свидетельствуют о специфике факторов экзогенного вторичного инфицирования у обследованного контингента больных. Динамика смены штаммов возбудителей раневой инфекции, чувствительных и устойчивых к применяемым для лечения антибактериальным препаратам, свидетельствует о том, что при длительном существовании раны даже адекватная антибактериальная терапия не способна обеспечить полную профилактику вторичной раневой инфекции. Только активное хирургическое лечение гнойно-некротического процесса, включающее радикальную хирургическую обработку с возможно более ранним закрытием раневого дефекта, способно предотвратить повторную контаминацию и улучшить результаты лечения этой категории больных.

Выводы

1. При планировании антибактериальной терапии необходимо учитывать данные реестра возбу-

дителей при конкретной патологии и антибиотикорезистентности в данном лечебном учреждении.

2. Стартовая антибактериальная терапия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы может включать применение ципрофлоксацина в сочетании с метронидазолом.

3. Антибактериальная терапия не в состоянии предотвратить повторную контаминацию ран не только устойчивыми, но и чувствительными к применяемому антибиотику микроорганизмами.

4. Адекватная радикальная хирургическая обработка гнойного очага и возможно раннее закрытие раневого дефекта являются единственными существенными методами профилактики повторного инфицирования.

Литература

1. Авдошенко АЛ, Сажин ВП, Емжуев В.Н. и др. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии. М., 2001; 72–3.
2. Брискин Б.С., Прошин АВ, Лебедев В.В. и др. Выбор антибактериальной терапии у больных с осложненным синдромом стопы диабетика. Хирургия 2004; 1: 24–8.

3. Меньшиков ДД, Максимов Ю.М., Бялик И.Ф. и др. Изменение микрофлоры гнойных ран в процессе лечения. Хирургия 1982; 4: 26–8.

4. Рогачев В.И. Микробный пейзаж ран больных СДС в хирургическом отделении БСМП. Материалы Всероссийской конференции. Хирургия 2000; 579–81.

5. Митрохин С.Д. Гнойные экссудаты, раны и абсцессы. Современный алгоритм микробиологического исследования. Инф. и антимикроб. тер. 2002; 4 (3): 90–2.

6. Сидоренко С.В., Колупаев В.Е. Антибиотикограмма: диско-диффузионный метод. Интерпретация результатов. М, Sanofi Pasteur; 1999.

Особенности ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу инфекционных осложнений

В.К.Николенко, Б.П.Буряченко, Д.В.Давыдов
ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, ГИУВ МО РФ, Москва

По мере увеличения количества имплантированных в мире эндопротезов тазобедренного сустава и сроков после операций закономерно возрастает потребность в их замене – в проведении ревизионного эндопротезирования. По данным мировой статистики (H.Wagner, 1989; R.Volkmann и соавт., 2003; A. Herrera и соавт., 2004), ревизионное эндопротезирование ежегодно составляет до 10–15% от количества первично установленных эндопротезов. Доказано, что имплантация эндопротезов низкого качества, недостаточный опыт хирургов, отсутствие современного технического обеспечения и ряд других проблем способствуют необходимости увеличения количества повторных операций.

Ревизионное эндопротезирование по поводу несостоятельности первичного эндопротезирования тазобедренного сустава проведено с 1985 по 2007 г. в Главном военном клиническом госпитале

им. Н.Н.Бурденко 121 больному, что составило 9,5% от всех пациентов, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренного сустава.

В настоящее время по сути наблюдается «эпидемия» ятрогенных осложнений, требующих повторных операций – ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. Для России этот процесс в силу ряда обстоятельств становится особенно актуальным. Имплантация в течение многих лет эндопротезов низкого качества, приобретение опыта данных операций, как правило, отсутствие современного технического обеспечения способствовали увеличению количества больных, требующих повторных операций. Если первичное тотальное замещение тазобедренного сустава стало стандартной операцией, то ревизионная артропластика – это всегда индивидуальное сложное оперативное вмешательство, требующее опыта и особой профессиональной подготовки.

Следует отметить, что из 121 больных (86 мужчин, 35 женщин), которым выполнено ревизионное эндопротезирование, только 89 первичное эндопротезирование проводилось в госпитале им. Н.Н.Бурденко. Возраст пациентов колебался от 40 до 89 лет (средний возраст 62,7 года). Наиболее частой причиной проведения ревизии явилась асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, в 22 случаях – только «чашки», в 9 – только «ножки», в 66 имела место нестабильность обоих компонентов (80,2% всех причин ревизии). Среди других причин наблюдались изнашивание полиэтиленового вкладыша (в 7 случаях; 5,8%), рецидивирующий вывих головки эндопротеза (в 3; 2,48%), глубокое нагноение (в 4; 3,3%), перелом бедренной кости (в 6; 4,9%) и перелом ножки эндопротеза (в 3; 2,5%). В основном ревизионные операции были произведены по поводу нестабильности эндопротезов отечественного производства (ЭСИ – 19, Феникс

– 16, Герчева – 10, Вирабова – 2, Мура-ЦИТО – 4), имплантированных в госпитале в конце 1980-х – начале 1990-х годов. Гораздо реже замене подвергались эндопротезы импортного производства (Киришнера – 2, Байомет – 2, Цваймюллера – 1, Спотorno – 3, Мюллера – 4). Следует отметить, что, по данным литературы (С.Eingartner и соавт., 1997; Е.Ornstein и соавт., 2004), асептическое расшатывание является ведущей причиной хирургической ревизии сустава в среднем также в 70% случаев.

Всем больным (121 человек) по разным причинам потребовалась хирургическая ревизия в сроки от 2 мес до 17 лет после имплантации первичного эндопротеза, у 115 из них ревизия проводилась однократно, у 4 – 2 раза на одном и том же суставе, у 1 – 3 раза и еще у 1 – 4 раза на одном суставе. У 1 пациента, перенесшего 3 ревизионные операции на одном суставе, второй сустав также потребовал хирургической ревизии.

Наиболее сложными и трудоемкими операциями оказались ревизионные эндопротезирования по поводу нестабильности компонентов эндопротеза со значительным лизисом костной ткани вокруг протеза, инфекционных осложнений, переломов костей и механической поломки эндопротеза.

Наиболее полно характеризует потерю костной ткани и нестабильность эндопротеза классификация Энгельбрехта и Хайнерта, включающая 5 степеней – от 0, когда нет потери костной ткани и признаков смещения эндопротеза, до 4, когда имеет место разрушение вертлужной впадины и бедренной кости.

Планирование ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава имеет свои специфические особенности, причем подбор и обоснованность применения необходимого имплантата, а также выравнивание длины конечностей приобретают особое значение. Тем не менее в ряде случаев окончательный выбор размера имплантата осуществляется интраоперационно.

Техника ревизионного эндопротезирования, как правило, отличается от первичного эндопротезирования. Доступ часто приходится выполнять с учетом старых послеоперационных рубцов.

Имеющееся во многих случаях укорочение конечности требует более обширного иссечения рубцовых тканей, что необходимо для мобилизации проксимального отдела бедренной кости с целью его низведения. При фиксации первичного эндопротеза цементом перед установкой нового искусственного сустава остатки цемента в бедренном канале и ацетабулярной впадине должны быть удалены. В большинстве случаев при нестабильности отмечается значительная потеря костной ткани вокруг первично установленного эндопротеза. Удаление первичного протеза и цемента нередко требует использования специального инструментария, дополнительных разрезов, остеотомии или резекции участков кости. Все это сопровождается дополнительной потерей костного вещества, а в ряде ситуаций и выраженным кровотечением как из рубцов, так и из губчатой кости. Остановка такого кровотечения является довольно сложной задачей, так как обычные методы – диатермокоагуляция и перевязка сосудов – малоэффективны. Как показал опыт, эффективным методом остановки кровотечения в таких случаях является местное применение тампонов с инотропной кровью. Для фиксации компонентов эндопротеза необходима костная пластика дефектов, причем при обширных дефектах – комбинированная ауто- и аллоостеопластика. Как правило, формирование вертлужной впадины невозможно без применения укрепляющих колец типа Мюллера, Ганса и Бурх-Шнайдера. Большие сложности вызывает фиксация их винтами к сохранившимся опорным участкам подвздошной кости. Наиболее оптимально при значительном разрушении проксимального отдела бедренной кости применять ревизионную ножку Вагнера, имеющую длину от 190 до 385 мм и диаметр от 11 до 25 мм, или другие конструкции, имеющие преимущественно дистальный тип фиксации. При наличии перелома проксимального отдела бедренной кости, в том числе и ятрогенного характера, при растрескивании кости во время установки ножки эндопротеза отломки проксимального отдела бедренной кости фиксируются вокруг

ножки эндопротеза серкляжными швами, восстановление кости происходит по закону сохранения памяти формы костной ткани (С.Т.Зацепин, 2001; М.Kligman и соавт., 2002), причем, чем больше фрагментов кости, тем быстрее наступает их сращение и замещение полостей на стыке протеза и кости.

В связи с техническими сложностями операции ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава гораздо более длительны по сравнению с первичным эндопротезированием, имеется больший риск развития тромбозомболических и инфекционных осложнений, кроме того, требуется более длительное дренирование раны, а в ряде случаев иммобилизация гипсовой повязкой.

Следует подчеркнуть, что цели и задачи, а также содержание оперативного вмешательства при нестабильности эндопротеза и инфекционных осложнениях принципиально различаются. Лечение больных с гнойными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава сопряжено с особыми сложностями. Как правило, оно является крайне трудоемким, длительным и дорогостоящим. Лечение инфекционных осложнений в отличие от всех остальных причин несостоятельности первичного эндопротезирования, по нашим наблюдениям, потребовало в 6 раз больше использования дорогостоящих медикаментов (73% из них – это современные антибиотики) и на 52% увеличило время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде. За все время нахождения в госпитале у таких больных на 57% чаще возникали сопутствующие осложнения в процессе лечения (застойная пневмония, тромбоз вен нижних конечностей, антибиотикассоциированный колит, атрофический и эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.), что в свою очередь потребовало в 3 раза больше консультаций смежных специалистов: анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, инфекционистов, эндокринологов, ангиохирургов, абдоминальных и торакальных хирургов.

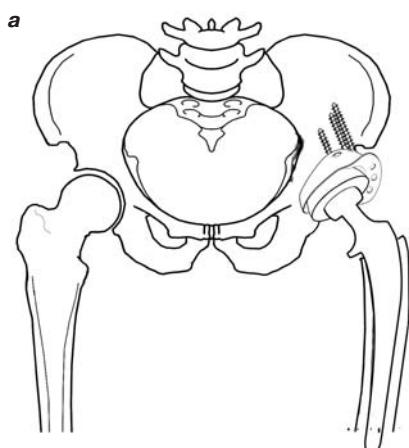
Рис. 1. Внешний вид больного Ц. до операции.



Рис. 2. Функционирующий свищ на левом бедре больного Ц.



Рис. 3. Схема (а) и рентгенограмма (б) до операции.



Риск возникновения разных осложнений, в том числе и повторных гнойных, особенно велик. Нередко больные годами подвергаются многим неэффективным оперативным вмешательствам и становятся глубокими инвалидами. Комплексное лечение больных, направленное на сохранение инфицированного эндопротеза, включает радикальную санацию очага, длительное активное проточно-аспирационное промывание ран антисептиками, адекватную антибактериальную терапию, в том числе внутриаптектический и эндолимфатический пути введения антибиотиков, иммунокоррекцию.

Современным общепринятым методом лечения гнойно-воспалительного процесса, развившегося в области эндопротеза тазобедренного сустава, является одно или двухэтапное ревизионное эндопротезирование. Необходимы подбор соответствующих эндопротезов, подготовка специалистов, владеющих этими методами лечения. Осуществление таких операций должно проводиться в высокоспециализированных лечебных учреждениях. В ряде случаев после удаления эндопротеза и хирургической обработки целесообразно длительное проточно-аспирационное промывание раны растворами антисептиков, иммобилизация гипсовыми повязками. Сложность лечения таких больных состоит еще и в том, что они астенизированы, аллергизированы длительным предшествующим лечением, плохо переносят медикаментозные средства. Не говоря уже о технической сложности выполнения операций, у них наблюдаются измене-

ния психики и потеря веры в возможность выздоровления. Тем не менее применение современных комплексных подходов к лечению позволяет справиться с этими тяжелыми осложнениями и во многих случаях добиться положительных результатов.

Клиническим примером может служить больной Ц., 54 лет. В ноябре 2005 г. он поступил в ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. При осмотре отмечалось укорочение левой нижней конечности на 6 см, выраженные рубцовые процессы на наружной передней поверхности бедра, а также на левой половине брюшной стенки. Отмечался функционирующий свищ на левом бедре в этой зоне, выделяющий до 30 мл гнойного содержимого в сутки (рис. 1, 2). Больной передвигался на костылях, испытывал постоянные боли, особенно при движении, был истощен, находился в депрессии. На рентгенограммах от 30.11.2005 г. отмечались нестабильность эндопротеза, как бедренного, так и вертлужного компонентов, явление остеомиелита бедра и подвздошной кости. При фистулографии контраст распространялся до нижней трети бедра, а также вокруг вертлужного компонента (рис. 3). Было решено провести оперативное вмешательство в несколько этапов. Первого декабря 2005 г. были удалены протез и содержимое костно-мозгового канала: костный цемент, некротические и гнойные ткани, а также вертлужный компонент (мюллеровское кольцо с 5 винтами, костный цемент и некротические ткани; рис. 4). Значительные трудности возникли при удалении костного цемента в области дистального метаэпифиза бедра. Для этого пришлось провести трепанацию нижней трети бедра, а после удаления проводили дренирование этой зоны бедра двумя двухпросветными трубками, другие две трубки были расположены в проксимальном отделе, причем одна из них – в проксимальном отделе костно-мозгового канала, другая – в области удаленного вертлужного компонента. Длительность операции составила 1,5 ч, кровопотеря – 1 л. В послеоперационном периоде проводилось проточно-аспирационное промывание раны до 18 л жидкости в су-

тки. С целью восстановления длины конечности, а также облегчения в дальнейшем выполнения эндопротезирования 7.12.2005 г. выполнена операция фиксации таза левого бедра и голени в аппарате Илизарова по нашему методу. В течение 1 мес проводилось проточно-аспирационное дренирование раны, и постепенное низведение левой бедренной кости. Темп дистракции – 1,5 мм/сут (рис. 5). После необходимого удлинения конечности аппарат Илизарова был снят и проводилось проточно-аспирационное дренирование раны. Состояние больного к этому времени улучшилось. Лабораторные данные стали нормальными. Промывные воды очистились и стали прозрачными. В них прекратился рост флоры. Цитологические исследования промывных вод свидетельствовали о прекращении воспаления. 12.01.2006 г. после повторной хирургической обработки ран, удаления дренажных трубок и свободных измененных костных фрагментов картина ткани свидетельствовала о прекращении в ней воспалительных процессов. Выполнено ревизионное эндопротезирование левого тазобедренного сустава бесцементным эндопротезом: чашка Споторно 54 мм, ревизионная ножка Вагнера длиной 305 мм. Вертлужный компонент был установлен в более каудальном направлении под углом 45° и антеверсии – 12°. В соответствии с положением вертлужного компонента установлен бедренный компонент. Кровопотеря во время операции составила 1200 мл. Технически операция выполнялась более просто в связи с тем, что предварительная дистракция в аппарате создала более благоприятные условия для выполнения всех этапов оперативного вмешательства. Длительность операции составила 2 ч. Выполнен послойный шов. В ране оставлены 3 дренажа для проведения последующего проточно-аспирационного промывания. В течение всего времени проводилась массивная антибактериальная терапия, включающая от 1–3 видов антибактериальных препаратов, вводимых через подключичный катетер, который менялся несколько раз. Кроме того, проводилось введение

Рис. 4. Удаленный эндопротез с костным цементом



Рис. 5. Схема, общий вид и рентгенограмма больного в процессе низведения бедренной кости в аппарате Илизарова.



Рис. 6. Установленный эндолимфатический катетер для введения антибиотиков.



ние антибиотиков и спазмолитиков эндолимфатическим путем, через катетер, установленный в I

межпальцевом промежутке (рис. 6). Проводилась постоянная инфузионно-трансфузионная тера-

Рис. 7. Схема (а) и рентгенограммы (б) левого тазобедренного сустава после операции.

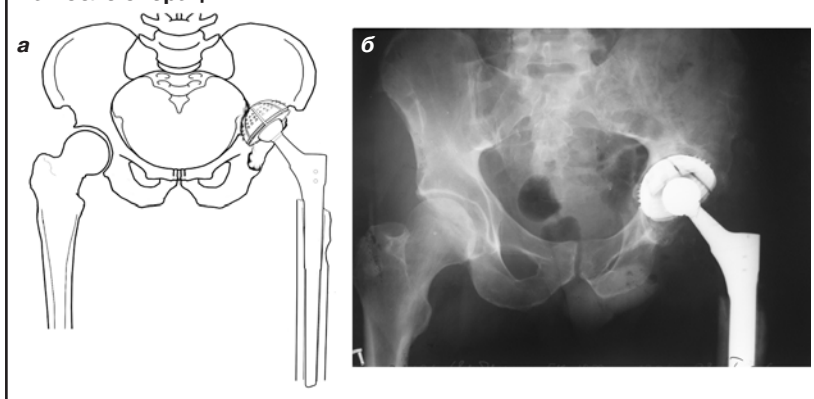
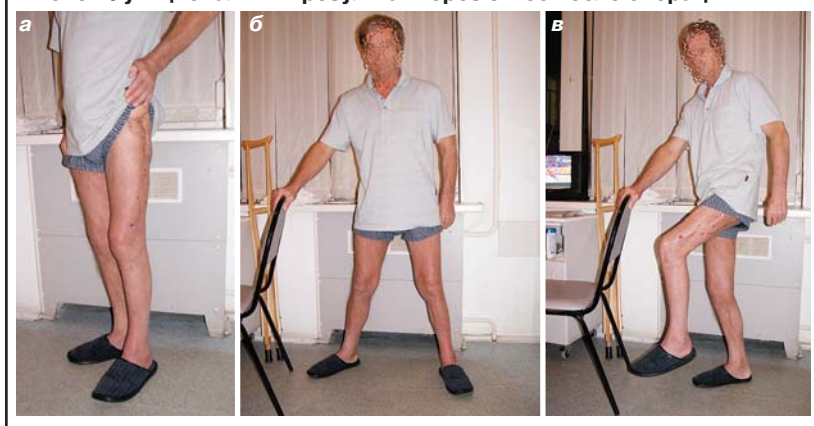


Рис. 8. Рентгенограмма после операции.



Рис. 9. Функциональный результат через 3 мес после операции.



пия в объеме не менее 1,5 л, включающая R-массу, плазму, альбумин, кристаллоиды и коллоидные растворы. Проведен курс лечения пентаглобином. Рана зажила первичным натяжением, дренажи удалены. В течение 3 мес больной передвигался на костылях. В дальнейшем ходит, слегка прихрамывая на левую ногу. Движение в левом тазобедрен-

ном суставе ограничено незначительно. Болей нет. Состояние больного удовлетворительное. Данных за обострение хронического остеомиелита не было. На контрольных рентгенограммах через 1 год положение элементов эндопротеза правильное, стабильное (рис. 7, 8). Отмечены признаки репарации вокруг ножки и вертлужного компонента.

Больной возвратился к труду. Оценка результатов лечения по шкале Харриса – 82 балла.

Особенность случая: больному в течение 11 лет было выполнено более 10 оперативных вмешательств, в том числе и несколько ревизионных эндопротезирований. Все эти годы больной постоянно лечился от рецидивирующей гнойной общей и местной инфекции, в том числе от развития и обострения хронического остеомиелита, что в конечном счете привело его к глубокой инвалидизации и, соответственно, изменению качества жизни. С помощью поэтапного хирургического лечения, включающего использование внеочагового остеосинтеза, длительного проточно-аспирационного дренирования, продолжающегося более 2 мес, длительного адекватного комбинированного антибактериального лечения, включающего и эндолимфатическое введение антибактериальных препаратов, соответствующего трансфузионно-инфузионного лечения, а также использования на конечном этапе бесцементного стабильного эндопротезирования (чашка Споторно, ревизионная ножка Вагнера) удалось с определенными техническими трудностями ликвидировать хронический остеомиелит, произвести удлинение конечности до нормальной величины, а также значительно улучшить функцию тазобедренного сустава и вернуть пациента к привычной трудовой деятельности (рис. 9).

Больной Ц. Диагноз: этапное повторное ревизионное эндопротезирование левого тазобедренного сустава от 2006 г. по поводу нестабильности эндопротеза левого тазобедренного сустава, развившейся в результате свищевой формы хронического остеомиелита костей таза и бедренной кости после многократных оперативных вмешательств, в том числе троскратного эндопротезирования левого тазобедренного сустава по причине посттравматического асептического некроза головки левой бедренной кости, межвертельной остеотомии бедренной кости по Мак-Муррею и несостоятельного остеосинтеза шейки левой бедренной кости по поводу ее перелома от 1995 г. Укорочение ле-

вой нижней конечности на 6 см. Рассматривая особенности выполнения ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава, следует отметить, что интраоперационная кровопотеря составила в среднем 1700 мл, антибактериальная терапия проводилась в течение 15 дней, в том числе в 12 случаях применялся эндолимфатический путь введения антибиотиков, средний койкодень составил 32 дня, период пользования костылями в среднем продолжался около 3 мес.

В послеоперационном периоде кровотечения отмечались в 5,97% случаев, гематомы области послеоперационной раны – в 7,46%. Из общих осложнений наиболее часто встречались тромбозы глубоких вен (16,41%), тромбоэмболии легочных артерий (2,98%), цистит и пиелонефрит (4,47%).

Период наблюдений составил от 1 до 17 лет. Результаты лечения

удалось проследить у 86 больных, оценка производилась по шкале Харриса. Хорошие результаты получены в 92%, удовлетворительные – в 8%. Нагноения послеоперационной раны не отмечено ни в одном случае.

Таким образом, современная организация помощи больным с развившимися инфекционными осложнениями после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава позволяет в большинстве случаев добиться благоприятных результатов. Однако подобные операции ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава являются сложными, длительными, трудоемкими, требуют значительных материальных затрат, психологической подготовки больных и хирургов, а также использования дорогостоящих имплантатов, антибактериальных и других фармакологических препаратов.

Литература

1. Заценин С.Т. Костная патология взрослых. Руководство для врачей. М: 2001.
2. Eingartner C, Volkmann R, Pütz M, Weller S. Cementless revision stem for biological osteosynthesis in periprosthetic femur fractures. *International Orthopaedics (SIOT)* 1997; 21: 25–9.
3. Herrera A, Canales V, Anderson J et al. Seven to 10 years followup of an anatomic hip prosthesis. An international study. *Clin Orthop* 2004; 423: 129–37.
4. Kligman M, Con V, Roffman M. Cortical and cancellous morselized allograft in revision total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 401: 139–48.
5. Ornstein E, Franzen H, Johnsson R et al. Hip revision using the Exeter stem, impacted morselized allograft bone and cement: a consecutive 5-year radiostereometric and radiographic study in 15 hips. *Acta Orthop Scand* 2004; 75: 533–43.
6. Volkmann R, Bretschneider C, Fritz S, Weise K. Marknagelung der periprosthetischen Femurfraktur mittels Verriegelungsprothese. *Europ J Trauma* 2002; 28 (Suppl. 1): 87–8.
7. Wagner H. Revisionsprothese für das Hüftgelenk. *Orthopäde* 1989; 18: 438–53.

— * —

Этапное лечение больной инфицированным панкреонекрозом, осложнившимся некротическим мезо- и параколитом и множественными толстокишечными свищами (клиническое наблюдение)

Е.Г.Григорьев, М.В.Садах, С.А.Гельфанд, В.И.Капорский, Т.Н.Бойко, Г.П.Спасов, Я.А.Дворянов

Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии в составе
Восточно-Сибирского научного центра Российской академии медицинских наук;

Иркутский государственный медицинский университет;

ГУЗ «Иркутская областная клиническая больница»

Инфицированный панкреонекроз и его гнойно-септические осложнения становятся актуальной проблемой абдоминальной хирургии. Появляются новые варианты течения этого заболевания. Например, обширное некротическое повреждение толстой кишки – мезо- и параколит. В нашей клинике подобные осложнения были у 68 больных. Все они поступили после предшествующих операций. Приводим одно из наблюдений.

Больная В., 37 лет, госпитализирована 10.11.2006 г. Переведена из лечебного учреждения г. Иркутска, где по поводу «острого живота» выполнена видеолaparоскопия, при которой диагностирован инфицированный панкреонекроз, осложненный панкреатогенным перитонитом. Дренирована брюшная полость. Начало заболевания (06.11.2006 г.) больная связывает с употреблением суррогатов алкоголя.

При поступлении состояние тяжелое (APACHE II – 15 баллов, Ranson – 6 баллов). Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) живота. Заключение: тотальный панкреонекроз, парапанкреальная флегмона, смешанный тип. 20.11.2006 г. под контролем МСКТ проведена пункция жидкостного образования в мезогастрии (корень mesocolon) с установкой корзинчато-

го дренажа и эвакуацией 250 мл инфицированного содержимого (*Staph. aureus* 10⁴ и *E. coli* 10³). 05.12.2006 г. (APACHE II – 17 баллов) контрольная МСКТ живота – прогрессирует поражение брюшинного пространства, корня брыжейки поперечной ободочной кишки. 06.12.2006 г. выполнены срединная лапаротомия, пара- и мезоколярная некрсеквестрэктомия, программированное тампонирование живота (диффузная кровоточивость); 07.12.2006 г. – программированная релапаротомия, удаление тампонов, этапная некрсеквестрэктомия, дренирование брюшинной полости и забрюшинного пространства.

Развился синдром «раздраженной толстой кишки». При выполнении фиброколоноскопии диагностирован псевдомембранозный колит, подтвержденный данными микробиологического исследования (*Cl. difficile*). Назначены эдидин, метрогил, преднизолон.

09.01.2007 г. выполнена динамическая МСКТ. Заключение: тотальный панкреонекроз, абсцесс ретрогастрального пространства слева, абсцесс корня mesocolon. Безопасного маршрута для транскутанной пункции и дренирования описанных образований под контролем МСКТ или УЗИ нет. 11.01.2007 г. выполнены релапаротомия, спленэктомия, этапная некрсеквестрэктомия, програм-

мированное тампонирование брюшной полости и забрюшинного пространства. Гистологическое заключение: панкреонекроз, гнойно-некротический парапанкреатит, параколярная флегмона, фибринозно-гнойный перитонит с продуктивным компонентом, миелоидная метаплазия селезенки. Бактериология содержимого абсцессов: метициллин-резистентный *Staph. aureus* (MRSA) в концентрации 10⁵. В раннем послеоперационном периоде выполнены релапаротомия по поводу внутрибрюшного кровотечения, гемостаз, программированное тампонирование брюшной полости и забрюшинного пространства. После стабилизации гемодинамических показателей и общего состояния пациентки 13.01.2007 г. выполнены программированная релапаротомия, удаление тампонов, этапная некрсеквестрэктомия.

В послеоперационном периоде на 10-е сутки уклонение по дренажам из брюшной полости толстокишечного отделяемого. Релапаротомия. Выполнена субтотальная резекция толстой кишки по поводу гнойно-некротического мезоколита, осложненного множественными толстокишечными свищами (некротические дефекты локализованы в восходящем и нисходящем сегментах толстой кишки), илеостомия по Бруку, санация и дренирование живота с

установкой ирригационно-аспирационных систем. Гистологическое заключение: фрагмент толстой кишки с некрозом всех слоев стенки, со стороны серозной оболочки картина фибринозного перитонита, обилие стеатонекрозов и «гнойное расплавление» mesocolon.

18.04.2007 г. с соответствующими рекомендациями больная выписана на медицинскую паузу для лечения и наблюдения у хирурга по месту жительства.

Через 11 мес (05.03.2008 г.) в плановом порядке выполнены герниолапаротомия (гигантская срединная вентральная грыжа), энтеролиз, восстановление кишечной непрерывности с наложением илеодесцендоанастомоза «конец в конец» однорядным непрерывным швом. Ранний послеоперационный период без осложнений. Выписана из отделения для наблюдения по месту жительства.

01.04.2008 г. пациентка госпитализирована в клинику по экстренным показаниям с массивным кишечным кровотечением через 18 ч от его начала. Компенсированный геморрагический

шок, острая анемия (резкая бледность кожного покрова и слизистых оболочек, артериальное давление 60/30 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 110–120 уд/мин, общий анализ крови: эритроциты – $2,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 68 г/л, гематокрит – 21%). Консервативная гемостатическая терапия неэффективна, в связи с чем через 4 ч после поступления выполнены лапаротомия, энтеролиз, ревизия. Операция выполнялась при трансректальной эндовидеоассистенции, в оставшихся сегментах толстой кишки (прямая и сигмовидная) источник кровотечения не обнаружен. На всем протяжении тонкой кишки определялись просовидные белесоватые образования, выступающие над уровнем слизистой оболочки. Аналогичные объекты обнаружены и со стороны серозной оболочки тонкой кишки. Над одним из них (возможный источник геморрагии) сделана энтеротомия с его иссечением. Морфологически верифицирована жировая ткань с разрастанием фиброзной ткани с микрокистозной полостью с тонкой соединительно-тканной

стенкой и включением гранулем типа инородных тел.

Заключение: интестинальный эндометриоз. Реактивные изменения брюшины. Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилось лечение эндометриоза (Жанин).

25.04.2008 г. больная выписана для дальнейшего лечения и наблюдения у хирурга и гинеколога по месту жительства. Осмотрена в клинике через 3 мес. Общее состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет.

В представленном наблюдении речь идет о тяжелом осложнении острого панкреатита, сопровождающемся высокой летальностью (в нашей клинике – 50%). Можно и нужно обсуждать избранную тактику (частые релапаротомии, «программированное тампонирующее», обширное иссечение толстой кишки и т.д.). Ясно одно: необходимо искать пути хирургической профилактики экспансии уклонившихся ферментов в забрюшинную клетчатку, предупреждения ее инфицирования, некроза и нагноения.

Трехпросветный пищеводный зонд-обтуратор Сенгстакена–Блэкмора

П.В.Подачин, Н.В.Куницын, С.В.Чубченко, И.Н.Сорокваша
Клиника факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого РГМУ, Москва

Введение

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка является самым частым и опасным для жизни больного осложнением портальной гипертензии и развивается у 80% пациентов. Для 22–84% больных первый эпизод кровотечения является смертельным, у 50–70% пациентов в течение нескольких дней возникает рецидив, двухлетняя выживаемость после первого кровотечения не превышает 40%. Временная или окончательная остановка кровотечения из флэбэкстазии пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией явля-

ется одной из основных задач консервативного лечения. В настоящее время у пациентов с острым кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода общепринятым лечебным мероприятием является установка зонда-обтуратора, являющегося по сути первоочередным методом лечения данной категории больных. Использование зонда-обтуратора в составе комплексной терапии позволяет в сроки от 6 ч до 4 сут у 50–90% больных добиться временного гемостаза, хотя рецидивы кровотечения в дальнейшем развиваются у 20–40% больных [1–6].

История вопроса

Впервые зонд-баллон был применен в 1893 г. Urcelay, а затем в 1930 г. его видоизменил Westphal. Позже, в 1950 г., Sengstaken и Blakemore предложили, а затем впервые в клинической практике применили пищеводный зонд с двумя баллонами и тремя просветами. Из всех мероприятий, применяемых для временной остановки кровотечения, наиболее эффективным является использование пищеводного зонда с пневмобаллонами, с помощью которого удается сдавливать кровоточащие варикозные вены в области кардии и в нижнем отделе пищевода.

**Рис. 1. Зонд-обтуратор
Сенгстакена–Блэкмора**



Один просвет предназначен для аспирации желудочного содержимого, а два других – для раздувания желудочного и пищевого баллонов [7].

Показания

Показанием для применения пищевого зонда-обтуратора Сенгстакена–Блэкмора является кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка, особенно в экстренной ситуации, при неэффективности или невозможности применения других методов остановки кровотечения.

Методика применения зонда

Дистальный конец зонда и резиновые баллоны смазывают вазелиновым маслом и зонд проводят до носоглотки. В случае повышенного носоглоточного рефлекса и неустойчивой психики больного непосредственно перед проведением зонда производят анестезию слизистой оболочки носоглотки. После этого больной набирает в рот немного воды (на один глоток) и одновременно с проглатыванием быстрыми движениями зонд проталкивают. Обычно после приема одного или двух глотков воды удается без труда провести зонд в полость желудка.

Через трубку, вмонтированную в стенке зонда, в желудочный баллон нагнетают 50–70 см³ воздуха. Затем зонд подтягивают до ощущения упора в области кардии желудка и фиксируют его к верхней губе лейкопластырем. Следует иметь в виду, что пищевод у некоторых больных бывает дилати-

рован, а пищеводно-желудочный переход расширен, при подтягивании зонда препятствие в пищеводе-кардиальном переходе можно не ощутить. При этом зонд с раздутым желудочным баллоном легко можно протянуть и сместить в просвет пищевода. Это может создать препятствие оттоку крови по эзофагеальным венам и при нарушении целостности их стенок усилить кровотечение. Для того чтобы предупредить подобное осложнение, следует ориентироваться по метке на зонде.

У детей, а также у лиц с длинной шеей и туловищем следует измерить расстояние между мечевидным отростком и мочкой уха. Для этого больного кладут на спину с запрокинутой назад и в сторону головой. Желудочный баллон зонда укладывают на область мечевидного отростка, а проксимальный конец его протягивают до мочки уха и на зонд наносят метку, которая и является опознавательным ориентиром местонахождения желудочного баллона в момент фиксации зонда к верхней губе.

После раздувания желудочного баллона и фиксации зонда приступают к раздуванию пищевого баллона. Нагнетание воздуха в баллон следует всегда начинать с 30–40 см³ и через каждые 3–5 мин добавлять по 10–15 см³. Таким образом, общий объем нагнетаемого воздуха в пищевой баллон доводят до 80–150 см³ в зависимости от состояния пищевода, его дилатации и переносимости компрессии баллона на средостение.

Нагнетая в пищевой баллон воздух небольшими порциями с промежутком 3–5 мин, создают условия для постепенного приспособления средостения к смещению его раздутым баллоном. После установления пищевода зонда с раздутыми баллонами шприцем Жане аспирируют желудочное содержимое, а затем промывают полость желудка чистой водой.

Если из зонда поступает свежая кровь, то, очевидно, источником кровотечения являются вены кардиального отдела желудка. Следует немедленно выпустить воздух из баллонов и удалить зонд. Если из зонда кровь не поступает и гемодинамические показатели остаются стабильными, значит, кро-

воточающие вены сдавлены и кровотечение остановлено. В этом случае зонд извлекают через 24–72 ч в зависимости от переносимости его больным, формы портальной гипертензии, массивности и продолжительности кровотечения.

За время пребывания зонда в пищеводе периодически, через каждые 5–6 ч, воздух из пищевого баллона выпускают и проводят строгий контроль за характером желудочного содержимого. Если признаков рецидива кровотечения нет, то с повторным нагнетанием воздуха в пищевой баллон можно не спешить. Это касается особенно больных с внепеченочной формой портальной гипертензии с не угрожающим жизни кровотечением. У больных циррозом печени, у которых в ходе исследования выявлены низкие показатели свертывающей системы крови, несмотря на отсутствие признаков продолжающегося кровотечения, целесообразнее держать зонд с раздутыми баллонами до 2 сут и более. Кормят больного только через зонд небольшими порциями 3–5 раз в сутки по 150–200 мл жидкой пищи, богатой витаминами, углеводами, белками. За время нахождения зонда в пищеводе назначают наркотические препараты вместе с антигистаминными средствами. Перед удалением зонда баллоны опорожняют шприцем. Со спущенными баллонами зонд продолжает оставаться в пищеводе еще 1–2 ч для контроля за кровотечением, а затем больному дают сделать полный глоток вазелинового масла, после чего зонд извлекают [7].

Осложнения при применении зонда

При применении зонда могут возникнуть следующие осложнения:

- гиперсаливация;
- затруднение дыхания;
- тошнота, позывы на рвоту;
- боль в горле;
- боли за грудиной;
- затруднение при откашливании мокроты;
- аспирационная пневмония;
- пролежни;
- перфорация.

Не все больные одинаково переносят пребывание зонда в носоглотке и пищеводе. У одних боль-

ных зонд вызывает постоянное раздражение в носоглотке, гиперсаливацию, затруднение дыхания, тошноту и позывы на рвоту. Такие больные обычно не удерживают зонд и вскоре, несмотря на тяжесть состояния и угрозу рецидива кровотечения, самовольно извлекают его. Другие жалуются на боль в горле, которая появляется на 2-е сутки, на распирающие боли за грудиной, появляющиеся после нагнетания воздуха в пищеводный баллон, на затруднения при откашливании мокроты и др. У этой группы больных наблюдается

аспирационная пневмония. Многие больные довольно быстро адаптируются и под воздействием наркотических и антигистаминных препаратов удовлетворительно переносят зонд. Однако указанные жалобы не всегда связаны с индивидуальной непереносимостью зонда. Иногда они обусловлены трофическими изменениями слизистой оболочки пищевода, вызванными пребыванием зонда, что может привести в дальнейшем к возникновению пролежней. Последние образуются преимущественно на тех местах, где пищевод прилежит к более плотным тканям (гортань, трахея), но могут распространяться по всей слизистой оболочке пищевода и желудка в зоне соприкосновения с баллоном и проникать в другие органы, например гортань.

Наблюдения показывают, как велика опасность длительного применения зонда, особенно у ослабленных и тяжелобольных.

Механизм возникновения пневмонии связан с длительным пребыванием инородного тела в глотке и пищеводе, что затрудняет откашливание мокроты. В свою очередь кашлевой толчок смещает зонд в глотке, что вызывает неприятные ощущения и стремление подавить кашлевой рефлекс. Повышенная саливация у больных с накоплением большого количества слизи в проксимальном отрезке пищевода (над раздутым пищеводным баллоном) создает благоприятные условия для аспирации, особенно у тяжелобольных, находящихся в коматозном состоянии. Это предположение о механизме пневмонии при применении назогастрального зонда было подтверждено исследованиями К.Н.Цацапиди

Рис. 2. Зонд-обтуратор Сенгстакена–Блэкмора. Правильное расположение.

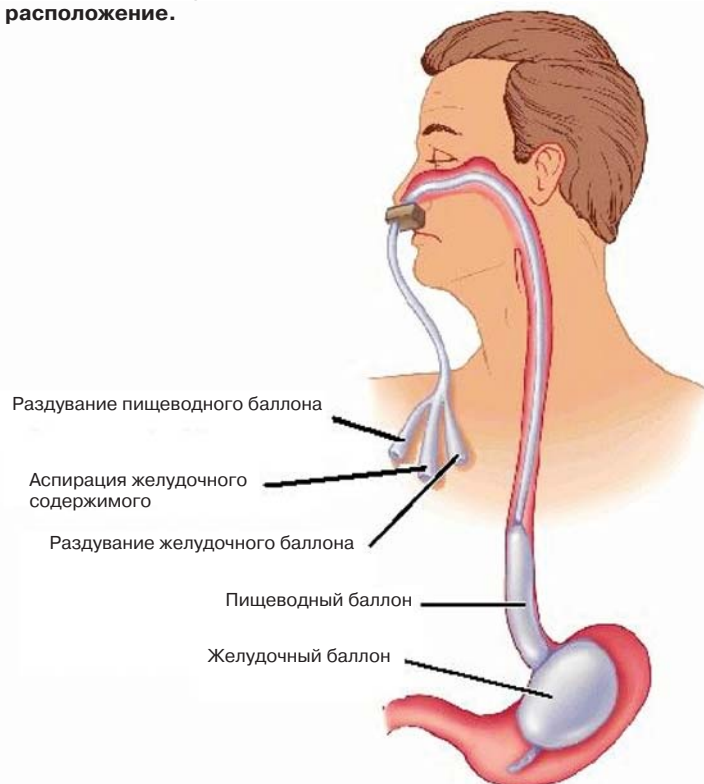
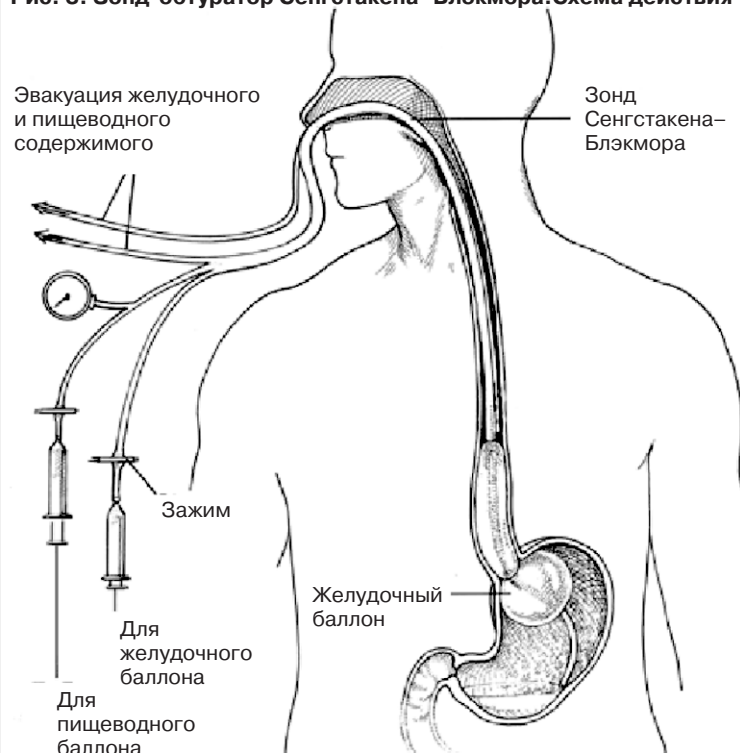


Рис. 3. Зонд-обтуратор Сенгстакена–Блэкмора. Схема действия



и А.В.Богданова, которые изучали влияние зонда на функциональное состояние дыхательной системы. Авторы проводили спирографию при наличии зонда в пищеводе и тотчас после его удаления. Исследования показали, что

после удаления зонда глубина дыхания, минутная легочная вентиляция, жизненная емкость легких и ее компоненты увеличиваются в среднем на 22% и резко возрастает резервный объем выдоха. Таким образом, установлено, что

при наличии постоянного резинового зонда в пищеводе отмечаются выраженные нарушения функции внешнего дыхания, заключающиеся в понижении вентиляции легких, нарушении дренажной функции трахеобронхиального дерева.

Альтернативные методы гемостаза

1. Эндоскопические:

- эндоскопическая инъекционная склеротерапия;
- эндоскопическое лигирование.

2. Эндоваскулярные.

3. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS).

Заключение

Улучшение результатов лечения острых кровотечений из варикозно-расширенных вен пищево-

да может быть связано как с дальнейшим совершенствованием методик эндоскопического и эндоваскулярного гемостаза и их рационального сочетания, так и с определением адекватной лечебной программы в целом, включающей широкий арсенал способов консервативного лечения и оперативных вмешательств, в первую очередь возможность осуществление ортотопической трансплантации печени.

Литература

1. Оноприев В.И., Дурлеистер В.М., Усова О.А., Ключников О.Ю. Хирургическое лечение кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка 2005; 1.
2. Бюрроуз Э. Портальная гипертензия. Рос. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 2001; 4.
3. Ерамишанцев А.К. Хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии в России. Рос. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 2001; 4.
4. Ерамишанцев А.К., Шерцингер А.Г., Ле-

безев В.М. и др. Результаты лечения больных с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Рос. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 1995; 2.

5. Ерамишанцев А.К., Шерцингер А.Г. Тактика консервативного лечения острых пищеводно-желудочных кровотечений у больных портальной гипертензией. Анналы РНЦХ РАМН, 1991.

6. Кузин Н.М., Артюхина Е.Г. Лечение кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при внутрипеченочной портальной гипертензии. Хирургия. 1998; 2.

7. Лыткин М.И., Диденко В.М. Хирургическое лечение при синдроме портальной гипертензии, осложненном кровотечением. Вестник хирургии. 1989; 3.

8. Пацiora М.Д. Хирургия портальной гипертензии. М.: Медицина, 1974.

9. Щеголев А.А., Аль-Сабунчи О.А., Гвоздик В.В., Матушкова О.С. Современные подходы к лечению больных с синдромом портальной гипертензии, осложненным кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода Основные методики консервативного, эндоскопического и эндоваскулярного гемостаза. Вопросы тактики. Consilium Medicum. 2004; 6 (2).

— * —

1

Доказательная медицина в клинической практике

Б.Р.Гельфанд
Кафедра анестезиологии и
реаниматологии ФУВ РГМУ, Москва

2

Особенности современной медицины

- Индустриализация медицины обуславливает поиск удешевления лечения
- Здоровье рассматривается как товар
- Утеря психологического контакта между больными и медицинским персоналом
- Медицина нередко пытается заместить недоработки социологии
- Потребность в сиюминутном эффекте

3

Доказательная медицина

(медицина, основанная на доказательствах) – добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного

D.Sackett и соавт., 1996

4

Доказательная медицина

История

- © Древняя китайская медицина (метод "Kaozend" – практические доказательные исследования для подтверждения учения Конфуция)
- © Амбруаз Парэ (1536 г.) – первое рандомизированное исследование
- © Французский врач P.Loïs (конец XVIII века) – «медицина – не догма»; роль систематического обследования больного; отказ от венесекции для лечения холеры
- © Работы Н.И.Пирогова

5

"Вступая на врачебное поприще, мы легко верим в то, о чем слушали, читали или сами видели.

На середине поприща ... мы начинаем верить только тому, что сами видели или испытали.

Под конец сомнения распространяются на то, в чем прежде были убеждены собственным опытом..."

Н.И.Пирогов, 1853

6

Доказательная медицина (EBM)

- 1972 г. – A.Cochrane Effectiveness and efficiency. Random reflections an health services. London, 1972
- 1992 г. – Современная концепция EBM – Gordon Guyatt и соавт. (Mc Master University, Канада) – первая работа
- 1998 г. – 1000 публикаций по EBM
- 2000 г. – 6 специальных журналов, более 175 000 публикаций

7

Доказательная медицина –

это реальная система действий, интеграция
собственного опыта с опытом, отраженным
в достоверных клинических обзорах

А.П.Зильбер, 2001

8

Доказательная медицина Уровень доказательств

- ⊙ Данные систематизированного обзора нескольких рандомизированных контролируемых исследований с низким риском ошибки
- ⊙ Результаты как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования с достаточным числом наблюдений
- ⊙ Результаты нерандомизированных исследований (когорты, с одновременным контролем, сопоставленные пары случай – контроль)
- ⊙ Результаты нерандомизированного исследования с ретроспективным контролем (из более чем одного учреждения)
- ⊙ Серия случаев, мнение экспертов и специалистов

*Crit Care Med 1997; 25: 910–25
Int Care Med 1999; 25: 146–56*

9

Доказательная медицина (EBM)

- ⊙ Способствует освоению методов клинической информатики
- ⊙ Основывается на рандомизированных испытаниях, которые дают ответы не на все клинически важные вопросы
- ⊙ Помогает критически оценивать результаты исследований и специальную медицинскую литературу

*D. Cook Evidence-based medicine: A potential tool
for change. New Horizons 1998; 6 (1): 20–5*

10 Критерии эффективности медицинских вмешательств

Основные:

- ◎ относительное снижение частоты неблагоприятных исходов (снижение относительного риска – COR)
- ◎ абсолютное снижение частоты неблагоприятных исходов (CAR)
- ◎ число больных, которых нужно лечить в течение определенного времени, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (NNT – number needed to treat)

Суррогатные:

- ◎ клинико-лабораторные показатели, замещающие клинически значимый результат лечения (суррогат – снижение холестерина, клинически значимый – снижение летальности и частоты инфаркта; суррогат – повышение бактерицидности крови, клинически значимый – снижение частоты инфекционных осложнений и летальности)

11

EBM: терминология

- ◎ **Альфа-ошибка (α -error)**, или ошибка первого рода (Type I error) – вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы. В клинических исследованиях – вероятность того, что одно лечение будет считаться эффективнее другого, когда в действительности это различие отсутствует
- ◎ **Бета-ошибка (β -error)**, или ошибка II рода (Type II error) – вероятность ошибочного принятия нулевой гипотезы. В клинических испытаниях – вероятность того, что оба метода лечения будут считаться равно эффективными, когда в действительности одно лечение лучше, чем другое

12

EBM: терминология

Вмешивающийся фактор, или конфаундер, конфаундинг-фактор, неучтенный фактор (confounding factor) – фактор, связанный с известным исследуемым фактором и некоторым образом влияющий на результат (исход)

13

EBM: терминология

- ◎ Случайная выборка (random sample) – такая выборка, вероятность попадания в которую для каждого индивидуума в популяции одинакова
- ◎ Контрольная группа (control group), или группа сравнения, – группа испытуемых, получающих обычное лечение, или не получающих лечения, или получающих плацебо. Результаты измерений в контрольной группе сравниваются с показателями в экспериментальной группе для оценки эффекта исследуемого метода лечения

14

EBM: терминология

- ◎ Дискретные данные – количественные данные, которые выражаются целыми числами
- ◎ Дихотомические данные – признаки, которые могут иметь только два значения (присутствует, отсутствует, да–нет, жив–умер)

15

EBM: терминология

- ◎ Доверительный интервал – статистический показатель, позволяющий оценить, в каких пределах может находиться истинное значение параметра в популяции; диапазон колебаний истинных значений
- ◎ Достоверность – характеристика, показывающая, в какой мере результат измерения соответствует истинной величине

16

EBM: терминология

- ◎ Исследование серий случаев (case series) – описательное исследование, представляющее собой количественный анализ группы больных
- ◎ Исследование случай–контроль (case control study) – ретроспективное исследование, проводится сравнение двух групп, в одну из которых отобраны пациенты с определенной патологией, а в другую – лица без нее, затем оценивается частота воздействия возможного фактора риска в обеих группах

17

EBM: терминология

- ◎ Клиническая эпидемиология – наука, разрабатывающая методы клинических исследований, которые позволяют делать справедливые заключения, контролируя влияние систематических и случайных ошибок
- ◎ Клинические испытания – специальный вид когортных исследований для оценки результатов разных вмешательств, условия проведения которых (отбор групп вмешательства, характер вмешательства, организация наблюдения и оценка исходов) направлены на устранение влияния систематических ошибок на получаемые результаты

18

EBM: терминология

- ◎ Когорта – группа лиц, изначально объединенных каким-либо признаком (например, здоровые лица или больные на определенной стадии заболевания) и наблюдаемых в течение определенного периода, чтобы проследить, что с ними произойдет в дальнейшем
- ◎ Когортное исследование – исследование, в котором определенная когорта пациентов прослеживается в течение некоторого периода времени

19

EBM: терминология

- ◎ Проспективное исследование (prospective study) – группа сформирована в настоящем и будет прослежена в будущем
- ◎ Исследования заболеваемости (incidence study) – основным способом оценки является регистрация новых случаев заболевания в течение определенного периода

20

EBM: терминология

- ◎ Метаанализ (metaanalysis) – методология объединения разнородных и выполненных разными авторами исследований, относящихся к одной теме, для повышения достоверности оценок одноименных результатов
- ◎ Такой подход обеспечивает большую статистическую мощность, чем в каждом отдельном испытании, за счет увеличения размера выборки

21

Различия между метаанализом и систематическим обзором

Метаанализ – математический анализ первичных исследований, в которых совпадающими методами проверяется одинаковая гипотеза

Систематический обзор – обзор исследований, в которых используются четкий дизайн, воспроизводимые методы и приведены достоверные результаты

22

EBM: терминология

- ◎ Кумулятивный метаанализ – метод расчета обобщений точечной оценки изучаемого эффекта, при котором исследования добавляются по одному в определенном порядке
- ◎ Метарегрессионный анализ – регрессионный анализ, в котором в качестве единицы наблюдения рассматриваются отдельные исследования

23

EBM: терминология

Многофакторный анализ – совокупность статистических методов, которые одновременно рассматривают влияние многих переменных на какой-либо один фактор. Если после устранения влияния этих переменных действие фактора сохраняется, его воздействие считается независимым. Кроме того, эти методы применяются для выделения из большого числа признаков малого множества, которое вносит независимый и существенный вклад в конечный результат (исход), что используется для ранжирования переменных по силе их воздействия на исход и для других целей

24

EBM: терминология

- ◎ Относительный риск (relative risk), или отношение рисков (risk ratio) – отношение заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска. Показывает силу связи между воздействием и заболеванием
- ◎ Отношение шансов (odds ratio) определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой или как отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет

25

EBM: терминология

- ⊙ Проверка гипотез – метод статистического доказательства гипотезы о равенстве средних величин
- ⊙ H_0 – нулевая гипотеза – различий между двумя выборками, оцененными по их средним значениям, нет
- ⊙ H_1 – противоположная гипотеза – различия есть
- ⊙ α -Ошибка – вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы
- ⊙ Величина p – уровень статистической значимости обнаруженных различий
- ⊙ β -Ошибка – вероятность ошибочного принятия нулевой гипотезы

26

EBM: терминология

Прогностическая ценность (апостериорная или посттестовая вероятность) – вероятность наличия заболевания при известном результате диагностического теста

27

EBM: терминология

Рандомизация – процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы. Таким образом, снижается вероятность систематической ошибки в клинических исследованиях вследствие различий групп по каким-либо признакам

28

EBM: терминология

- ⊗ Характеристическая кривая (receiver operating characteristic – ROC – curve) – график, характеризующий диагностическую точность теста
- ⊗ Ось ординат – чувствительность (доля истинно положительных результатов)
- ⊗ Ось абсцисс – 1 минус специфичность (доля ложноположительных результатов)
- ⊗ Чем дальше кривая отстоит от диагонали, тем выше точность теста

29

EBM: терминология

- ⊗ Чувствительность диагностического теста – вероятность положительного результата теста при наличии заболевания
- ⊗ Шансы (odds) – отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет:
 - P – вероятность события;
 - $P/(1-P)$ – шансы события

30

Примеры необоснованной фармакотерапии в хирургической практике

- ⊗ Применение кокарбоксилазы, рибоксина для лечения сердечной недостаточности
- ⊗ Применение "иммунокорректоров" без контроля иммунного статуса
- ⊗ Использование для профилактики и лечения инфекционных осложнений панкреонекроза антибиотиков, не проникающих в ткань поджелудочной железы
- ⊗ Применение больших доз кортикостероидов для лечения сепсиса и шока (доказательство I–II уровня)
- ⊗ Несвоевременное введение антибиотиков для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений (доказательство II уровня)
- ⊗ Использование неэффективных режимов и способов введения антибиотиков для лечения гнойно-септических процессов

31 Результаты исследований у пациентов с сепсисом за 1995–2004 гг., продемонстрировавшие повышение выживаемости

Популяция больных	Препарат, метод терапии, стратегия	Результат	Авторы
Пациенты с тяжелым сепсисом и септическим шоком	Внутривенные иммуноглобулины (IgG+IgM) 3–5 мл/кг/сут 3 дня	Снижение риска смерти на 52%	Alejandria
Пациенты с септическим шоком в сочетании с относительной надпочечниковой недостаточностью	Гидрокортизон 300 мг/сут внутривенно в течение 7 дней в сочетании с флюдрокортизоном (50 мкг/сут per os)	Снижение риска смерти на 33%	D.Annane и соавт.
Тяжелый сепсис и септический шок	Целевые параметры в первые 6 ч терапии: центральное венозное давление – 8–12 мм рт. ст.; систолическое артериальное давление не менее 65 мм рт. ст.; диурез – более 0,5 мл кг/ч; ScvO ₂	Повышение выживаемости на 16% (30,5% vs. 46,5%)	Rivers и соавт.

32 Результаты исследований у пациентов с сепсисом за 1995–2004 гг., продемонстрировавшие повышение выживаемости

Популяция больных	Препарат, метод терапии, стратегия	Результат	Авторы
Тяжелый сепсис и септический шок	Рекомбинантный активированный протеин С (24 мкг/кг/ч) в течение 4 сут	Снижение риска смерти на 6,1%; относительно-го риска – 19,4%	G.R.Bernard и соавт.
Сепсис с бактериемией	Поддержание уровня глюкозы в плазме крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л с помощью инфузии инсулина	Повышение выживаемости на 17%	Van den Berghe и соавт.
Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок	Гепарин стандартный или низкомолекулярный в профилактических дозах (профилактика тромбоза глубоких вен)	Снижение летальности на 11%	Davidson

33

"Рекомендации – это систематически разработанные положения, созданные для того, чтобы помочь врачу и пациенту в принятии решений относительно врачебной тактики в определенных клинических ситуациях"

Определение Института медицины США

34

Доказательная медицина: практические руководства (guidelines)

В большинстве случаев (93%) использование guidelines приводит к значительному улучшению лечебного процесса и повышению эффективности медицинских вмешательств

S.H. Woolf, 1998

35

Доказательная медицина: практические руководства

Положительное значение

- ◎ Помогают оптимизировать лечение, исключить неэффективные и опасные методы
- ◎ Позволяют повсеместно проводить унифицированное лечение
- ◎ Помогают выделить основные направления
- ◎ Способствуют экономической эффективности медицинских вмешательств

Недостатки

- ◎ Игнорирование гетерогенности больных и сложности медицинских решений
- ◎ Могут создавать медико-юридические проблемы (в случае отклонения от стандарта)
- ◎ В некоторых случаях могут увеличивать затраты на медицинские вмешательства
- ◎ Нуждаются в регулярном обновлении

36

Доказательная медицина (EBM) в интенсивной терапии

- ◎ Клинические решения зависят от хорошо подготовленного врача и основываются на врачебном опыте, оценке и анализе опубликованных доказательств
- ◎ EBM не заменяет клинического опыта и квалификации врача

37

Доказательная медицина

Для доказательства снижения летальности под влиянием лечения на 50% (с 20 до 10%) необходимы данные рандомизированных испытаний у 450 больных (225 – контроль и 225 – группа лечения)

F.Fielder u coaem. Octreotide treatment in patients with necrotizing pancreatitis. Int Care Med 1996; 22: 909–15

38 Объективные трудности при внедрении принципов доказательной медицины (ЕВМ)

- ◎ Рандомизированные клинические испытания (РКИ) для оценки эффективности – трудоемкий и медленный процесс (дорогостоящий)
- ◎ Прямые критерии оценить труднее, чем косвенные (суррогатные)
- ◎ Полипрагмазия затрудняет проведение РКИ
- ◎ Нередко возникает конфликт с существующими традициями и собственным опытом
- ◎ Трудности доступа к базе данных ЕВМ
- ◎ Сложности при внедрении эффективного метода

39

«... Наиболее трудной задачей врачебного искусства является правильное применение наставлений...

Мы должны в поте лица своего шаг за шагом изучать и испытывать, прежде чем нам удастся прийти к успешному результату при практическом применении основных правил искусства...»

Н.И.Пирогов, 1839



Фарид Сулейманович Галеев

Фарид Сулейманович Галеев родился 16 декабря 1945 г.

В 1972 г. он окончил Башкирский государственный медицинский институт. Свой трудовой путь Ф.С. Галеев начал в качестве врача-терапевта. С 1975 г. его профессиональная судьба тесно связана со специальностью анестезиология-реаниматология. Пройдя специализацию, Ф.С. Галеев поступил на работу в Республиканскую клиническую больницу в отделение анестезиологии-реанимации, где проработал в течение 11 лет. Склонность к исследовательской деятельности, постоянное стремление к совершенствованию в своей профессии явились для него побудительным мотивом для перехода на научно-преподавательскую работу. В 1986 г. Ф.С. Галеев был принят на курс анестезиологии-реаниматологии при кафедре хирургических болезней на должность ассистента. Здесь он начал заниматься разработкой проблем, связанных с анестезией в различных областях хирургии. В 1989 г. Ф.С. Галеев защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Влияние общих анестетиков на перекисное окисление липидов у больных желчно-каменной болезнью, осложненной механической желтухой».

В 1995 г. Ф.С. Галеев успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «Оценка тяжести состояния, прогноз и выбор анестезии у пострадавших с комбинированной травмой» и стал первым доктором наук по специальности анестезиология-реаниматология в Республике Башкортостан. После организации на базе курса самостоятельной кафедры анестезиологии и реаниматологии в Башкирском государственном медицинском университете в 1995 г. он был избран первым ее заведующим. Фарид Сулейманович много внимания уделял созданию системы подготовки и усовершенствования кадров для службы анестезиологии-реанимации. По его инициативе в 2000 г. на базе кафедры анестезиологии и реанимации был организован курс последипломного образования.

Научные интересы Ф.С. Галеева и возглавляемой им кафедры включают анестезию и реанимацию в различных разделах хирургии, проблемы нутритивной поддержки в интенсивной терапии. Под руководством Фариды Сулеймановича защищено 25 кандидатских диссертаций. Ф.С. Галеев – врач высшей категории, выполнял большую практическую работу. Участвовал в лечении больных, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии, постоянно консультировал тяжелых больных во всех лечебных учреждениях республики. Длительное время Ф.С. Галеев был главным внештатным анестезиологом-реаниматологом МЗ Республики Башкортостан.

Ф.С. Галеев вел большую общественную работу. Он являлся членом президиума Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ, членом редколлегии журнала «Вестник интенсивной терапии».

Память о нем навсегда останется в сердцах его коллег и учеников.

