

# **инфекции в хирургии**



**РАСХИ**

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



объединённая  
редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

**Медицинский директор:**

Б.А. Филимонов

**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

**Научные редакторы:**

А.В. Шухова (старший научный редактор),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

**Арт-директор:**

Э.А. Шадзевский



Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

**Директор:**

Т.Л. Скоробогат

**Директор по рекламе:**

Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:**

В.С. Егорова, Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина

**Работа с подписчиками:**

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

# инфекции в хирургии

Том 10

№2, 2012

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главные редакторы:**

Б.Р. Гельфанд

И.А. Ерюхин

**Заместители главных редакторов:**

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

М.С. Алексеев

С.Ф. Багненко

А.В. Бутров

Е.А. Войновский

С.Ю. Голубев (ответственный секретарь)

Е.Г. Григорьев

М.Д. Дибиров

Е.А. Евдокимов

А.А. Еременко

И.И. Затевахин

Р.С. Козлов

А.Л. Левит

О.Д. Мишнев

В.А. Руднов

А.В. Сажин

А.И. Салтанов

Д.Н. Проценко (ответственный секретарь)

М.И. Филимонов

Л.Е. Цыпин

А.Е. Шестопалов

А.М. Шулутко

Б.К. Шуркалин

С.В. Яковлев

М.Б. Ярустовский

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. Амирасланов (Москва)

В.Г. Абашин (Санкт-Петербург)

К.А. 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)

Н.А. Зубарева (Пермь)

Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)

Н.Н. Климко (Санкт-Петербург)

О.Б. Лоран (Москва)

Ю.С. Полушин (Санкт-Петербург)

В.П. Сажин (Рязань)

С.В. Свиридов (Москва)

Я.Н. Шойхет (Барнаул)

А.И. Ярошецкий (Москва)

## ЮБИЛЕЙ

Академик РАМН Борис Романович Гельфанд 5

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Патофизиологические аспекты проблемы острой кишечной ишемии**

ДАБасараб, ВВБагдасаров, ЕАБагдасарова, ААЗеленский, АААтаян 6

**Современные перспективы в решении проблемы лечения инвазивных инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой**

ВББелобородов 14

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Причины летальности при панкреонекрозе и пути ее снижения**

МДДибиров, ГСРыбаков, АААшимова, ААЮанов, ЮИРамазанова, ТААтаев, ВМТалханов, АМАлиев, ААМагомедов 21

**Печеночная недостаточность при панкреатогенном сепсисе и методы ее коррекции**

ТПГвоздик, ВСКононов, МАНартайлаков, ВНТкаченко 26

**Раннее начало высокообъемной вено-венозной гемодиализации при абдоминальном сепсисе**

ЛССаенко, ИНТюрин 31

**Сравнительный анализ диагностической ценности интегральных шкал тяжести в прогнозе неблагоприятного исхода при панкреонекрозе**

ННСафронова, ВАРуднов 34

**Прогнозирование развития сепсиса у детей различных возрастных групп с синдромом системного воспалительного ответа**

ИБЗаболотских, СВСиньков, НМБгане, АВТрембач 38

**Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в абдоминальной хирургии, акушерстве и гинекологии: что и как можно улучшить?**

АВГолуб, СВСехин 42

## РЕФЕРАТ

**Потенциальные возможности макролидов в лечении сепсиса**

48

## ON ANNIVERSARI!

Academician of the Russian Academy of Medical Sciences Boris Romanovich Gelfand 5

## REVIEWS AND LECTURES

**The problem of acute intestinal ischemia: Pathophysiological aspects**

DABasarab, VVBagdasarov, EABagdasarova, AAZelensky, AAAtayan 6

**Current prospects for the solution of a problem in the treatment of invasive infections caused by resistant gram-positive flora**

VBBeloborodov 14

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

**Causes of pancreonecrosis-associated death and ways of its reduction**

MD.Dibirov, GS.Rybakov, AA.Ashimova, AA.Yuanov, Yu.I.Ramazanov, TA.Atayev, VM.Talkhanov, AM.Aliyev, AA.Magomedov 21

**Pancreatogenic sepsis accompanied by hepatic failure, the ways of its improvement**

TP.Gvozdk, VS.Kononov, MA.Nartaylakov, VN.Tkachenko 26

**Start of the highvolume veno-venous haemodiafiltration in early stage of abdominal sepsis**

LSSayenko, IN.Tyurin 31

**A comparative analysis of the diagnostic value of integral scales of gravity in the forecast adverse outcome by pancreonecrosis**

NN.Safonova, V.A.Rudnov 34

**Prediction of sepsis development in children with system inflammatory response syndrome**

I.B.Zabolotskikh, S.V.Sinkov, N.M.Bgane, A.V.Trembach 38

**Prevention of abdominal, obstetric, and gynecologic surgery site infections: what and how can one improve?**

A.V.Golub, S.V.Sekhin 42

## ABSTRACT

**Immunomodulatory therapy for sepsis: unexpected effects of macrolides**

48

# С юбилеем!

## Академик РАМН Борис Романович Гельфанд



Гельфанд Борис Романович – известный в России и за ее пределами специалист по анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии.

Профессиональную подготовку по анестезиологии и реаниматологии Б.Р.Гельфанд получил в 1960-е годы в хирургической клинике городской клинической больницы №1 им. Н.И.Пирогова, где началась его деятельность как врача и научного работника. Врачом, анестезиологом-реаниматологом этой больницы Б.Р.Гельфанд работал до начала 1970-х годов. Традиции ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, ее многопрофильная лечебная работа оказали влияние на дальнейшую деятельность Б.Р.Гельфанда, который по праву считается учеником лидера отечественной хирургии академика В.С.Савельева и выдающегося ученого анестезиолога-реаниматолога члена-корреспондента РАМН профессора В.А.Гологорского.

Борис Романович Гельфанд внес огромный вклад в формирование и развитие клинической анестезиологии и реаниматологии. С именем Б.Р.Гельфанда связана разработка приоритетных направлений науки и технологий, способствующих обеспечению ведущей роли Российской Федерации в анестезиологии и реаниматологии. Научные разработки и результаты исследований академика используются в медицинской практике в Российской Федерации и странах СНГ. Научно-исследовательская деятельность Б.Р.Гельфанда в Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н.И.Пирогова всегда осуществлялась и осуществляется с привлечением студентов, аспирантов и молодых ученых. Основные научные исследования Б.Р.Гельфанда посвящены вопросам клинической анестезиологии и интенсивной терапии критических состояний. Впервые им изучена фармакокинетика основных ингаляционных анестетиков. Одним из первых в нашей стране Б.Р.Гельфандом исследованы патогенез, клиника и диагностика хирургического сепсиса и септического шока. Он разработал и внедрил в клиническую практику принципы и методологию интенсивного лечения тяжелых хирургических гнойно-септических заболеваний и осложнений – перитонита, деструктивного панкреатита, нозокомиальной пневмонии. За разработку этих проблем он был удостоен Государственной премии РСФСР, Премии Правительства Российской Федерации, Премии города Москвы в области медицины 2007 г. и Премии имени академика РАМН В.И.Бураковского.

Б.Р.Гельфандом и его учениками оптимизированы методы анестезиологического пособия при различных хирургических операциях, послеоперационной аналгезии, разработаны алгоритмы интенсивной и антибактериальной терапии критических состояний различного генеза, в частности синдрома полиорганной недостаточности, острого повреждения легких, стресс-поражений желудочно-кишечного тракта.

Б.Р.Гельфанд удостоен высокого звания «Заслуженный врач Российской Федерации». Он является автором 446 опубликованных работ, в том числе 23 книг (монографий, руководств, справочников, учебника) и 1 изобретения.

Под руководством Б.Р.Гельфанда были выполнены и защищены 9 докторских и 25 кандидатских диссертаций. Ученики академика руководят научно-практическими учреждениями Москвы и других регионов нашей страны. Идеи и работы Б.Р.Гельфанда определяют стратегию и тактику анестезиологического обеспечения и лечения критических состояний.

Более 40 лет Борис Романович ведет большую организаторскую и научно-педагогическую работу по подготовке студентов-медиков, ординаторов, аспирантов и врачей анестезиологов-реаниматологов. Его лекции пользуются большим успехом благодаря актуальности материала, использованию новейших научных разработок и доступности изложения.

Б.Р.Гельфанд – вице-президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), член Президиума правления Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ, член правления Российского общества хирургов, Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов, член Европейского и Североамериканского общества интенсивной терапии и критической медицины. Главный редактор журнала «Инфекции в хирургии», заместитель главного редактора журнала «Вестник интенсивной терапии», член редколлегии журнала «Анестезиология и реаниматология» и ряда других медицинских изданий. Б.Р.Гельфанд является членом ученых советов РГМУ и Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, председателем Экспертного совета РНИМУ им. Н.И.Пирогова по анестезиологии-реаниматологии, членом Этического комитета РНИМУ им. Н.И.Пирогова. В 2008 г. Б.Р.Гельфанд назначен главным внештатным экспертом по специальности анестезиология-реаниматология Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор).

В 2005 г. Б.Р.Гельфанд был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, а в декабре 2011 г. – действительным членом РАМН.

**Редакция журнала «Инфекции в хирургии», Президиум и члены Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, все ученики и коллеги поздравляют Бориса Романовича Гельфанда с юбилеем и желают ему здоровья, новых свершений, верных учеников и твердых соратников.**



# Патофизиологические аспекты проблемы острой интестинальной ишемии

Д.А.Басараб<sup>1</sup>, В.В.Багдасаров<sup>2</sup>, Е.А.Багдасарова<sup>2</sup>, А.А.Зеленский<sup>4</sup>, А.А.Атаян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ

<sup>4</sup>ФГБУ «Медицинский учебно-научный клинический центр имени П.В. Мандрыка»

**Резюме.** В работе представлены патофизиологические аспекты об ишемических и реперфузионных повреждениях при острой интестинальной ишемии (ОИИ). Результаты экспериментальных и клинических исследований позволили выделить постишемические повреждения в особую категорию патофизиологических процессов, получивших название «реперфузионный синдром». Наиболее характерным для реперфузионной фазы расстройств микроциркуляции является феномен «невозвращения кровотока» («no-reflow»). Постишемический феномен «no-reflow» отчетливо выражен после 1–2-часовой ишемии и реперфузии, сопровождающейся существенным нарушением функции артериол и прекапиллярных сфинктеров. Результаты многочисленных исследований указывают на то, что после 2-часового и более срока полной интестинальной ишемии нарушения микроциркуляции в реперфузионном периоде носят необратимый характер.

**Ключевые слова:** острая интестинальная ишемия (ОИИ), ишемические и реперфузионные повреждения (ИРП), феномен «no-reflow».

## The problem of acute intestinal ischemia: Pathophysiological aspects

D.A.Basarab<sup>1</sup>, V.V.Bagdasarov<sup>2</sup>, E.A.Bagdasarova<sup>2</sup>, A.A.Zelensky<sup>4</sup>, A.A.Atayan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Ioasaf Belgorod Regional Clinical Hospital;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation;

<sup>3</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation;

<sup>4</sup>P.V.Mandryka Medical Training and Research Clinical Center

**Summary.** The paper presents the pathophysiological aspects of ischemic and reperfusion lesions in acute intestinal ischemia. The experimental and clinical studies could identify postischemic lesions as a special category of pathophysiological processes that received the name reperfusion syndrome. The no-reflow phenomenon is most characteristic of the reperfusion phase of microcirculatory disorders. The postischemic no-reflow phenomenon is clear cut after 1–2-hour ischemia and reperfusion, by accompanying significant dysfunction of arterioles and precapillary sphincters. Numerous studies point to the fact that 2 hours or more after complete intestinal ischemia, microcirculatory disorders are irreversible during the reperfusion period.

**Key words:** acute intestinal ischemia, ischemic and reperfusion lesions, no-reflow phenomenon.

### Сведения об авторах

**А.А.Зеленский** – к.м.н., доцент кафедры хирургии усовершенствования врачей ФГБУ «Медицинский учебно-научный клинический центр имени П.В. Мандрыка»

В настоящее время установлено, что ишемические и реперфузионные повреждения (ИРП) являются главным фактором в патогенезе многих критических состояний. Живая ткань для поддержания своей функции требует постоянной доставки кислорода и питательных веществ. Реперфузия оксигенированной кровью является неотъемлемым условием для предотвращения гибели ишемизированной ткани. Вместе с тем реперфузия ишемизированной ткани сама по себе может повлечь целый каскад лавинообразных трудноуправляемых и нередко фатальных для клеток постишемических расстройств. Результаты наблюдений и большого числа экспериментальных и клинических исследований дали основание выделить реперфузионные повреждения в особую категорию патофизиологических процессов, получивших название «реперфузионный синдром» [31].

Несмотря на то, что с острой хи-

рургической ишемией кишечной стенки врачи знакомы на протяжении длительного времени, одни из первых клинических и экспериментальных работ по изучению патофизиологических механизмов и поиску эффективных методов борьбы с постишемическими интестинальными расстройствами относятся лишь к середине 1950–60-х годов [1, 8, 23, 46, 60]. В дальнейшем объем и глубина исследований в рамках проблемы острой интестинальной ишемии существенно увеличились. И хотя многие механизмы ИРП остаются до конца неясными, целый ряд вопросов достаточно хорошо изучен, и на основе этого уже можно составить более или менее целостную картину патогенеза расстройств во время ишемии и в постишемическом периоде. «Расширение возможностей фармакологического и хирургического вмешательства в процесс ишемии и учащение случаев спонтанной медикаментозной или хирургической реперфузии

органов позволили установить существование не только ишемических, но и реперфузионных повреждений в органах и создали четкое представление о возможности рассмотрения ишемии лишь как комплексного двухэтапного процесса, в котором повреждение, возникающее при острой ишемии, усугубляется, а часто и приобретают необратимый характер при восстановлении кровообращения в органе» [2]. Повреждающие эффекты ишемии не становятся очевидными до тех пор, пока в орган не поступит насыщенная кислородом кровь [53]. Этот факт позволяет некоторым авторам называть ишемию и последующую реперфузию «двойным ударом» (а «two-hit injury») [66]. Так, в исследовании M.Schoenberg и соавт. в 1984 г. [89] изучалось морфологическое строение сегментов тонкой кишки у кошек при ишемии и реперфузии. Было установлено, что непосредственно перед началом реперфузии в 90% исследованных сег-

ментов тонкой кишки, подвергшихся ишемии, имеются лишь незначительные гистологические изменения, тогда как спустя 1 ч реперфузии степень этих повреждений значительно увеличивается, и эти изменения характеризуются уже как тяжелые. В других работах, D.Parks, D.Granger (1986 г.) [78] указывается на то, что картина повреждения тонкой кишки у кошек значительно тяжелее после 3 ч ишемии и 1 ч реперфузии, чем после 4 ч «чистой ишемии» без восстановления кровотока.

### Ишемическая фаза повреждения

В обычных условиях сосудистая сеть обеспечивает ограниченную доставку кислорода к ворсинкам. Основанием для возникновения такой относительной гипоксии является то обстоятельство, что артериовенозная сеть локализована в основании ворсинки, и функционально наиболее активные апикальные энтероциты находятся на наибольшей удаленности от терминальных артериол [92]. В слизистую тонкой кишки кровь поступает из центрального приносящего сосуда, локализованного в основании ворсинки, в субэпителиальную капиллярную сеть [49]. Из-за своеобразного «ненадежного» кровоснабжения поверхностных отделов слизистого слоя ткани кишечной стенки весьма восприимчивы к повреждающим воздействиям гипоксии, энергодифицита, гипоперфузии и ишемии [86, 92]. Высокая плотность рецепторов, опосредующих вазоконстрикцию в мезентериальном бассейне, обуславливает неблагоприятное для кишечника перераспределение крови при системной гиповолемии, гипотензии, шоковых состояниях [62]. Во время неполной ишемии среднее время прохождения крови по сосудистой петле, в лучшем случае, удлинено. Низкий уровень кровотока в ворсинках приводит к артериовенозному шунтированию в глубоких слоях слизистой, что еще больше усугубляет состояние кислородного дефицита энтероцитов [67]. К тому же эти явления могут усиливаться нарастающим отеком тканей и тромбозом мезентериальных сосудов во время ишемии. В зависимости от вида, тяжести и длительности ишемии повреждения кишечника могут колебаться в широком диапазоне: от умеренного повышения проницаемости капилляров до трансмурального геморрагического инфаркта кишечной стенки нередко с последующим гангренозным распадом, что приводит к прободению кишечной стенки и развитию перитонита [20, 86, 101]. При

интестинальной ишемии-реперфузии в первую очередь повреждается наиболее активный в функциональном отношении слой кишечной стенки – слизистая [42, 86]. На многих экспериментальных моделях, выполненных на животных, так же как и у людей, уменьшение кровотока в кишечнике, даже на короткий период времени, приводит к характерным повреждениям слизистой [76]. В начале ишемии при гистологических исследованиях ишемизированных тканей выявляются лишь внутрисосудистая аккумуляция нейтрофилов, умеренные тканевые повреждения и незначительно повышенная проницаемость микрососудов [96]. При этом следует все же отметить, что продолжительная неполная и тем более полная ишемия сама по себе способна приводить к клеточной гибели, и восстановление кровотока в этих условиях уже не оказывает влияние на жизнеспособность ишемизированной ткани.

Известно, что большинство органов могут выдерживать нормотермическую ишемию в течение 30–60 мин без существенных функциональных расстройств, тогда как гипотермия может продлевать этот срок до 6–12 ч [28]. Для выбранной нами модели полной нормотермической сегментарной турникетной ишемии тонкой кишки у крыс (tour-vessel occluding model in the rat) было выявлено, что максимально обратимые («критические») сроки переносимости составляют 90–100 мин.

Известно, что для крупных лабораторных животных (собак) время «критической ишемии» на модели острой полной тотальной ишемии тонкой кишки (окклюзия краниальной брыжеечной артерии – КБА) составляет 3 ч [22, 33, 46, 85, 102]. Вместе с тем получены данные о том, что даже после 1-минутной ишемии участка тонкой кишки у крыс наступают быстрые (через 17–20 мин), связанные, как правило, с тромбозом приносящей артерии, и более отсроченные (через 30–40 мин) нарушения микроциркуляции, обусловленные, в свою очередь, процессами лейкоцит-эндотелиальной адгезии. При этом отмечено, что полное невосстановление мезентериального кровотока в постишемическом периоде наблюдается редко и только в неразвитых сосудистых сетях, тогда как в большинстве сетей имеет место постепенное его нарушение, зависящее от продолжительности реперфузии [21].

Во многих экспериментальных моделях на животных, так же как и у людей, уменьшение кровотока в ки-

шечнике даже на короткий период времени приводит к характерным повреждениям слизистой [77], которые в процессе ИРП характеризуются массивным смыванием эпителия ворсинок (начиная с верхушечной их области), некрозами эпителия, дезинтеграцией собственной пластинки слизистой, кровоизлияниями и изъязвлениями [73, 84, 89]. Функционально ишемическое повреждение кишечника манифестирует повышением проницаемости капилляров и слизистой, что неизбежно приводит к потере плазмы, гемоконцентрации, повышению вязкости крови, клеточной агрегации и еще большей обструкции микрососудов [36, 37]. Фильтрация жидкости из кровеносного русла в просвет кишечника приводит к развитию диареи – распространенного симптома интестинальной ишемии. Кроме того, повреждение в ходе ИРП барьера слизистой может индуцировать бактериальную транслокацию из просвета желудочно-кишечного тракта в лимфатическое русло брыжейки и далее в кровоток [45, 86, 87]. Известно, что слизистая кишечника является в норме основным элементом эффективного барьера, препятствующего проникновению кишечной флоры в кровоток, а нарушению барьерной функции кишечника отводят существенную роль в наступлении неблагоприятного исхода после ИРП [45, 86, 87]. Экспериментальные модели острой ишемии кишечника (термическая травма, геморрагический шок, ИРП и полиорганная недостаточность) сопровождаются бактериальной транслокацией [100].

Гистологические исследования ишемизированных тканей демонстрируют внутрисосудистую аккумуляцию нейтрофилов, умеренные тканевые повреждения и повышенную проницаемость микрососудов [96].

### Реперфузионная фаза повреждения

Следующий за восстановлением кровотока каскад реперфузионных расстройств можно сравнить с про явителем, действующим на фотографическую пленку (ишемизированную ткань), морфофункциональные расстройства кишечной стенки многократно прогрессируют и усугубляются [28]. Реперфузионное повреждение подразумевает в себе цепь реакций, инициируемых доставкой крови, насыщенной кислородом, к ишемизированной ткани, в результате чего обостряются патологические сдвиги, берущие начало в периоде ишемии. Эта концепция находит свое под-

тверждение в том факте, что реперфузия обедненной кислородом кровью приводит лишь к незначительному дополнительному повреждению ишемизированной ткани [53].

При мезентериальной ишемии-реперфузии в первую очередь отмечается повреждение внутреннего слизистого, наиболее активного в функциональном плане слоя кишечной стенки, что проявляется в клинической картине симптомами желудочно-кишечного кровотечения, дисмоторики или мальабсорбции [42, 86–88]. При гистологическом исследовании реперфузионные повреждения кишечной стенки характеризуются уменьшением общей массы слизистой, массивным смущением эпителия ворсинок (начиная с верхушечной их области), некрозами эпителия, дезинтеграцией собственной пластинки слизистой и изъязвлениями, а также массивными кровоизлияниями и выраженной лейкоцитарной инфильтрацией [73, 84, 90]. При электронной микроскопии отмечается уменьшение числа микроворсинок щеточной каемки, а также увеличение размеров межклеточных пространств и образование вакуолей внутри энтероцитов [35]. В экспериментах, проводимых на крысах при непродолжительной полной ишемии кишки, было показано практически полное отсутствие деградации эпителия в ишемической фазе. При этом уже на 5-й минуте реперфузии обнаруживаются признаки денудации апикальных отделов ворсинок слизистой, к 20–30-й минуте оголенные участки ворсин начинают выстилать бокаловидные клетки, у которых уже к 75-й минуте реперфузии выявляются признаки реституции в низкие кубические, функционально незрелые, каемчатые энтероциты [56]. Полная гибель эпителиальной выстилки слизистой и выраженные нарушения проницаемости стенок микрососудов свидетельствуют о необратимости предшествовавших реперфузии ишемических расстройств в тонкой кишке [12].

Биохимические исследования показали, что при ишемии и реперфузии тонкой кишки снижается ферментативная активность щелочной фосфатазы и других ферментов щеточной каймы, параллельно повышается текучесть мембран энтероцитов под действием свободных радикалов [26]. Основным источником свободных радикалов в эндотелии микрососудов в тонкой кишке, помимо секвестрируемых в ходе реперфузии нейтрофилов, является значительно выраженная быстрая необратимая реакция конверсии

ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу [47, 71, 83]. Ранний реперфузионный период сопровождается резким ростом содержания нейтрофилов, адгезией и агрегацией клеток, находящихся в микрососудистой системе органа, ростом их хемотаксических свойств, образованием клеточных агрегатов. Эти изменения наиболее резко выражены после длительной ишемии в тех случаях, когда для расстройств гемодинамики характерен феномен невосстановления кровотока (no-reflow). Рост агрегационных и адгезивных свойств, маргинация лейкоцитов и их прилипание к стенке капилляров приводят к усилению локального образования свободных радикалов [3, 15, 52, 93]. Использование антиоксидантов предупреждает либо снижает степень повреждений, вызванных ишемией и реперфузией во многих органах и тканях.

При более интенсивном и продолжительном ишемическом воздействии возникают более выраженные расстройства пристеночного пищеварения, повышение проницаемости капилляров и потеря барьерных свойств слизистой, что неизбежно приводит к потере плазмы, гемоконцентрации, повышению вязкости крови, клеточной агрегации и еще большей обструкции микрососудов [36, 37]. Хотя о механизмах, ответственных за экстрavasацию жидкости и форменных элементов из капиллярного русла, известно сравнительно немного, тем не менее стало очевидным, что в основе данного феномена лежит не увеличение внутрисосудистого давления, а повышенная проницаемость эндотелиального барьера, даже после кратковременной ишемии [50, 65]. Морфологические изменения в органах и тканях, вызванные реперфузией после длительной ишемии, включают в себя клеточный отек, уменьшение количества микропинглов эндотелиальных клеток от подлежащей базальной мембраны [75]. Помимо прямого повреждения эндотелиального слоя, вызванного свободными радикалами, на проницаемость сосудов оказывает влияние также большое число медиаторов воспаления:  $\alpha$ -TNF, PAF, комплемент, кинины, лейкотриены и др. [74]. При этом большое значение в формировании провоспалительного фенотипа в очаге ИРП играют активированные (с признаками дегрануляции) тучные клетки стенки кишки и ее брыжейки [32]. ИРП кишечника в критических состояниях может нарушать барьерную функцию слизистой, которая в норме ограничива-

ет проникновение из просвета в лимфатическое русло брыжейки и далее в системный кровоток больших количеств потенциально токсических соединений и микроорганизмов [45, 86, 87]. В условиях тяжелого повреждения, после продолжительной ишемии недостаток барьерных свойств может вызывать массивное отторжение эпителия слизистой, субэпителиальных слоев и приводить в итоге к инфаркту кишечной стенки [86]. Менее тяжелые повреждения могут приводить к обратимым расстройствам, при которых барьерная функция нарушается, но сохраняется тем не менее жизнеспособность кишечной стенки. В современной научной литературе реперфузионно-ишемический синдром представляется как многофакторный процесс повреждения первично ишемизированного органа в результате восстановления артериального кровотока, проявляющийся нарушением поверхности клеточных мембран, активацией процессов апоптоза и некроза клеток, возникающих за счет нарушения энергетического и ионного обмена с увеличением продукции токсичных форм кислорода [10, 11, 31, 54, 58, 82].

По данным авторов, в период ишемии дефицит кислорода приводит к восстановлению переносчиков электронов (НФДН-дегидрогеназа, убинон, цитохромы) в дыхательной цепи митохондрий. После устранения острой ишемии, в начале реперфузии, эти переносчики становятся донорами электронов для молекул кислорода, которые при этом превращаются в свободные радикалы (активные формы кислорода), повреждающие молекулы ферментов, осуществляющих энергозависимый транспорт в клетках [13]. После реперфузии происходит восстановление притока кислорода к некробиотическим клеткам. Поврежденные митохондрии начинают вырабатывать активные кислородные радикалы, которые усугубляют поражение тканей [4, 6, 25]. Гибель клеток происходит не на высоте ишемии, а после полного или частичного восстановления кровообращения, будучи не в состоянии устоять перед окислительным ударом активных форм кислорода [9]. Было установлено, что наиболее токсичными продуктами являются супероксидный анион-радикал и гидроперекиси [14, 24]. Образующиеся гидроперекиси и свободные радикалы нарушают рецепцию клетки по отношению к действию на нее гормонов, медиаторов, антител, субстратов ионов, нарушают структуру



биомембраны, в том числе энтероцитов [18, 44].

Кислородные продукты с участием ксантиноксидазы и другими ферментами принимают активное участие в образовании молекул адгезии на поверхности лейкоцитов крови и подавления сильнодействующего антиадгезивного агента – оксида азота. В результате этих событий лейкоциты крови начинают взаимодействовать с эндотелием посткапиллярных венул, так называемый лейкоцитарный роллинг, и, если провоспалительные стимулы достаточны, то лейкоциты могут адгезировать к веноулярному эндотелию.

Эти лейкоциты могут подвергаться диапедезу в периваскулярное пространство. Эмигрировавшие лейкоциты способствуют поражению паренхиматозных клеток через прямое осмотическое антиоксидантов и гидролитических ферментов. Эти лейкоциты усиливают ишемическое повреждение путем разрушения микроциркуляторного барьера, в результате чего происходит транскапиллярная фильтрация жидкости и формируется отек ткани и органа [27, 48].

Повреждение стенки кишечника увеличивает ее проницаемость и способствует бактериальной транслокации, в том числе *Escherichia coli* [100]. Это и является существенным в развитии системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome), сепсиса [40, 51, 97, 98] и синдрома полиорганной недостаточности [51].

Синдром ишемии-реперфузии кишечника на фоне острого нарушения мезентериального кровотока различной этиологии рассматривается как причина полиорганной недостаточности и смерти [41, 81, 91].

### Феномен no-reflow

Реперфузия ишемизированного или реоксигенация гипоксического органа практически никогда сразу не сопровождается восстановлением в органе кровотока до исходного уровня. Изменения локальной гемодинамики после реперфузии ишемизированного органа могут носить характер либо реактивной гиперемии с последующим падением кровотока ниже исходного (постгиперемическая ишемия, или отсроченный феномен неполного восстановления кровотока – феномен, чаще встречаемый в англоязычной литературе под названием no-reflow), либо неполного восстановления кровотока, возникающего сразу после реперфузии органа (первичный феномен no-reflow). Этот синдром заключается в уменьшении локального кровотока в

ишемизированной ткани, носит характер защитной реакции от оксидативного стресса в период реинфузии [7]. Впервые был описан в экспериментальных исследованиях с ишемией мозга еще в 1967 г., а затем в 1974 г. после окклюзии венечной артерии у собак [63].

Патогенез феномена no-reflow до настоящего времени недостаточно изучен. По данным J.Nanobashvili [72], феномен no-reflow связан с интерстициальным отеком и/или микроваскулярным спазмом. При этом в патогенезе no-reflow особую роль играют тромбоциты и медиаторы воспаления [69].

Изучение *in vivo* показало, что ишемия-реперфузия органа индуцирует разрыв целостности эндотелия сосудов с потерей жидкости из эндотелиальных клеток в интерстиций. В результате этого происходит внутрисосудистое сгущение крови и образование отека интерстиция, который ведет к сужению просвета капилляров, увеличению гидростатического давления в интерстиции и таким образом к нарушению перфузии [68]. Некоторые авторы считают, что липиды могут играть в патогенезе no-reflow определенную роль, возможно, за счет повреждения функции эндотелия [38, 57].

Результаты клинических наблюдений и данные длительного измерения параметров системной гемодинамики свидетельствуют о том, что ишемия и реперфузия кишечника способны существенно изменять состояние гемодинамики в органе больного [8, 17].

Показано, что изменения гемодинамики в постишемическом периоде для разных органов носят принципиально однотипный характер и имеют выраженную фазность: короткое время ишемии приводит к реактивной гиперемии, более продолжительное – к реактивной гиперемии, сменяющейся феноменом no-reflow, длительное (так называемое критическое) – к феномену no-reflow без предварительного периода реактивной гиперемии. Наряду с этими, наиболее часто регистрируемыми фазами возможна и четвертая фаза постишемической сосудистой реакции, а именно возникновение паралитической дилатации сосудов в ответ на ишемию, сроки которой намного превышают критические. Такая реакция также выявлена практически для всех органов и свидетельствует о необратимом характере изменений после длительной ишемии.

Данные экспериментальных исследований, в которых проводилась регистрация артериального давления (АД) и других параметров

гемодинамики у животных в принципе подтверждают закономерности динамики регистрируемых показателей, выявленных и у людей [1, 8]. Так, A.Stojadinovic [94, 95] в экспериментах на крысах, у которых на 30-й минуте пережималась КБА, отметили существенное повышение АД крови после наложения окклюдера и затем его снижение в ходе 1- и 2-часовой реперфузии. При воспроизведении 90–100-минутной окклюзии КБА у крыс и 2-часовой реперфузии также выявлено существенное снижение АД крови [43, 70]. По данным P.Bauer и соавт. [29], даже 10–20-минутное пережатие КБА, вызывающее тотальную ишемию тонкой кишки крыс, и последующая 20-минутная реперфузия приводят к существенному падению уровня АД крови в конце реперфузионного периода. По данным других авторов, уже в течение 30 мин реперфузии после 40-минутной окклюзии КБА у крыс может происходить восстановление уровня системного АД [80].

Внедрение в клиническую и экспериментальную практику методов исследования процессов микроциркуляции, происходящих на уровне капиллярного русла, позволило получить новую информацию по этой проблеме уже на тканевом уровне. Изменения гемодинамики на фоне ишемии-реперфузии кишечника характеризуются устойчивым падением АД на фоне реперфузии. Частота сердечных сокращений резко падает вслед за реперфузией, но постепенно увеличивается и в конечном счете начинает превосходить исходный уровень [61].

Увеличение кровотока, наряду с релаксацией гладких мышц, и незначительное увеличение медленных волновых амплитуд (без влияния на частоту кишечной миоэлектрической активности) происходит под действием протеина, связанного с геном кальцитонина. Именно протеин, связанный с геном кальцитонина, улучшает параметры кровообращения тонкого кишечника при ишемии-реперфузии [79].

Ишемия-реперфузия кишечника оказывает существенное влияние на крупные магистральные артерии. При исследовании вазомоторных механизмов в абдоминальной аорте, верхней брыжеечной, почечной, легочной и сонной артериях установлено, что происходит эндотелийзависимая вазодилатация на ацетилхолин, на нитропруссид, бета-адренергическая вазодилатация на анаприлин и фенилэфедрин-индуцированная вазоконстрикция [64, 99].

В литературе имеются сведения о том, что даже после одномоментной



регионарной окклюзионной ишемии у крыс наступают быстрые (через 17–20 мин), связанные, как правило, с тромбозом приносящей артерии, и более отсроченные (через 30–40 мин) нарушения микроциркуляции в брыжейке тонкой кишки, обусловленные, в свою очередь, процессами лейкоцит-эндотелиальной адгезии [21]. Одними из наиболее характерных для реперфузионной фазы расстройств микроциркуляции являются процессы многократного усиления лейкоцитарной секвестрации, адгезии и трансэндотелиальной эмиграции в периваскулярное пространство, которые также зависят от сроков, вида и тяжести предшествующей ишемии [30, 34, 39]. В течение 120 мин реперфузионной фазы после 15-минутной ишемии отмечали снижение скорости кровотока, а после 30-минутной ишемии – еще и существенное усиление роллинга лейкоцитов в брыжеечных венулах. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать модель 30-минутной глобальной ишемии тонкой кишки у крыс для биомикроскопического анализа эффектов противоишемических средств.

В.Г.Морозовым [16] показано, что 30-минутная ишемия не приводила к значительным расстройствам микроциркуляции в стенке кишки, но после 60-минутной ишемии артериолы брыжейки тонкой кишки крысы диаметром до 100 мкм суживались на 32% от исходного значения их диаметра и одновременно незначительно расширялись венулы. При реперфузии на протяжении суток эти изменения и застойные явления в микроциркуляторном русле (МЦР) постепенно регрессировали. Во время 2-часовой ишемии сегмента тонкой кишки автор наблюдал выраженные расстройства микроциркуляции: в основном в виде спазмирования артериол и массивной секвестрации лейкоцитов в венулах, создающих препятствия для кровотока. Восстановление кровотока на протяжении суток реперфузии происходило медленно, он восстанавливался в неполной мере и только примерно в половине сосудов. Преобладало артериовенозное шунтирование кровотока, наблюдались геморагии, отмечено умеренное сужение артериол. После 3-часовой ишемии расстройства микроциркуляции приобрели необратимый характер: прогрессировал тромбоз микрососудов, сопровождающийся тотальным некрозом кишечной стенки и гибелью крыс.

В работе Т.Д.Власова [5] уровень локального капиллярного кровотока в брыжейке крыс регистрировал

ся лазерным доплеровским методом и на основании результатов измерений характеризовался «индексом микроциркуляции»: чем больше была скорость кровотока в микрососудах брыжейки, тем выше был «индекс микроциркуляции». Автором было показано, что пережатие на 90-й минуте КБА у крыс и последующая 30-минутная реперфузия приводят к снижению индекса микроциркуляции в брыжейке тонкой кишки на 50–70% в сравнении с исходными значениями, что свидетельствует о развитии феномена no-reflow. В этой работе также показано влияние тромбогенности и тромборезистентности микрососудов, функциональной активности тромбоцитов, десквамации эндотелиоцитов, а также лейкоцит-эндотелиальных взаимодействий, проницаемости и NO-опосредованной реактивности брыжеечных микрососудов на процессы локальных и дистантных ИРП [5]. На аналогичной модели, но уже в ходе 2-часовой реперфузии также выявлено нарастание уровня лейкоцитарных хемоаттрактантов и усиление степени локальной и дистантной лейкоцитарной адгезии в посткапиллярных венулах [43, 70].

В экспериментах на аналогичной модели глобальной ишемии тонкой кишки у крыс В.М.Седов и Д.А.Смирнов [19], кроме прочего, применили лазерный доплеровский метод измерения линейной скорости кровотока и установили, что 5-минутная окклюзия артерии вызывает постишемическую гиперемию. 30-минутная ишемия также не приводит к снижению индекса микроциркуляции в реперфузионном периоде. В то же время после 1- и 2-часовой ишемии и реперфузии развивается отчетливо выраженный постишемический феномен no-reflow с существенным нарушением функции артериол и прекапиллярных сфинктеров.

Методом лазерной доплеровской флоуметрии на модели 60-минутной окклюзии КБА и последующей 60-минутной реперфузии у крыс было показано отсутствие обширных расстройств микроциркуляции, что еще раз доказывает обратимость ИРП на этих сроках интестинальной ишемии для крыс [55].

Главным проявлением постишемических нарушений гемодинамики является феномен неполного восстановления кровотока – феномен no-reflow, который может наступать либо после периода реактивной гиперемии, либо после периода «скрытой» реактивной гиперемии (менее выраженное снижение кровотока в первые секунды

или минуты после начала реперфузии), либо сразу после реперфузии (первичный феномен no-reflow). Таким образом, феномен no-reflow может быть обратимым (самостоятельно или медикаментозно) и необратимым, а также переходящим в стадию паралитической дилатации. В большинстве органов этот феномен выражен неравномерно в различных функциональных отделах и даже имеет мозаичный характер на протяжении одного и того же отдела. Предполагается, что основной причиной возникновения феномена no-reflow являются вазоспастические изменения тонуса стенки мелких резистивных сосудов, в то время как имеющие место механические препятствия для кровотока (отек эндотелиального слоя, внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови, перикапиллярный отек и сдавление капилляров, контрактурные изменения мышц как фактор экстраваскулярной компрессии) являются дополнительным фактором, инициирующим, усугубляющим или осложняющим функциональные изменения – вазоспастическую реакцию сосудистой стенки [72].

В настоящее время четко доказано, что причиной феномена no-reflow являются нарушения кровотока на уровне МЦР, вызванные рядом факторов, из которых значительная роль принадлежит сужению просвета отечным и набухшим в виде пузырей (blebs) вследствие повреждения эндотелия; сдавлению мелких сосудов нарастающим в реперфузионном периоде экстрацеллюлярным отеком [68]; в органах, богатых мышечными волокнами (сердце, скелетные мышцы) нарастающей ишемической контрактурой; нарушениями микроциркуляции, обусловленным адгезией и агрегацией форменных элементов крови, особенно лейкоцитов и тромбоцитов [59]. В то же время хорошо известно, что в местах наибольшего отека сосуды часто не сужены, а наоборот, расширены; изменения микроциркуляции могут оказывать влияние на общую пропускную способность органа лишь при такой степени выраженности, которая, как правило, не обнаруживается в ишемизированных органах. Вероятно, приведенные выше механические факторы феномена no-reflow играют скорее вспомогательную роль, в то время как главное значение может иметь повышение тонуса гладких сосудов стенки мелких резистивных артерий, т.е., другими словами, вазоконстрикторная реакция. Доказательства вазоконстрикторного характера изменений, обуславливающих фено-

мен по-reflow в раннем постишемическом периоде, а также локализации этих изменений на уровне мелких резистивных сосудов (мелких артерий, артериол) получены в результате применения гистологических, микрорентгенографических, флуоресцентных и других методов исследования. О функциональной природе этих изменений свидетельствует также их обратимость, многократно доказанная с помощью медикаментозной терапии.

Переход от вазодилаторной реакции резистивных микрососудов к вазоконстрикции, т.е., другими словами, от реактивной гиперемии к феномену по-reflow, согласно H.Hellstrom, обусловлен существующим в сосудах вазоконстрикторно-вазодилаторным дисбалансом, в норме обеспечивающим гетерогенность и функциональное перераспределение органного кровотока. В зависимости от степени ишемического повреждения вазоконстрикторная реакция может превалировать над реактивной гиперемией или, наоборот, реактивная гиперемия может предотвращать развитие спазма в резистивных сосудах и как следствие – феномена по-reflow.

В последнее время особенно пристальное внимание уделяется роли сосудистого эндотелия в регуляции тонуса сосудистой стенки, что связано с его способностью к выработке простагличина, образованию «контрактильного» фактора с выделением вазоактивных аминов при контакте с клеточными элементами крови [27, 48].

В настоящее время не подлежит сомнению факт, что эндотелиальным клеткам принадлежит центральная роль в координации локального ответа на повреждение. Эндотелиоциты, выстилающие внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, формируют живую и динамичную структуру, играющую первоочередную роль в обеспечении сосудистого гомеостаза. В норме эндотелиоцит выполняет четыре основные функции, повреждаемые при патологических состояниях: контроль свертываемости крови, регуляция сосудистого тонуса, контроль проницаемости микрососудов, а также регуляция лейкоцитарной адгезии, локомоции и эмиграции. В патологических условиях эндотелиальная клетка приобретает провоспалительные свойства, увеличивая сосудистую проницаемость, становясь прокоагулянтом, хемоаттрактантом, способствуя лейкоцитарной адгезии, активации и трансмиграции лейкоцитов в межтканевое пространство. Эта клетка в значи-

тельной степени подвержена повреждающему влиянию, как ишемии (гипоксии), так и реперфузии (реоксигенации). Эндотелиоциты весьма восприимчивы к недостатку кислорода: тяжелая гипоксия более 2 ч в аноксичной среде, лишенной глюкозы, приводит к гибели 80% клеток. В начальный период реперфузии быстро наступает тяжелая дисфункция ишемизированных эндотелиоцитов, которая может прогрессировать вначале даже без существенных морфологических признаков повреждения клеток. Морфологические изменения, которые сопровождают реперфузионные повреждения после длительной ишемии, включают в себя клеточный отек, уменьшение количества микропиноцитарных везикул, отрыв (лифтинг) эндотелиальных клеток от подлежащей базальной мембраны, а также адгезию тромбоцитов и активированных лейкоцитов (в первую очередь, нейтрофилов) к внутренней поверхности эндотелиального слоя [75].

Сразу после начала реперфузии обнаруживаются выраженные сдвиги в продукции свободных радикальных форм кислорода (OFR) и NO, причем в первом случае – в сторону увеличения, а в последнем – наоборот, снижения. Несмотря на то, что все эндотелиоциты в одинаковой степени подвержены неблагоприятному влиянию ишемии и реперфузии, эффекты повреждения во многом зависят от принадлежности эндотелия к сосуду того или иного участка МЦР [1, 8, 23, 46, 60].

Таким образом, становится очевидным, что период органной ишемии готовит почву для системных сдвигов и локальных морфофункциональных тканевых нарушений, максимально реализующихся в раннем реперфузионном периоде, центральную роль в которых играют расстройства микроциркуляции.

### Заключение

В настоящее время ишемию рассматривают исключительно как комплексный двухэтапный процесс, «в котором повреждения, возникающие при острой ишемии, усугубляются, а часто и приобретают необратимый характер при восстановлении кровообращения в органе» [2].

В зависимости от вида, тяжести и длительности ишемии повреждения кишечника могут колебаться в широком диапазоне: от умеренного повышения проницаемости капилляров до трансмурального геморрагического инфаркта кишечной стенки нередко с последующим ган-

гренозным распадом. В начале ишемии при гистологических исследованиях ишемизированных тканей выявляются лишь умеренные тканевые повреждения и незначительно повышенная проницаемость микрососудов. При реперфузии в первую очередь отмечается повреждение слизистого слоя, наиболее активного в функциональном плане. Полная гибель эпителиальной выстилки слизистой и выраженные нарушения проницаемости стенок микрососудов свидетельствуют о необратимости предшествовавших реперфузии ишемических расстройств в тонкой кишке.

Внедрение в клиническую и экспериментальную практику метода биомикроскопии позволило изучить состояние брыжеечной микроциркуляции при интестинальной ишемии и реперфузии. Наиболее характерных для реперфузионной фазы расстройств микроциркуляции являются спазм артериол, патологическое артериовенозное шунтирование, «заболачивание» капиллярного и веноулярного отделов МЦР, многократное усиление процессов тромбообразования, лейкоцитарной секвестрации, адгезии и трансэндотелиальной эмиграции в периваскулярное пространство. Эти изменения во многом зависят от сроков, вида и тяжести предшествующей ишемии. Собирательным понятием микроциркуляторных реперфузионных нарушений является феномен «невосстановления кровотока» (по-reflow). Постишемический феномен по-reflow, как правило, отчетливо выражен после 1–2-часовой ишемии и реперфузии, сопровождаясь существенным нарушением функции артериол и прекапиллярных сфинктеров. Во многих исследованиях указывается на то, что после 2-часового и более срока полной интестинальной ишемии нарушения микроциркуляции в реперфузионном периоде носят необратимый характер.

Помимо локальных изменений в тканях кишечника реперфузия после продолжительных сроков интестинальной ишемии способна оказывать существенное влияние на состояние системной гемодинамики. Если в период ишемии, как правило, либо отмечается транзиторное умеренное повышение АД, либо уровень его не изменяется вообще, то уже с первых минут реперфузии наступает заметное прогрессирующее снижение АД. При этом реперфузионная системная гипотензия тем больше и интенсивнее, чем протяженнее сегмент ишемизированной кишки.

Сложность патогенеза ИРП, участие в них не одного, а многих свя-

занных между собой факторов, объясняют большое разнообразие средств, с большим или меньшим успехом применяемых для профилактики и лечения ишемических повреждений в органах.

Несмотря на многообразие и многоплановость существующих средств противоишемической защиты органов и тканей механизмы действия многих из них остаются далеко не всегда ясными. Это обстоятельство диктует необходимость дальнейших исследований патогенеза реперфузионного синдрома и на этой основе разработок методов его профилактики и лечения.

#### Литература

- Альперин ЛЯ, Сергиевский В.С., Сердюк Н.Г. Гемодинамические нарушения при экспериментальной острой кишечной непроходимости. Сб. науч. работ Института эксперим. биол. и мед. МЗ РСФСР. М., 1964; 2: 118–24.
- Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989; с. 368.
- Беклемишев Н.Д. Иммунология и иммунорегуляция. М.: Медицина, 1986; с. 256.
- Бекярова Г. Свободные радикалы в патогенезе шоковых состояний. Болгар. мед. журн. 1997; 5: 6–9.
- Власов Т.Д. Системные изменения функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла при ишемии и постишемической реперфузии: Дис... д-ра. мед. наук. СПб., 2000.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн. РАМН. 1998; 7.
- Воробьев К.П. Клиническая концепция ишемических шоков. Мат. конф. «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных». ВМА: СПб., 2003; с. 37–8.
- Долгов М.А. Гемодинамические нарушения при кишечной непроходимости: Дис... канд. мед. наук. Оренбург, 1965; с. 387.
- Зайчик АШ, Чурило Л.П. Основы общей патологии. СПб.: ЛБИ, 1999; с. 618.
- Залесский В.Н., Гавриленко Т.И., Фильченков А.А. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда. Липарская справа. 2002; 1.
- Кузнецов М.Р., Кошкин В.М., Комов К.В. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 12 (1): 133–42.
- Кулик В.П., Геньк С.Н., Крыса В.М. и др. Характеристики противоишемической защиты тонкой кишки и поджелудочной железы в эксперименте. Вест. акад. мед. наук СССР. 1985; 4: 52–8.
- Литманов Ю.Б., Маслов Л.М., Пирогова М.Л. Патологическая физиология. Ред. В.В. Новицкий, Е.Д. Голдберг. Томск, 2001; с. 479.
- Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта. Российск. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998; 8 (1): 47–53.
- Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1983.
- Морозов В.Г. Жизнеспособность тонкой кишки при экспериментальной странгуляционной кишечной непроходимости: Автореф. дис... канд. мед. наук. Краснодар, 1984.
- Петров В.Н., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. М., Медицина, 1989.
- Русаков В.И., Журавлев Н.Н., Лазарев И.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения функциональной непроходимости кишечника. Вестник хирургии. 1990; 1: 43–35.
- Седов В.М. и Смирнов Д.А. Микроциркуляторный кровоток в кишечной стенке при острой кишечной непроходимости. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002; 1 (2): 50–6.
- Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. Учебник для мед. институтов. 3-е изд. М.: Медицина, 1993; 100.
- Хугаева В.К. Перераспределение эритроцитов в микрососудистом русле брыжейки крыс при реперфузии после кратковременной ишемии. Биол. эксперим. биол. мед. 1986; СП (11): 539–42.
- Чекарева Г.А., Рябова С.С., Карпова В.В., Волкостов В.С. Микроциркуляторные и морфологические нарушения после временной интестинальной ишемии в эксперименте. Арх. патол. 1980; 17 (4): 58–63.
- Чухриенко Д.П., Лялюк А.В., Самарцев Э.Ф. Функция почек при острой кишечной непроходимости (экспериментальное исследование). Острая и хроническая почечная недостаточность. Киев, 1969; 103–7.
- Шаркова Л.И. Интестинальный диализ в лечении острой ишемии тонкой кишки. Автореф. дис... канд. мед. наук. Минск, 1990.
- Шнейвайтс В.Б. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе висцерально-ишемического шока. Вопросы мед. химии. ЖЗ. 1991; с. 33–5.
- Abamed Ibrahim S, Baskar L, Balasubramanian KA. Effect of ischemia/reperfusion on intestinal brush border membrane lipid composition, fluidity and enzyme activities. Indian J Biochem Biophys 1996; 33 (2): 53–6.
- Andrews K, Mowlavi A, Neumeister MW et al. Ischemia-reperfusion injury: a multicellular phenomenon. Plast Reconstr Surg 2000; 106 (7): 1664–5.
- ArRajab Davidson I, Fabia R. Reperfusion injury. New Horizons 1999; 4 (2): 224–34.
- Bauer P, Belleville-Nabel F, Watelet F et al. Selenium, oxygen-derived free radicals, and ischemia-reperfusion injury. An experimental study in the rat. Biol Trace Elem Res 1995; 47: 157–63.
- Beuk RJ, oude Egbrink MG, Kurvers HA et al. Ischemia/reperfusion injury in rat mesenteric venules: red blood cell velocity and leukocyte rolling. J Pediatr Surg 1996; 31 (4): 512–5.
- Blaisdell FW. The reperfusion syndrome. Microcirc Endothelium Lymphatics 1989; 5 (3–5): 127–41.
- Boros M, Takaichi S, Masuda J et al. Response of mucosal mast cells to intestinal ischemia-reperfusion injury in the rat. Shock 1995; 3 (2): 125–31.
- Bussemaker JB, Lindeman J. Comparison of methods to determine viability of small intestine. Am J Surg 1972; 176: 97.
- Chen JC, Chen HM, Shyr MH et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide in ischemia-reperfusion of rat small intestine. J Formos Med Assoc 2000; 99 (3): 213–8.
- Cicalese L, Lee K, Schraut W et al. Pyruvate prevents ischemia-reperfusion mucosal injury of rat small intestine. Am J Surg 1996; 171 (1): 97–100; discussion 100–101.
- Davidson I, Gelin LE, Haglund E. Blood viscosity and red cell aggregation changes after hemodilution in vivo and in vitro. A comparison between different blood substitutes. Biorheology 1980; 17: 9–16.
- Davidson I, Gelin L-E, Hedman L et al. Hemodilution and recovery from experimental intestinal shock in rats: A comparison of the efficacy of three colloids and one electrolyte solution. Crit Care Med 1981; 9: 42–6.
- Dobrzycki S, Kozuch M, Kaminski K. High cholesterol in patient with ECG signs of «noreflow» after myocardial infarction. Roczn. Akad. Med. Białymst 2003; 48: 118–22.
- Downey GP, Fialkow L, Fukushima T. Initial interaction of leukocytes within the microvasculature: deformability, adhesion and transmigration. New Horizons 1995; 3 (2): 219–28.
- Edrees WK, Lou LL, Young IS et al. The effect of lower limb ischemia-reperfusion on intestinal permeability and the systemic inflammatory response. Eur J Vasc Endovasc Surg (England) 2003; 25 (4): 330–5.
- El-Assal ON, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and intestinal ischemia-reperfusion injury. Semin Pediatr Surg 2004; 13 (1): 2–10.
- Fink MP. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. Crit Care Med 1991; 19: 627–41.
- Fitzal F, DeLano FA, Young C et al. Pancreatic protease inhibition during shock attenuates cell activation and peripheral inflammation. J Vasc Res 2002; 39 (4): 320–9.
- Fukuyama K, Iwa-Mori R, Noda T. Apoptosis induced by ischemia-reperfusion and fasting in gastric mucosa compared to small intestinal mucosa in rats. Dig Dis Sci 2001; 46 (3): 5345–549.
- Gianotti L, Alexander JW, Pyles T et al. Arginine-supplemented diets improve survival in gut-derived sepsis and peritonitis by modulating bacterial clearance. Ann Surg 1993; 217: 644–54.
- Glutzer DJ. Healing of intestine in experimental bowel infarction. Ann Surg 1962; 155: 183.
- Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol 1988; 255: H1269–H1275.
- Gute DC, Ishida T, Yanimizu K et al. Chronic ethanol consumption exacerbates microcirculatory damage in rat mesentery after reperfusion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 280 (5): G939–948.
- Haglund U, Hulten L, Abren C et al. Mucosal lesions in the human small intestine in shock. Gut 1975; 16: 979–84.
- Harris NR, Granger DN. Neutrophil enhancement of reperfusion-induced capillary fluid filtration associated with hypercholesterolemia. Am J Physiol 1996; 271: H1755–H1761.
- Harkin DW, Barros D'sa AA, Yassin MM et al. Gut mucosal injury is attenuated by recombinant bactericidal permeability-increasing protein in hind ischemia-reperfusion injury. Ann Vasc Surg (United States) 2003; 15 (3): 326–31.
- Hernandez LA, Grisham MB, Twobig B et al. Role of neutrophils in ischemia/reperfusion-induced microvascular injury. Am J Physiol 1987; 253: H699–H703.
- Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. J Mol Cell Cardiol 1973; 5 (4): 395–407.
- Hatoko M, Tanaka A, Kuwabara M et al. Difference of molecular response to ischemia-reperfusion of rat skeletal muscle as function of ischemic time: study of the expression of p53, p21 (WAF-1), Bax protein, and apoptosis. Ann Plast Surg (United States) 2002; 48 (1): 68–74.
- Hu S, Kozar RA, Moore FA. Enteral feeding of glucose increases intestinal mucosal blood flow during intestinal ischemia/reperfusion injury. Zhonghua Shao Shang Za Zhi 2001; 17 (6): 139–41.
- Ikeeda H, Yang CL, Tong J et al. Rat small intestinal goblet cell kinetics in the process of restitution of surface epithelium subjected to ischemia-reperfusion injury. Dig Dis Sci 2002; 47 (3): 590–601.
- Iwakura K, Ito H, Ikusima M et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (1): 1–7.



58. Jasek W, Figgie SV, Rela M et al. The role of mitochondria in ischemia reperfusion injury. *Transplantation* 2002; 73 (4): 493–9.
59. Jerome SN, Akimitsu T, Kortbus RJ. Leukocyte adhesion, edema, and development of postischemic capillary no-reflow. *Am J Physiol* 1994; 267 (4, 2): 1329–36.
60. Jensen CB, Smith GA. Clinical study of 51 cases of mesenteric infarction. *Surgery* 1956; 40: 930.
61. Khanna A, Rossman JE, Fung HL et al. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 2001; 99 (1): 114–7.
62. Kirton OC, Civetta JM. Ischemia-reperfusion injury in critically ill: A progenitor of multiple organ failure. *New Horizons* 1999; 7 (1): 87–95.
63. Kloner R, Ganote C, Jennings R. The no-reflow phenomenon after temporary occlusion in dogs. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496–508.
64. Koksoy C, Uydes-Dogan BS, Kuzu MA et al. Effects of intestinal ischemia-reperfusion on major conduit arteries. *J Invest Surg* 2000; 13 (1): 35–43.
65. Langer JC, Sobal SS, Blenmerbassett P. Mucosal permeability after subclinical intestinal ischemia-reperfusion injury: an exploration of possible mechanisms. *J Pediatr Surg* 1995; 30 (4): 568–72.
66. Lindsay TF, Luo XP, Lebotay DC et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm, a «two-bit» ischemia/reperfusion injury: evidence from an analysis of oxidative products. *J Vasc Surg* 1999; 30 (2): 219–28.
67. Lundgren O, Haglund U. Intestinal ischemia and shock factors. *Fed Proc* 1978; 37: 2729–33.
68. Menger MD, Rucker M, Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary no-reflow. *Shock* 1997; 8 (1): 2–7.
69. Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the role of platelet and inflammatory mediators in the «no-reflow» phenomenon. *Am J Cardiol* 2000; 85 (5a): 50b–60b.
70. Mitsuoka H, Schmid-Schonbein GW. Mechanisms for blockade of in vivo activator production in the ischemic intestine and multi-organ failure. *Shock* 2000; 14 (11): 522–7.
71. Montgomery A, Borgstrom A, Haglund U. Pancreatic proteases and intestinal mucosal injury after ischemia and reperfusion. *Gastroenterology* 1992; 102: 216–22.
72. Nanobashvili J, Numayer C, Fuegel A et al. Development of no-reflow phenomenon in ischemia/reperfusion injury: failure of active vasomotility and not simply passive vasoconstriction. *Eur Surg Res* 2003; 35 (5): 417–24.
73. Nilsson UA, Schoenberg MH, Aneman A et al. Free radicals and pathogenesis during ischemia and reperfusion of the rat small intestine. *Gastroenterology* 1994; 106: 629–36.
74. Palombo J, Blackburn G, Forse R. Endothelial cell factors and response to injury. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1991; 173: 505–18.
75. Parvums DV. The pathology of ischemia-reperfusion. In *Ischemia-Reperfusion Injury*. P. Grace, R. Mathie (eds). Blackwell Science: London, 1999; 3–19.
76. Parks DA, Granger DN, Bulkley GB. Superoxide radicals and mucosal lesions in the ischemic small intestine. *Fed Proc* 1982; 41: 1742–6.
77. Parks DA, Grøgaard B, Granger DN. Comparison of partial and complete arterial occlusion models for studying intestinal ischemia. *Surgery* 1982; 92 (5): 896–901.
78. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion on mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986; 250: G749–G753.
79. Paulik WW. Ischemia/reperfusion injury of the adult rat small intestine. *Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 2004; 286 (4): 580–7.
80. Phillips AR, Farrant GJ, Abu-Zidan FM et al. A method using laser Doppler flowmetry to study intestinal and pancreatic perfusion during an acute intestinal ischaemic injury in rats with pancreatitis. *Eur Surg Res* 2001; 33 (5–6): 361–9.
81. Pierro A, Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg* 2004; 13 (1): 11–7.
82. Pozzi S, Malferrari G, Binno I et al. Low-flow ischemia and hypoxia stimulate apoptosis in perfused hearts independently of reperfusion. *Cell Physiol Biochem (Switzerland)* 2002; 12 (1): 39–46.
83. Ratych R, Chuknyiska RS, Bulkley GB. The primary localization of free radical generation after anoxia/reoxygenation in isolated endothelial cells. *Surgery* 1987; 102: 122–31.
84. Rajeevprasad R, Alavi K, Schwartz MZ. Glucagon-like peptide-2 analogue enhances intestinal mucosal mass and absorptive function after ischemia-reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 2000; 35 (11): 1537–9.
85. Rosato FE, Lazitin L, Miller LD, Tsou KC. Changes in intestinal alkaline phosphatase in bowel ischemia. *Am J Surg* 1971; 121: 289–92.
86. Salzman AL, Wollert PS, Wang H et al. Intraluminal oxygenation ameliorates ischemia/reperfusion-induced gut mucosal hyperpermeability in pigs. *Circ Shock* 1993; 40: 37–46.
87. Salzman AL, Wang H, Wollert PS et al. Endotoxin-induced ileal mucosal hyperpermeability in pigs: Role of tissue acidosis. *Am J Physiol* 1994; 266: G633–G646.
88. Salzman AL. Nitric oxide in the gut. *New Horizons* 1995; 3 (1): 33.
89. Schoenberg MN, Muhl E, Sellin D et al. Posthypotensive generation of superoxide free radicals possible role in the pathogenesis of intestinal mucosa damage. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 301–9.
90. Schoenberg MN, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1988; 21: 1376–138.
91. Shan PC, Brolin RF, Amenta PS et al. Effects of aging on intestinal ischemia and reperfusion injury. *Mech Ageing Dev* 1999; 107 (1): 37–50.
92. Shepard A, Kiel J. A model of countercurrent shunting in the intestinal villus. *Am J Physiol* 1992; 262: H1136–H1142.
93. Sies H. Oxidative stress. London: Academic Press, 1985; p. 507.
94. Stojadinovic A, Kiang J, Smallridge R et al. Induction of heat-shock protein 72 protects against ischemia/reperfusion in rat small intestine. *Gastroenterology* 1995; 109 (8): 505–15.
95. Stojadinovic A, Smallridge R, Nath J et al. Anti-inflammatory effects of U74389F in a rat model of intestinal ischemia/reperfusion injury. *Crit Care Med* 1999; 27 (4): 764–70.
96. Tellado JM, Christou NV. Activation state of polymorphonuclear leukocytes in surgical patients: characterisation of surface receptor expression. *Surgery* 1993; 113: 624–30.
97. Vlasov TD, Smirnov DA, Nutfullina GM. Preconditioning of the small intestine in rats. *Neurosci Behav Physiol (United States)* 2002; 32 (4): 449–53.
98. Webrans XH, Rouwet EV, oude Egbrink MG et al. Effects of experimental lower-limb ischemia reperfusion injury on mesenteric microcirculation. *Br J Surg (England)* 2002; 89 (2): 185–91.
99. Wolfard A, Vangel R, Szalay L et al. Endothelin A receptor antagonism improves small bowel graft perfusion and structure after ischemia and reperfusion. *Transplantation* 1999; 68 (9): 1231–8.
100. Xu DZ, Lu Q, Kubicka R. The effect of hypoxia/reoxygenation on the cellular function of intestinal epithelial cells. *J Trauma* 1999; 46 (2): 280–5.
101. Yaghibashi A, Tsuruma T, Tarumi K et al. Prevention of small intestinal ischemia-reperfusion injury in rat by anti-cytokine-induced neutrophil chemoattractant monoclonal antibody. *J Surg Res* 1998; 78 (8): 92–6.
102. Zarins CK et al. Prediction of viability of revascularized intestine. *Surg Gynecol Obstetr* 1974; 138: 576–80.

\*



# Современные перспективы в решении проблемы лечения инвазивных инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой

В.Б.Белобородов

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования  
Минздравсоцразвития РФ, Москва

**Резюме.** Статья посвящена актуальной проблеме – лечению ангиогенных инфекций (бактериемия, инфекционный эндокардит), вызванных резистентными к метициллину/оксациллину *Staphylococcus aureus*. Рассмотрены показания и особенности применения современных антибактериальных препаратов (ванкомицин, даптомицин, линезолид, тигециклин). Представлены адаптированные данные последних (2011 г.) практических рекомендаций по лечению инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой, и алгоритм применения антибиотиков с учетом особенностей течения и эффективности антибактериальной терапии ангиогенных инфекций.

**Ключевые слова:** ангиогенные инфекции, бактериемия, инфекционный эндокардит, *Staphylococcus aureus*, MRSA, ванкомицин, даптомицин, линезолид.

## Current prospects for the solution of a problem in the treatment of invasive infections caused by resistant gram-positive flora

V.B.Beloborodov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health and Social  
Development of the Russian Federation, Moscow

**Summary.** The paper deals with the topical problem, namely the treatment of angiogenic infections (bacteremia, infective endocarditis) caused by methicillin/oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. It considers indications for and specific features of the use of currently available antibacterial agents (vancomycin, daptomycin, linezolid, tigecycline).

The paper gives the adapted data of the recent (2011) practical guidelines for the treatment of infections caused by resistant gram-positive flora and an algorithm for use of antibiotics, by taking into account the specific features of angiogenic infections and the efficiency of their antibacterial therapy.

**Key words:** angiogenic infections, bacteremia, infective endocarditis, *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin, daptomycin, linezolid.

### Сведения об авторе

**Белобородов Владимир Борисович** – проф. каф. инфекц. болезней ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ

### Введение

В последнее десятилетие увеличилось количество случаев бактериемии, вызванных *Staphylococcus aureus* (BSA), который стал важнейшим возбудителем ангиогенных инфекций (АИ) в развитых странах [1–3]. АИ, вызванные *S. aureus*, характеризуются неблагоприятными исходами и возникновением значительного количества вторичных очагов инфекций, таких как инфекционный эндокардит (ИЭ), септический артрит, остеомиелит [4–6]. Бактериемия, вызванная резистентными к метициллину *S. aureus* (MRSA), обычно развивается у госпитализированных пациентов, в случае рецидивов инфекций существенно ухудшается прогноз по сравнению с инфекциями, вызванными чувствительными к метициллину *S. aureus* (MSSA) [7]. Рост количества MRSA приводит к необходимости разработки новых антибиотиков (АБ) с улучшенными качествами для лечения BSA [8, 9].

Носительство *S. aureus* при колонизации кожи и слизистых встречается достаточно часто и обычно не несет угрозы здоровью. Однако оппортунистическая природа *S. aureus* может быть причиной перехода носительства в инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), тяжелые инвазивные инфекции, такие как BSA, ИЭ, менингит [10, 11]. Причины и механизмы трансформации носительства в инфекцию недостаточно изучены, однако обнаружена связь между возникновением инфекций и повреждением кожи или слизистых при проведении операций, применением инвазивных внутрисосудистых устройств, иммуносупрессией [12].

### Эпидемиология

Рост количества BSA в первую очередь связан с увеличением количества инфекций, которые по современной эпидемиологической номенклатуре относят к «связанным с оказанием медицинской помощи»

[12, 13]. В 1980–1989 гг. количество нозокомиальных BSA увеличилось на 283% в больницах скорой помощи и на 176% в крупных многопрофильных клинических больницах США [13]. В Европе также отмечено их увеличение в 1981–2000 гг. в 1,7 раза [4]. Хотя факторы риска BSA варьируют в зависимости от развития и структуры системы оказания медицинской помощи, их появление связано с такими факторами риска, как имплантация внутрисосудистых устройств, пожилой возраст, сахарный диабет, применение иммуносупрессивных препаратов, инвазивных процедур и инфекция ВИЧ [5, 12, 15–17]. Увеличилось количество амбулаторных пациентов с BSA, связанными с оказанием медицинской помощи, *S. aureus* стал вторым по частоте возбудителем таких инфекций [18, 19]. Пациенты с хронической почечной недостаточностью и гемодиализом являются группой высокого риска нозокомиальных инфекций, вызванных

*S. aureus* [18, 20, 21]. Проблема ненозокомиальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и вызванных *S. aureus*, остается актуальной и отражает рост объема оказания амбулаторной помощи [18].

Другой клинической проблемой является рост распространенности MRSA в разных регионах мира: в США более 40% стафилококковых АИ вызвано MRSA [1, 19]. Распространенность MRSA в Европе широко варьирует: в странах средиземноморья и в Великобритании их количество превышает 30%, в Голландии и Скандинавских странах – только 2% [22]. В странах с низким уровнем заболеваемости увеличивается распространенность MRSA в животноводстве, что составляет потенциальную угрозу инфекций для общества и реальную угрозу для лиц, непосредственно участвующих в процессе производства [23–25]. В некоторых странах (Франция, Великобритания, Ирландия) обозначилось снижение количества случаев инфекций MRSA, что связывают с внедрением специальных мер контроля этой инфекции в стационарах [22]. Несмотря на эти тенденции появляются доказательства того, что *S. aureus* становится важнейшим возбудителем сепсиса в развитых странах. В некоторых развивающихся странах инфекции, вызванные MRSA, составляют более 20% всех стафилококковых инфекций, при этом летальность по сравнению с развитыми странами увеличилась в 2 раза. Резистентность стафилококков в этих регионах также связана с оказанием медицинской помощи, усиливается широким доступом к АБ в условиях ограниченных возможностей проведения микробиологических исследований [26–29].

## Бактериемия, АИ и ИЭ

Бактериemia, вызванная *S. aureus*, повышает вероятность неблагоприятного исхода, возникновения у 1/3 пациентов метастатических очагов (остеомиелит, эндокардит) [4–6]. ИЭ является характерным осложнением BSA, сопровождается высоким риском жизнеугрожающих эмболий и летального исхода [28–30]. Значительные изменения в оказании медицинской помощи привели к появлению новых факторов риска ИЭ [31]. Раньше ИЭ был тесно связан с ревматическим поражением сердца, в настоящее время в развитых странах большее значение приобретают дегенеративные или врожденные заболевания, наличие устройств, имплантируемых в сердце. Количество таких устройств значительно увеличи-

лось: ежегодно в США устанавливается около 300 тыс. водителей ритма, 85 тыс. механических клапанов сердца и 700 устройств, поддерживающих функцию сердца [32]. Количество устройств, обеспечивающих ритмичное сокращение сердца, увеличилось на 49% в 1996–2003 гг., за это же время количество инфекций, связанных с этими устройствами, выросло в 3,1 раза [33]. Количество инфекций увеличилось в 6 раз при имплантации дефибрилляторов, обеспечивающих кардиоверсию [33]. Количество инфекций возрастает из-за необходимости имплантации электродов, увеличения продолжительности имплантации, возрастания сложности имплантируемых устройств, количества областей установки и объема хирургической помощи.

Проблема инфекций имплантированных устройств особенно об-

острается при возникновении BSA. Для назначения целенаправленной терапии обычно требуется извлечение и посев имплантированного устройства. У половины пациентов с удаленными устройствами или искусственными клапанами при возникновении BSA возникала инфекция [34, 35]. Показано, что количество инфекций, имплантированных в сердце устройств пациентов с BSA, возрастает до 55% по сравнению с 12% у пациентов с АИ, вызванными грамотрицательной флорой [32, 36–37]. Важную патогенетическую роль играет способность *S. aureus* колонизировать чужеродную поверхность с формированием биопленки, затрудняющей лечение инфекций без удаления колонизованных устройств. Удаление таких устройств, например водителя ритма, технически сложно и затратно, может сопровождаться негативным функциональным эффек-

[illegible]

Таблица 1. Препараты для лечения инфекций, вызванных резистентными к метициллину *Staphylococcus aureus*

Препарат, класс, характер киллинга	Показания	Доза и путь введения
Ванкомицин, гликопептид, бактерицидный	Сепсис, эндокардит, инфекции костей и суставов (остеомиелит), инфекции ЦНС (менингит), инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония), ИКМТ	1 г в/в 2 раза в сутки
Даптомидин, циклический липопептид, бактерицидный	Осложненные ИКМТ у взрослых; бактериемия, вызванная <i>S. aureus</i> , включая установленный или предполагаемый ИЭ	Осложненные ИКМТ – 4 мг/кг в/в 1 раз в сутки, бактериемия, ИЭ – 6 мг/кг в/в 1 раз в сутки
Линезолид, оксазолидинон, бактериостатик	Пневмония (внебольничная и госпитальная), ИКМТ, энтерококковые инфекции, в том числе вызванные резистентными к ванкомицину штаммами <i>Enterococcus faecalis</i> и <i>E. faecium</i> , и другие инфекции, вызванные чувствительной грамположительной флорой, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией	600 мг в/в, внутрь 2 раза в сутки
Тигециклин, глицилциклин, бактериостатик	Осложненные ИКМТ, внебольничная пневмония, абдоминальные инфекции	100 мг в/в (нагрузочная доза), затем по 50 мг 2 раза в сутки

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; в/в – внутривенно.

том [38, 39]. Для диагностики инфекций необходимо знать ранние признаки инфекций (лихорадка, анорексия, потеря веса, боль в мышцах, диспноэ и отек), учитывать отсутствие строгих научных доказательств пользы профилактического введения АБ перед проведением рутинных инвазивных процедур [38]. Оценка применения АБ с целью профилактики ИЭ у пациентов с наличием факторов риска никогда не проводилась в контролируемых исследованиях, а рекомендации были основаны на экспериментальных данных. Имеются доказательства того, что эндокардит чаще возникает в результате транзиторной бактериемии, возникающей в связи с событиями обычной жизни (туалет зубов, использование зубочисток, жевание пищи), а не проведением медицинских процедур в полости рта, желудочно-кишечном или урогенитальном тракте. Профилактика с помощью АБ способна предотвращать только незначительное количество случаев ИЭ, а риск побочных эффектов, связанных с АБ, превосходит пользу. Имеются данные по распространенности ИЭ у пациентов с BSA, которая составляет 11–50% в зависимости от изучаемой популяции пациентов и дизайна исследования [4, 6, 35, 40, 41].

### Стафилококки и генетика

Механизмы, приводящие к BSA, являются различными и связаны с особенностями пациентов (сахарный диабет, иммуносупрессия) и факторов окружающей среды (госпитализация) [12]. Имеются противоречия в оценке патогенности *S. aureus*, однако общепризнано, что все клоны в определенных условиях способны быть причиной инфекции [42, 43]. Имеются доказательства горизонтального переноса генов между штаммами, в результате чего происходит изменение вирулентности [44]. Поэтому различия распространенности генов ви-

рулентности у клоновразных регионов может приводить к различиям в распространенности инвазивных инфекций [45, 46].

Прямой связи между определенными генами вирулентности и инвазивным характером заболевания не установлено, однако такая связь может возникать при их чрезмерном количестве. Результатом присутствия одного из генов вирулентности является наличие на поверхности микроба молекул, распознающих адгезивный матрикс (MSCRAMM), например фактора адгезии (Clf) A и B, фибронектинсвязывающего белка A и B (FnBPA и B), белка с повторами серина-аспартата (Sdr), которые позволяют *S. aureus* прикрепляться к тканям человека и запускать начало колонизации или инфекции [47]. Эта группа генов вирулентности также способна стимулировать активацию и агрегацию тромбоцитов, способствуя тромбообразованию [48]. Агрегация тромбоцитов и образование тромбов лежат в основе формирования вегетаций при ИЭ, позволяют микробу колонизовать клапаны сердца. Более того, определенные MSCRAMMs также усиливают взаимодействие клеток, подавляют механизмы защиты человека и действия антибактериальных препаратов [49, 50]. Кроме MSCRAMM имеется множество токсинов и суперантигенов, способных повреждать мембраны клеток, вызывать токсическое поражение тканей и септический шок [51]. Имеются данные о связи некоторых факторов вирулентности (fnbA, cna, sdrE, sej, eta, hlg, ica) и инвазивным характером инфекций [44]. Однако в другом исследовании не удалось подтвердить зависимости между инвазивностью и геном *sdrE*, но подтверждена связь между геном *sdrD* и остеомиелитом [52, 53]. Имеются данные о связи между персистенцией бактериемии и наличии адгезина, связывающегося с коллагеном, spa и токсином-1 синдрома токсического

шока (tst) [54]. Эти факты не соответствуют данным других авторов, обнаруживших связь между персистирующей бактериемией и seg, при этом наличие лейкоцидина Пантона–Валентайна (LPV) не ухудшало клинического исхода [55]. PVL относится к семейству синергогигиенотропных токсинов, которые повреждают оболочки клеток с помощью формирования пор в клеточной мембране, приводящих к некрозу тканей и разрушению лейкоцитов [42, 56]. Обнаружена связь наличия PVL с большим количеством инфекций: ИКМТ (абсцессы), некротизирующей пневмонией, артритом и внебольничными инфекциями, вызванными MRSA [43, 57–59]. Если PVL играет определенную роль в патогенезе различных инфекций, то становятся понятными особенности географической распространенности гена PVL и характер деструктивных стафилококковых инфекций в некоторых регионах мира [45, 55].

### Лечение BSA

Для лечения BSA, вызванной MSSA, основными препаратами являются b-лактамы, существующие рекомендации рассматривают в качестве стандарта лечения пенициллины стабилиты (оксациллин) и цефалоспорины 1–2-й генерации. Обсуждается продолжительность лечения, однако согласно последним рекомендациям минимальная продолжительность неосложненной бактериемии должна составлять не менее 14 сут [41].

### Лечение разных инфекций, вызванных MRSA

В табл. 1 представлены основные характеристики препаратов для лечения инфекций, вызванных MRSA, которые разрешены для применения и используются в РФ. Необходимо отметить, что те же самые препараты применяются по показаниям в Европе и США.



Таблица 2. Антибактериальная терапия (АБТ) тяжелых инфекций, вызванных MRSA		
Диагноз	Условия	Режим АБТ или рекомендация
Неосложненная бактериемия, взрослые	Есть: MRSA из крови; улучшение после 72 ч АБТ	ванкомицин (A-II) или
	Нет: ИЭ, имплантированных протезов, MRSA из крови после 2–4 сут АБТ; метастатических очагов	даптомицин 6 мг/кг в/в раз в сутки (AI) не менее 2 нед
Осложненная бактериемия, взрослые	Есть: MRSA из крови Нет: критериев неосложненной бактериемии	ванкомицин (A-II) или даптомицин 6 мг/кг (AI) 4–6 нед
ИЭ, взрослые	Естественный клапан	ванкомицин (A-II) или даптомицин 6 мг/кг (A-I) 6 нед
	Искусственный клапан	ванкомицин в/в и рифампицин 300 мг внутрь или в/в через 8 ч 6 нед и гентамицин 1 мг/кг в/в через 8 ч 2 нед (B-III)
Дозирование и мониторинг концентрации ванкомицина		
Общие рекомендации, взрослые	Консенсусное соглашение American Society of Health-System Pharmacists, IDSA и Society of Infectious Diseases Pharmacists	15–20 мг/кг (по актуальному весу) в/в через 8–12 ч, но не более 2 г на 1 введение у пациентов с нормальной функцией почек (B-III)
Тяжелые пациенты (сепсис, ИЭ), взрослые	При подозрении на инфекцию, вызванную MRSA	25–30 мг/кг (по актуальному весу)
	Имеется риск синдрома красного человека и анафилаксии, связанных с высокой дозой ванкомицина	Продленная инфузия (2 ч) и предварительное введение антигистаминных препаратов (C-III)
Бактериемия, ИЭ, вызванные MRSA, взрослые	Определение остаточной концентрации является наиболее точным и практичным методом дозирования ванкомицина (B-II)	Достижение остаточной концентрации 15–20 мкг/мл (B-II)
	Остаточная концентрация в сыворотке должна определяться после достижения равновесного состояния, перед введением 4–5 дозы АБ	Определение пиковой концентрации ванкомицина не рекомендуется (B-II)
	Мониторинг остаточной концентрации ванкомицина	Тяжелые инфекции, пациенты с ожирением, нарушением функции почек (в том числе на гемодиализе) или флюктуирующем объеме распределения АБ (тяжелый сепсис, септический шок) (A-II)
	Постоянное введение ванкомицина	Не рекомендуется (A-II)
Бактериемия, ИЭ, вызванные MRSA, дети	Тяжелые или инвазивные инфекции	15 мг/кг в/в через 6 ч (B-III)
	Эффективность и безопасность целевой остаточной концентрации 15–20 мкг/мл нуждается в изучении	Может рассматриваться при тяжелых (бактериемия, ИЭ) инфекциях (B-III)
Для штаммов с МПК менее 2 мкг/мл (согласно стандартам CLSI)	Имеется клиническая и микробиологическая эффективность	Продолжение лечения ванкомицином вне зависимости от МПК (A-III)
	Нет клинической и микробиологической эффективности, несмотря на адекватную хирургическую обработку или удаление очага инфекции	Альтернативный препарат с учетом МПК
Для штаммов с МПК более 2 мкг/мл	Промежуточно-резистентные к ванкомицину <i>S. aureus</i> (VISA) или резистентные <i>S. aureus</i> (VRSA)	Альтернативные препараты (A-III)

## Ванкомицин

Остается стандартом лечения бактериемии и ИЭ, вызванных MRSA. Несмотря на огромный опыт и доказательства применения ванкомицина в настоящее время он не рассматривается в качестве идеального препарата из-за плохой тканевой пенетрации, низкой бактерицидности, неудобного (продолжительного капельного) введения и большого количества побочных эффектов [56]. Показано, что прогноз инвазивной инфекции, вызванной MSSA, при лечении ванкомицином существенно хуже, чем при лечении б-лактамами [57–59]. Противоречивая взаимосвязь между минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ванкомицина и результатом лечения пациентов с инфекциями, вызванными чувствительными к ванкомицину штаммами. В некоторых исследованиях показана связь

между повышением МПК ванкомицина (1,5–2,0 мкг/мл) у чувствительных к ванкомицину штаммов и неблагоприятным прогнозом заболевания [60–63]. Еще одной проблемой стало появление штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину, которые могут быть разделены на 3 категории: резистентные к ванкомицину штаммы (VRSA; МПК ≥ 16 мкг/мл); штаммы с промежуточной чувствительностью (VISA; МПК ≥ 4 мкг/мл) и гетерорезистентные штаммы с промежуточной чувствительностью (hVISA), у которых МПК ниже 4 мкг/мл, однако имеется субпопуляция микробов, растущая при более высоких МПК [64]. Резистентные штаммы встречаются чрезвычайно редко, штаммы VISA являются причиной нозокомиальных инфекций, вызывают вспышки и колонизацию [65, 66]. Наблюдается рост количе-

ства штаммов hVISA среди MRSA, которые составляет 6–11% [65, 67–68]. При этом среди возбудителей ИЭ их вклад достоверно выше и составляет около 29% [69]. Для штаммов hVISA характерно более продолжительный период бактериемии и наличие очагов метастатических инфекций в виде ИЭ и остеомиелита, однако при этом нет достоверных данных, свидетельствующих об увеличении летальности [69–71]. Другой важной особенностью является прогрессивное повышение МПК (МПК-дрейф) [72, 73]. Однако в крупных эпидемиологических исследованиях не получено подтверждений этих тенденций и предполагается, что описанный в нескольких центрах дрейф МПК отражает смену типа штамма или даже изменения в лабораторных методах определения [74]. Тем не менее в нескольких исследованиях показано,



что при более высоких значениях МПК чаще наблюдается неэффективность лечения и неблагоприятные исходы по сравнению с менее низкими [75, 76]. Распространенность резистентности к ванкомицину наблюдается у всех типов MRSA и требует уже в настоящее время внедрения альтернативных препаратов для лечения инфекций, вызванных MRSA.

### Даптомицин

Даптомицин является циклическим липопептидом с быстрым бактерицидным эффектом в отношении *S. aureus* [77]. При прямом сравнении даптомицина и ванкомицина у пациентов с бактериемией, связанной с катетеризацией сосудов, получены достоверные различия по ряду принципиальных клинических и микробиологических показателей [108]. Применение даптомицина приводило к более быстрому регрессу клинической симптоматики (85 и 76%,  $p=0,04$ ), элиминации возбудителя (78 и 34%,  $p<0,001$ ) и клинической эффективности (68 и 32%,  $p=0,003$ ). В другом исследовании показано, что продолжительность применения даптомицина до выздоровления составила 18 сут, в то время как ванкомицина – 25,6 дней ( $p=0,004$ ) [109]. При сравнении летальности пациентов с MRSA-бактериемией, получавших даптомицин, был получен более низкий показатель (9%) по сравнению с ванкомицином (20%) [107]. По данным исследования CORE, в котором оценивалась клиническая эффективность у пациентов с бактериемией, эффективность даптомицина была выше препаратов сравнения [114].

При оценке безопасности даптомицина было показано отсутствие различий с препаратами сравнения. Так, у пациентов, получавших стандартную терапию, чаще развивалось нарушение функции почек, а при применении даптомицина – повышение уровня креатинфосфокиназы в крови [78]. Это известная особенность даптомицина, который требует еженедельного контроля уровня креатинфосфокиназы для профилактики миопатии [79–81]. Другие побочные явления, например периферическая нейропатия, нефропатия и гепатотоксичность, встречались достаточно редко [81]. В целом даптомицин характеризуется высоким уровнем безопасности и хорошо переносился при однократном введении в течение суток, что позволяет расширить его применение на группу амбулаторных пациентов.

Несмотря на достаточно широкий опыт клинического применения

даптомицина, описано несколько случаев резистентности *S. aureus* к препарату [110–113].

### Линезолид

Является первым представителем класса оксазолидинонов, подавляет синтез белка в рибосомах бактерий, обладает бактериостатическим эффектом в отношении стафилококков [86]. Важной особенностью является высокая биодоступность при приеме внутрь и, следовательно, возможность приема внутрь или внутривенного введения. Во многих клинических исследованиях проводилось сравнение линезолида со стандартными препаратами для лечения пневмонии и ИКМТ [87–91]. Проведены сравнительные исследования лечения различных инфекций, вызванных *S. aureus* [87–92]. Однако при лечении АИ, связанных с катетеризацией сосудов, обнаружена более высокая летальность в группе пациентов, получавших линезолид, по сравнению с группой получавших ванкомицин [93]. Эти данные, по мнению регулирующих органов, ограничивают эмпирическое применение линезолида у пациентов с катетерными инфекциями. Показано, что при лечении персистирующей бактериемии, вызванной MRSA, достоверно большее количество пациентов с миелосупрессией (тромбоцитопения) было среди получавших линезолид [94].

Имеются данные о снижении максимальной концентрации линезолида на 21% при одновременном применении с рифампицином – одного из альтернативных препаратов для лечения инфекций, вызванных MRSA, однако клиническое значение этих данных остается непонятным [95]. Имеются указания на потенциальную возможность возникновения тяжелых побочных эффектов при лечении линезолидом. В большинстве исследований линезолид хорошо переносился, однако описано возникновение обратимой миелосупрессии (тромбоцитопении) при продолжительном применении препарата. Имеются описания лактат-ацидоза, нейропатии зрительных и периферических нервов, возникновение серотониноподобного синдрома при одновременном применении с ингибиторами обратного захвата серотонина – антидепрессантов, применяющихся в психиатрической практике [96]. Большинство побочных эффектов полностью или частично исчезало после окончания лечения, однако периферическая нейропатия могла оставаться. Описана резистентность к линезолиду клиническим штаммов, в том числе

– вспышки инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии, вызванных резистентными *S. aureus* [97–100]. В целом линезолид не должен применяться для лечения BSA.

### Тигециклин

Тигециклин является глицилциклином с бактериостатическим эффектом против грамположительных бактерий, в том числе *S. aureus*. Применение тигециклина разрешено для лечения осложненных ИКМТ и абдоминальных инфекций, включая вызванные MRSA и энтеробактериями – продуцентами б-лактамазрасширенного спектра [101–104]. При сравнении тигециклина со стандартными препаратами у больных вторичной бактериемией клиническая эффективность составила соответственно 81 и 79% ( $p=0,702$ ) [105]. При применении тигециклина не выявлено тяжелых токсических или побочных реакций, при проведении гемодиализа не требовалось изменение дозы. Тошнота и рвота были наиболее частыми побочными эффектами (20–40%) и могли быть связаны с применением высокой дозы [101–104]. Уровень доказательств и клинический опыт применения тигециклина является очень ограниченными, поэтому для лечения BSA препарат не рассматривается.

### Практические рекомендации по лечению тяжелых инфекций, вызванных MRSA

В 2011 г. вышли первые рекомендации по лечению тяжелых инфекций, вызванных MRSA, подготовленные ведущими специалистами из США [106]. В медицинских профессиональных блогах они получили одобрительную оценку и рассматриваются как «жизненные» и «полезные с практической точки зрения». Эти рекомендации ранжированы по степени доказательности и касаются различных по тяжести и локализации инфекций. В табл. 2 изложены основные положения этих рекомендаций, относящиеся к лечению бактериемии, эндокардита и особенностей современного применения ванкомицина.

### Заключение и перспективы

Бактериemia, вызванная *S. aureus*, становится все более актуальной проблемой для здравоохранения из-за возрастания распространенности, неблагоприятных результатов и стоимости лечения. Эпидемиологические исследования указывают на рост количества пациентов с факторами риска инфекций, вызванных резистентной флорой в госпитальной и внебольничной

среде. Возрастает количество пациентов с имплантируемыми устройствами, особенно в сердце, которые оказывают неблагоприятное влияние и увеличивают распространенность BSA и ИЭ.

Другими актуальными проблемами является неоптимальная эффективность применения ванкомицина для лечения инфекций, вызванных MRSA, распространение резистентности и риска неэффективности лечения. Среди новых препаратов, подходящих для лечения АИ и ИЭ у взрослых, более привлекательным выглядит даптомицин, что определяется его быстрым бактерицидным эффектом в отношении планктонных и фиксированных в биопленках микробов, что особенно актуально для BSA и ИЭ. Линезолид рассматривается в качестве препарата для лечения только тех АИ, которые вызваны стафилококками с промежуточной резистентностью (VISA) или резистентными (VRSA) к ванкомицину.

В фармакодинамических исследованиях с учетом особенностей современной грамположительной флоры была обоснована необходимость применения ванкомицина в дозах, которые существенно превышают обычные и применение которых может привести к повышению токсичности. Для обоснования применения таких доз необходимо проводить мониторинг концентрации ванкомицина, что обычно не проводится в рутинной клинической практике.

Перспективы лечения BSA необходимо изучать, поэтому нужны рандомизированные контролируемые исследования для определения роли новых АБ в лечении BSA и особенно ИЭ. Внедрение инновационных стратегий, включая вакцинацию против *S. aureus*, вероятно, позволит в перспективе снизить количество инфекций и тяжелых осложнений.

#### Литература

1. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 5 (1): 59–69.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348 (16): 1546–54.
3. Lyytikäinen O, Ruotsalainen E, Jarvinen A et al. Trends and outcome of nosocomial and community-acquired bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* in Finland 1995–2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24 (6): 399–404.
4. Benfield T, Espersen F, Frimodt-Møller N et al. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1981 and 2000. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (3): 257–63.
5. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003; 163 (17): 2066–72.

6. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de Wit K et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation – a study of 521 patients in Germany. *J Infect* 2009; 59 (4): 232–9.
7. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (1): 53–9.
8. Howden BP, Davies JK, Johnson PD et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23 (1): 99–139.
9. Rasmussen RV, Fowler VG, Skov R, Bruun NE. Future Challenges and Treatment of *Staphylococcus aureus* Bacteremia with Emphasis on MRSA. *Future Microbiology* 2011; 6 (1): 43–56.
10. Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344 (1): 11–6.
11. Wertheim HF, Vos MC, Ott A et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004; 364 (9435): 703–5.
12. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000–2006. *J Infect Dis* 2008; 198 (3): 336–43.
13. Frimodt-Møller N, Espersen F, Skinboj P, Rosdahl VT. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1957 to 1990. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3 (3): 297–305.
14. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980–1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91 (3B): 86S–89S.
15. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82 (5): 322–32.
16. Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Mayo Clin Proc* 2007; 82 (10): 1165–9.
17. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1999; 159 (13): 1437–44.
18. Benito N, Miro JM, de Lazzari E et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non – nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 586–94.
19. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sabm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 2.
20. Kleven RM, Morrison MA, Nadle J et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298 (15): 1763–71.
21. Lesens O, Hansmann Y, Brammigan E et al. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia and the risk for methicillin resistance: is the Centers for Disease Control and Prevention definition for community-acquired bacteremia still appropriate? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26 (2): 204–9.
22. EARSS Management Team: European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2008. Bilthoven. The Netherlands.

23. Kaiser AM, Haenen AJ, de Neeling AJ, Vandenbroucke-Grauls CM. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and risk factors for carriage in Dutch hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (11): 1188–90.
24. Moodley A, Nighthingale EC, Stegger M et al. High risk for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among Danish veterinary practitioners. *Scand J Work Environ Health* 2008; 34 (2): 151–7.
25. van Cleef BA, Verkade EJ, Wulf MW et al. Prevalence of livestock-associated MRSA in communities with high pig-densities in The Netherlands. *PLoS ONE* 2010; 5 (2): e9385.
26. Nickerson EK, Wutibekman V, Day NP et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rural Asia. *Lancet Infect Dis* 2006; 6 (2): 70–1.
27. Nickerson EK, Hongsuwan M, Limmatburotsakul D et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a tropical setting: patient outcome and impact of antibiotic resistance. *PLoS ONE* 2009; 4 (1): e4308.
28. Rasmussen RV, Snygg-Martin U, Olaison L et al. Major cerebral events in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe? *Cardiology* 2009; 114 (4): 284–91.
29. Roder BL, Wandall DA, Espersen F et al. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997; 102 (4): 379–86.
30. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293 (24): 3012–21.
31. Darouiche RO. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (9): 1567–72.
32. Voigt A, Sbalaby A, Saba S. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (3): 590–1.
33. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001; 104 (9): 1029–33.
34. El-Abdab F, Benjamin DK Jr, Wang A et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2005; 118 (3): 225–9.
35. Sobail MR, Usulan DZ, Khan AH et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (18): 1851–9.
36. Usulan DZ, Sobail MR, St Sauver JL et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167 (7): 669–75.
37. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 458–77.
38. Chiu VH, Crosslin DR, Friedman JY et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with prosthetic devices: costs and outcomes. *Am J Med* 2005; 118 (12): 1416.
39. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30 (19): 2369–413.
40. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (4): 1072–8.
41. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Møller N et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999; 159 (5): 462–9.



42. Melles DC, Gorkink RF, Boelens HA et al. Natural population dynamics and expansion of pathogenic clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2004; 114 (12): 1732–40.
43. Feil EJ, Cooper JE, Grundmann H et al. How clonal is *Staphylococcus aureus*? *J Bacteriol* 2003; 185 (11): 3307–16.
44. Campbell SJ, Deshmukh HS, Nelson CL et al. Genotypic characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from a multinational trial of complicated skin and skin structure infections. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (2): 678–84.
45. Harris SR, Feil EJ, Holden MT et al. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science* 2010; 327 (5964): 469–74.
46. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Hook M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48: 585–617.
47. Mijalovic H, Loughman A, Brennan M et al. Both complement- and fibrinogen-dependent mechanisms contribute to platelet aggregation mediated by *Staphylococcus aureus* clumping factor B. *Infect Immun* 2007; 75 (7): 3335–43.
48. O'Brien L, Kerrigan SW, Kaw G et al. Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by *Staphylococcus aureus*: roles for the clumping factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A. *Mol Microbiol* 2002; 44 (4): 1033–44.
49. Edwards AM, Potts JR, Josefsson E, Massey RC. *Staphylococcus aureus* host cell invasion and virulence in sepsis is facilitated by the multiple repeats within FnBPA. *PLoS Pathog* 2010; 6 (6): e1000964.
50. Sabat A, Melles DC, Martirosian G et al. Distribution of the serine-aspartate repeat protein-encoding sdr genes among nasal carriage and invasive *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (3): 1135–8.
51. Trad S, Allignet J, Frangeul L et al. DNA microarray for identification and typing of *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (5): 2054–64.
52. Xiong YQ, Fowler VG, Yeaman MR et al. Phenotypic and genotypic characteristics of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in vitro and in an experimental endocarditis model. *J Infect Dis* 2009; 199 (2): 201–8.
53. Lalani T, Federspiel JJ, Boucher HW et al. Associations between the genotypes of *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates and clinical characteristics and outcomes of bacteremic patients. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (9): 2890–6.
54. Croze M, Dauwalder O, Dumitrescu O et al. Serum antibodies against Pantone-Valentine leukocidin in a normal population and during *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (2): 144–8.
55. Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82 (5): 333–9.
56. Gentry CA, Rodvold KA, Novak RM et al. Retrospective evaluation of therapies for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (5): 990–7.
57. Stryeński ME, Szczep LA, Benjamin DK Jr et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (2): 190–6.
58. Lodise TP, Graves J, Evans A et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52 (9): 3315–20.
59. Pea F, Viale P. Is the minimum inhibitory concentration of vancomycin an infallible predictor of the clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin? *Clin Infect Dis* 2009; 49 (4): 642–3.
60. Price J, Atkinson S, Llewellyn M, Paul J. Paradoxical relationship between the clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia and the minimum inhibitory concentration of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (7): 997–8.
61. Lalueza A, Chaves F, San JR et al. Is high vancomycin minimum inhibitory concentration a good marker to predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia? *J Infect Dis* 2010; 201 (2): 311–2.
62. Wikler MA, Cockerill FR 3rd, Craig WA et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventeenth International Supplement M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, PA, USA 2006; 26 (3).
63. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (5): 398–408.
64. Hidri N, Timsit JF et al. Control and outcome of a large outbreak of colonization and infection with glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (2): 170–8.
65. Garnier F, Chaignier D, Walsb T et al. A 1 year surveillance study of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* strains in a French hospital. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57 (1): 146–9.
66. Maor Y, Rabau G, Belasov N et al. Prevalence and characteristics of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care center. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (5): 1511–4.
67. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM et al. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 2009; 200 (9): 1355–66.
68. Charles PG, Ward PB, Johnson PD et al. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (3): 448–51.
69. Maor Y, Hagin M, Belasov N et al. Clinical features of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia versus those of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *J Infect Dis* 2009; 199 (5): 619–24.
70. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001 to 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (4): 788–94.
71. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (11): 3883–6.
72. Sader HS, Fey PD, Fish DN et al. Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in nine U.S. medical centers from 2002 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (10): 4127–32.
73. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (6): 2398–402.
74. Soriano A, Marco F, Martinez JA et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (2): 193–200.
75. Rolston KV, Nguyen H, Amos G et al. A randomized double-blind trial of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of Gram-positive bacteremia in patients with cancer. *J Infect Dis* 1994; 169 (2): 350–5.
76. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355 (7): 653–65.
77. Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE et al. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (12): e108–e110.
78. Patel SJ, Samo TC, Suki WN. Early-onset rhabdomyolysis related to daptomycin use. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (5): 472–4.
79. Enoch DA, Bygott JM, Daly ML, Karas JA. Daptomycin. *J Infect* 2007; 55 (3): 205–13.
80. Silverman JA, Mortin LJ, Vanpraagh AD et al. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191 (12): 2149–52.
81. Patel JB, Jevitt LA, Hageman J et al. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (11): 16523.
82. Cui L, Tomlinaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (3): 1079–82.
83. Mwangi MM, Wu SW, Zhou Y et al. Tracking the in vivo evolution of multidrug resistance in *Staphylococcus aureus* by whole-genome sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (22): 9451–6.
84. Stryeński ME, Grabam DR, Wilson SE et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by Gram-positive organisms. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (11): 1683–93.
85. Jakšić B, Martinelli G, Perez-Oteyza J et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (5): 597–607.
86. Lin DF, Zhang YY, Wu JF et al. Linezolid for the treatment of infections caused by Gram-positive pathogens in China. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (3): 241–9.
87. Stevens DL, Herr D, Lampiris H et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (11): 1481–90.
88. Tascini C, Gemignani G, Doria R et al. Linezolid treatment for Gram-positive infections: a retrospective comparison with teicoplanin. *J Chemother* 2009; 21 (3): 311–6.
89. Wilcox M, Natuwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (2): 335–44.
90. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or b-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008; 8 (1): 53–66.
91. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a Phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (2): 203–12.
92. Jang HC, Kim SH, Kim KH et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (3): 395–401.
93. Gandelman K, Zhu T, Fabini OA et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol* 2010. DOI:10.1177/0091270010366445 (Epub ahead of print).
94. Falagas ME, Vardakas KZ. Benefit-risk assessment of linezolid for serious Gram-positive bacterial infections. *Drug Saf* 2008; 31 (9): 753–68.
95. Sanchez GM, de la Torre MA, Morales G et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010; 303 (22): 2260–4.
96. Morales G, Picazo JJ, Baos E et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfr* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (6): 821–5.

98. Potoski BA, Adams J, Clarke L et al. Epidemiological profile of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (2): 165–71.
99. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 358 (9277): 207–8.
100. Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (8): 2538–44.
101. Florescu I, Beuran M, Dimov R et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl. 1): i17–i28.
102. Saccidanand S, Penn RL, Embil JM et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: results from a Phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005; 9 (5): 251–61.
103. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (4): 518–24.
104. Gardiner D, Dukart G, Cooper A, Babinchak T. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteremia: pooled results from 8 Phase III clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (2): 229–38.
105. Koomanachai P, Crandon JL, Nicolau DP. Newer developments in the treatment of Gram-positive infections. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (17): 2829–43.
106. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52 (3): 285–92.
107. Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to MRSA with a High Vancomycin MIC: a Case-Control Study. *Treatment of MRSA with High Vancomycin MIC CID* 2012; 54 (1): 51–8.
108. Chaffari A-M et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36 (2): 182–6.
109. Elsevier BV. Retrospective case-control analysis of patients with staphylococcal infections receiving daptomycin or glycopeptide therapy 2011.
110. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1058–60.
111. Skiest DJ. Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 655–6.
112. Marty FM, Yeh WW, Wemmersten CB et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 595–7.
113. Hirschwerk D, Ginocchio CC, Bytthrow M, Condon S. Diminished susceptibility to daptomycin accompanied by clinical failure in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 315–7.
114. Galloway A, Galvan-Guijo B, Gonzalez-Ruiz A, Rodriguez A. Daptomycin in the treatment of bacteraemia: clinical experience in Europe. Abstract P1228.

## Причины летальности при панкреонекрозе и пути ее снижения

М.Д.Дибиров, Г.С.Рыбаков, А.А.Ашимова, А.А.Юанов, Ю.И.Рамазанова, Т.А.Атаев,  
В.М.Талханов, А.М.Алиев, А.А.Магомедов

Кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ

**Резюме.** В статье представлен анализ результатов лечения 6700 пациентов с острым панкреатитом за 10 лет. Представлен протокол лечения, в том числе хирургического, позволяющий оптимизировать терапию и улучшить результаты медицинской помощи.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, летальность, оптимизация лечения.

### Causes of pancreonecrosis-associated death and ways of its reduction

M.D.Dibirov, G.S.Rybakov, A.A.Ashimova, A.A.Yuanov, Yu.I.Ramazanova, T.A.Atayev,  
V.M.Talkhanov, A.M.Aliyev, A.A.Magomedov

Department of Surgical Diseases and Clinical Angiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

**Summary.** The paper analyzes the results of treatment in 6700 patients with acute pancreatitis over 10 years. It presents the protocol for treatment, including surgical treatment, which makes it possible to optimize therapy and to improve the results of medical care.

**Key words:** pancreonecrosis, mortality, treatment optimization.

#### Сведения об авторах

М.Д.Дибиров – зав. кафедрой, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

#### Введение

Заболеваемость и летальность больных с острым деструктивным панкреатитом растут с каждым годом. У 40–70% панкреонекроз осложняется инфицированием, при котором летальность в Москве достигает 15–20% (И.И.Затевихин и соавт., 2002; А.С.Ермолов, 2010)

Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом зависят от множества взаимосвязанных факторов, среди которых следует выделить характер и объем деструкции, инфицирование

поджелудочной железы и различных отделов забрюшинной клетчатки, выраженность полиорганных нарушений и полиморбидность (В.С.Савельев и соавт., 2008).

Органная дисфункция как при стерильном, так и при инфицированном панкреонекрозе является главным детерминантом летальности пациентов (С.З.Бурневич и соавт., 2004).

Проблема острого панкреатита определяется не только неуклонным ростом заболеваемости, длительным затратным лечением,

значительными трудностями хирургического лечения и большой летальностью. Несмотря на лечение значительной остается ранняя до 5–7 сут летальность в первые сутки от ферментативного шока и полиорганной недостаточности, а также поздняя летальность при инфицированном панкреонекрозе и панкреатогенном сепсисе (В.А.Кубышкин, 1996). Печень, сердце, легкие, мозг, почки, слизистая желудка и двенадцатиперстной кишки и в целом кишечник становятся органами-мишенями, которые опреде-



**Таблица 1. Клиническая характеристика при поступлении у больных со стерильным и инфицированным панкреонекрозом**

Показатель	Стерильный панкреонекроз (n=122)	Инфицированный панкреонекроз (n=100)
Возраст	48,6±24,7	60,2±19,8
Пол, м/ж	78/44	66/34
Билиарный панкреатит	38 (31%)	26 (26%)
Алкогольный	40 (32,9%)	38 (38%)
Алиментарный	28 (23%)	18 (18%)
Сосудистый	16 (13%)	18 (18%)
APACHE II, баллы	15,3±2,1	17,4±3,2 (p<0,05)
SOFA, баллы	8,6±2,7	9,3±2,2(p<0,01)
Органная дисфункция		
1-го органа	16 (13%)	5%
2-х органов	22 (18%)	8%
3-х органов	38 (31%)	28%
Мультиорганная недостаточность	46 (38%)	59%
	122 (100%)	100 (100%)

**Таблица 2. Частота и характер органной дисфункции у умерших больных со стерильным панкреонекрозом у 122 больных**

Дисфункция	n	%
Дыхательная	68	55,7
Сердечно-сосудистая	76	62,3
Почечная	50	41
Печеночная	58	47,5
Неврологическая	79	64,8
СКН	82	67,2
ЖКК	26	21,3
Коагулопатические (ДВС-синдром)	30	24,6
Иммунодефицит	28	23
Полисерозит	106	86,9
Примечание. ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание.		

ляют в конечном итоге исход заболевания. Прогрессирующая ранняя и поздняя эндогенная интоксикация является «пусковым механизмом» респираторного дистресс-синдрома, развития печеночно-почечной недостаточности, нарушений центральной и периферической гемодинамики, токсической энцефалопатии, синдрома кишечной недостаточности (СКН), вторичного иммунодефицита, тяжелых поражений слизистых с кровотечением из острых эрозий и язв (Э.И.Гальперин и соавт., 2011). Большинство хирургов, исходя из многочисленных наблюдений и большого опыта лечения панкреонекроза, пришли к единодушному мнению, что при стерильном панкреонекрозе необходимо применять только комплекс консервативных мероприятий с лапароскопической санацией брюшной полости и салниковой сумки на фоне эффективной антибактериальной и детоксикационной терапии, а оперативное лечение выполнять при инфицированном панкреонекрозе и его осложнениях.

Длительная дискуссия о доступах при инфицированном панкреонек-

розе закончилась в пользу мини-инвазивных лапароскопических и пункционных дренирований под ультразвуковым и компьютерно-томографическим наведением, мини-инвазивных оментобурсостомии и ретроперитонеостомии с использованием системы «Мини-ассистент» по М.И.Прудкову. Широкая лапаротомия выполняется только при распространенном панкреатогенном гнойном перитоните (М.В.Данилов, 2001).

В лечении острого панкреатита основными мероприятиями являются: адекватная и своевременная детоксикация, эффективная антибиотикотерапия и противoenзимная терапия, которые направлены на «обрыв» воспалительно-некротического процесса в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке. При этом очень важно вовремя определить динамику процесса, проводя непрерывный лабораторно-инструментальный мониторинг. Основными маркерами характера и динамики эндотоксикоза является амилаза крови.

Для определения путей улучшения результатов лечения острого панкреатита чрезвычайно важен де-

тальный анализ причин летальных исходов и изучение патогенетических механизмов развития осложнений заболевания (С.З.Бурневич и соавт., 2004).

## Материалы и методы

За период 2000 по 2010 гг. на клинических базах ГКБ №50 и ГКБ №81 находилось на лечении 6700 больных с острым панкреатитом. Из них умерли 222 больных, что составило 3,3%. Из умерших в возрасте до 50 лет было 107 (48,1%) человек, 50–59 – 32 (14,4%), 60–74 – 48 (21,6%), свыше 75 лет – 35 (15,8%) (рис. 1).

В активном работоспособном возрасте до 60 лет умерли 139 (62,5%), пожилым и старческом возрасте (60–74) и выше 37,5%. Следует отметить большой процент лиц работоспособного возраста и довольно высокий уровень больных пожилого и старческого возраста с панкреонекрозом, что лет 20–30 назад было редкостью. Внедрение и широкое использование современных методов диагностики и лечения привели к улучшению результатов лечения и снижению летальности. Несмотря на это ежегодно в ГКБ

Таблица 3. Оперативные вмешательства при стерильном панкреонекрозе у 108 больных

Виды операций	Количество операций	%
Лапароскопическое дренирование брюшной полости	80	74
Лапароскопическое дренирование брюшной полости и малого сальника	29	27
Холецистостомия	24	22
Холецистэктомия	16	15
Холецистэктомия + дренирование холедоха:	16	15
а) по Пиковскому	10	9,2
б) по Керу	6	5,5
Всего операций у 108 больных	165	

№50 умирают от 15 до 27 больных, что составляет около 3% при стерильном и инфицированном панкреонекрозе.

Анализ летальности по годам, несмотря на увеличение поступивших больных, четко показывает тенденцию к уменьшению летальности в абсолютных цифрах, что связано с изменением тактики лечения с 2005 г.

Проведенный анализ по летальности в зависимости от времени поступления больных в стационар показал, что 100 (45%) пациентов из 222 умерли в первые 3 сут, в последующие 3 сут умерли еще 22 (10%), от 7 до 20 сут – 49 (22%), позже 21 сут – 51 (23%) (рис. 2).

Для определения факторов риска летальности было проведено детальное обследование по клиническим признакам у 222 умерших от стерильного и инфицированного панкреонекроза (табл. 1).

Больные пожилого и старческого возраста, у которых в анамнезе не выявлены этиологические факторы заболевания, имели явные проявления сосудистых заболеваний: ишемический инсульт, коронарная недостаточность, синдром Лериша, поражение чревного ствола, трофические язвы желудка или другие сосудистые поражения. Диагноз – сосудистый панкреатит.

Мы в своей практике, как и большинство других авторов, выделяем алкогольный панкреатит и алиментарный панкреатит, хотя как алкогольный панкреатит, так и является разновидностью алиментарного, в большинстве случаев возникает на фоне имеющейся алкогольной поливисцеропатии и хронических алкогольных органных дисфункций, на которые необходимо обратить внимание с самого начала. При пищевом алиментарном панкреатите эти исходные изменения отсутствуют. Следовательно, лечение алкогольного панкреатита имеет свои особенности.

Основной причиной летальности при стерильном и инфицированном панкреонекрозе у 69 и 89% соответственно являлись полиорганные дисфункции 3 и более органов при тяжести по APACHE II больше

Рис. 1. Летальность по возрасту (%).

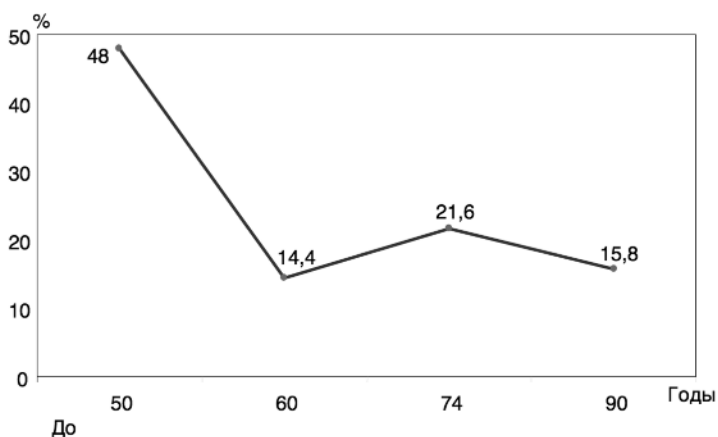
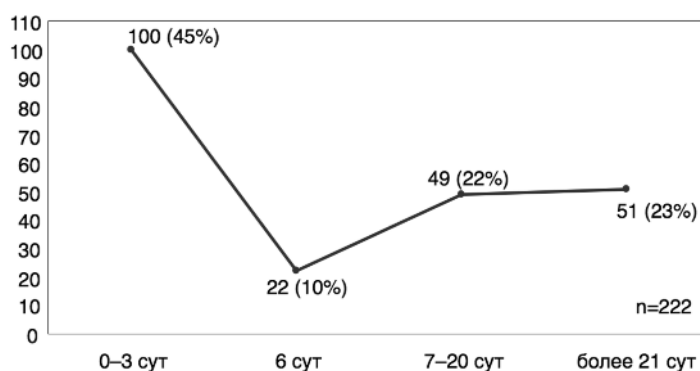


Рис. 2. Летальность по времени после поступления в стационар.



15 баллов. Следует отметить четкое наличие этиологических факторов: алкогольного панкреонекроза в 2 группах больных – в 33 и 38% случаев, билиарного – в 31 и 26% и алиментарного – в 23 и 18% случаев, которых можно было бы при соответствующей санитарно-просветительной работе и адекватной профилактике избежать. Только развитие сосудистого панкреонекроза у 13% больных при стерильной форме и у 18% при инфицированной форме, у лиц старше 70–75 лет невозможно прогнозировать и предотвратить.

По частоте развития органных дисфункций распределение умерших пациентов приведено в табл. 2. В патогенезе летальности и разви-

тия осложнений важнейшую роль играет органный дисфункция и развитие полиорганных нарушений как при стерильном, так и при инфицированном панкреонекрозе.

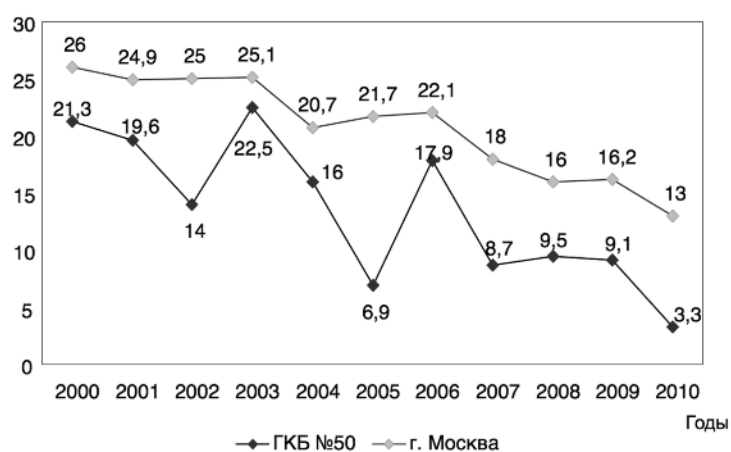
Из табл. 2 следует, что большинству больных со стерильным панкреонекрозом необходимо проводить своевременную профилактику и эффективную терапию и защиту всех 10 приведенных нарушений функции жизненно важных органов и систем.

Важнейшим мероприятием при стерильном панкреонекрозе для профилактики инфицирования и транслокации кишечной флоры в парапанкреатическую клетчатку является быстрая ликвидация пареза кишечника, при котором инфици-

Таблица 4. Причины ранней летальности при стерильном панкреонекрозе у 122 больных

Осложнение стерильного панкреонекроза	Число осложнений	%
Панкреатогенный шок	56	46
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	38	31
Острый гепаторенальный синдром	22	18
Ферментативный полисерозит и комбинации:		
а) ферментативный перитонит с синдромом динамической кишечной непроходимости	84	70
б) плеврит с дыхательной недостаточностью	18	15
в) перикардит с компартмент-синдромом	4	3,3
г) оментобурсит	68	56
Кровотечение из острых стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки	18	15
Респираторный дистресс-синдром	16	13
ТЭЛА	12	10
Тромбоз селезеночной вены с разрывом селезенки	4	3,3
Всего осложнений у 122 больных	2	1,6
	342	

Рис. 3. Послеоперационная летальность при панкреонекрозе (%).



рование происходит в геометрической прогрессии (Б.Р.Гельфанд и соавт., 2010).

Для профилактики и лечения СКН у больных с панкреонекрозом с первых суток необходимо проводить кишечный лаваж, установив для этого эндоскопическим путем назоэнтеральный зонд.

Оперативному лечению при стерильном панкреонекрозе подвергнуты 108 из 122 больных, которым были выполнены различные по характеру и объему операции (табл. 3).

Причиной летальности у лиц моложе 50 лет был в 72% случаев алкогольный панкреатит, в 28% – алиментарный. Среди лиц пожилого и старческого возраста преобладал билиарный панкреатит – 65%, сосудистый панкреатит – 20%, алиментарный – 15%.

Ведущие факторы летальных исходов в первые 7 сут заболевания у больных со стерильным панкреонекрозом приведены в табл. 4. У одного больного было несколько осложнений и полиорганные дисфункции (в среднем 3–4).

Профилактические и лечебные

мероприятия приведены в протоколе лечебной тактики. Среди факторов риска в основном выявлены: поздняя госпитализация у 62%, тотальный или субтотальный некроз поджелудочной железы – 56%, тяжелая сопутствующая патология – 28%, метаболический синдром – 15%. Инфицированный панкреонекроз, полиорганная недостаточность, сепсис и другие осложнения в совокупности (n=283) послужили причиной летальности у 100 (45%) из 220 умерших больных.

При инфицированном панкреонекрозе причинами летальности наряду с основными органными дисфункциями, которые приведены в табл. 5, является частое развитие у больных тяжелого иммунодефицита, панкреатогенного сепсиса, перитонита, желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) из острых эрозий и язв у 20%, тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) – 12%. У одного больного встречалось несколько осложнений (в среднем 3).

При инфицированном панкреонекрозе из 100 умерших оператив-

ному лечению подвергнуты 92 (табл. 6). Из остальных 8 больных из-за отказа от операции по возрастным и полиморбидным показателям умерли 5, а тяжесть состояния с крайне нестабильной гемодинамикой послужила причиной отказа (решением консилиума) от оперативного вмешательства у 3 пациентов.

Всего 115 операций, выполненных у 92 (100%) больных. Количество повторных программных са-наций в таблицу не вошли.

Непосредственные причины летальности у 100 больных приведены в табл. 7.

Органную дисфункцию определяли по критериям Pancreatic Surgery Association (1996 г.) на основании лабораторных данных и показателей специальных методов: ультразвукового исследования, компьютерной томографии, спиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, спирометрии, электрокардиографии, эхокардиографии, степени тканевой перфузии (лазерная доплерография).

Исходя из тяжести состояния больных нами составлен протокол интенсивной терапии панкреонекроза, который включает следующие основные позиции:

1. Достаточная инфузионная терапия на фоне форсированного диуреза;
2. Респираторная поддержка и контроль гипоксии;
3. Экстракорпоральные методы детоксикации: плазмаферез, гемодиализ, ультрафильтрация;
4. Мощная стартовая антибактериальная терапия карбопенемами или фторхинолонами II–III поколения с метронидазолом;
5. Обезболивание;
6. Ранняя нутритивная поддержка и энтеросорбция через назоэнтеральный зонд;

**Таблица 5. Частота и характер органной дисфункции при инфицированном панкреонекрозе и парапанкреатите у 100 больных**

Характер органной дисфункции	Число осложнений	%
Дыхательная недостаточность	28	28
Гепаторенальный синдром	56	56
Панкреатогенный сепсис	76	76
ЖКК	20	20
Тяжелый иммунодефицит	86	86
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	17	17
Итого	283	

**Таблица 6. Характер оперативных вмешательств при инфицированном панкреонекрозе и его осложнениях, выполненных у 92 больных**

Виды операций	Количество операций	%
Лапароскопическая санация и дренирование сальниковой сумки при неоднородном содержимом и некрсеквестрэктомии	22	24
Оментобурсостомия через мини-доступ и последующие санации	36	39
Оментобурсостомия, люмботомия, лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование, программированные санации.	33	36
Лапаротомия, резекция тонкой и толстой кишки (10), санация желчных путей, спленэктомия (4)	14	14,3
Лапаротомия, остановка аррозивных кровотечений	6	6,5
Лапаротомия, санация брюшной полости, спленэктомия (аррозивное кровотечение в области хвоста панкреаса)	2	2,1
Лапаротомия, гастротомия, остановка кровотечения из острых эрозий и язв	2	2,1

**Таблица 7. Непосредственные причины летальности при инфицированном панкреонекрозе**

Причины летальности	Число больных	%
Продолжающиеся гнойный парапанкреатит и флегмона забрюшинного пространства	20	20
Продолжающийся фиброзно-гнойный перитонит	9	9
Гнойный холангит и абсцессы печени	6	6
Аррозивное кровотечение	4	4
Полиорганная недостаточность	49	49
ТЭЛА	4	4
Острая коронарная недостаточность	4	4
Некроз желудка и кишечника из-за нарушения кровоснабжения	4	4
Всего...	100	100

- Защита слизистых желудка и двенадцатиперстной кишки: Н<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы (квamatел, пантопразол, лосек);
- Антисекреторные препараты (даларгин, октреотид, соматостатин);
- Предупреждение транслокации кишечной флоры (раннее восстановление пассажа кишечника, кишечный лаваж, перидуральный блок, стимуляция);
- Профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений;
- Своевременная и адекватная санация гнойных очагов;
- Иммуностимулирующая и иммунозаместительная терапия;
- Синдромальное лечение: пункции дренирование плевральной полости, пункции перикарда, небулайзерная терапия, консервативная или хирургическая

(перевязка вен, установка кава-фильтра, тромбэктомия), профилактика тромбоэмболических осложнений.

С 2005 г. мы строго придерживаемся этого протокола лечения острого панкреатита, что привело к резкой динамике снижения послеоперационной и общей летальности.

Сравнительная динамика послеоперационной летальности по годам в Москве и клинике приведена на рис. 3.

Из рисунка видно, что имеется четкая динамика снижения послеоперационной летальности по годам.

Таким образом, для уменьшения летальности при стерильном и инфицированном панкреонекрозе необходимо своевременно проводить адекватное лечение заболевания и профилактику полиорганной дисфункции.

#### Литература

- Кубышкин В.А. Лечебная тактика при панкреонекрозе. *Анналы хирургической гепатологии*. 1996; 1: 148.
- Данилов М.В. Дискуссионные вопросы острого деструктивного панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2001; 6 (1): 125–30.
- Гальперин Э.И., Дюжева Т.Т., Докучаев К.В. и др. Узловые вопросы лечения деструктивного панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2001; 6 (1): 139–42.
- Бурневич С.З., Кулаков В.М., Игнатенко Ю.А. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболеваний (Сообщение №1 и 2). *Анналы хирургии*. 2004; 3–4: 37–41.
- Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. *Панкреонекрозы*. М.: МИА, 2008; с. 259.
- Затевихин И.И., Цициашвили М.И., Бурдурова М.Д., Алтушин А.И. *Панкреонекроз*. М., 2007; с. 223.
- Ермолов А.С. Анализ летальности при острой хирургической патологии брюшной полости за 2010 г. Доклад на московском обществе хирургов.



# Печеночная недостаточность при панкреатогенном сепсисе и методы ее коррекции

Т.П.Гвоздик<sup>1</sup>, В.С.Кононов<sup>3</sup>, М.А.Нартайлаков<sup>2</sup>, В.Н.Ткаченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Уфа; <sup>3</sup>ГБУЗ ЯНАО Ноябрьская центральная городская больница

**Резюме.** При наблюдении 113 больных с панкреатогенным сепсисом у 82 (72,6%) из них отмечена клиника острой печеночной недостаточности (ОПН). Установлено, что развитие ОПН сопровождалось повышением уровня прокальцитонина от градации 2–10 нг/мл до уровня выше 10 нг/мл. Такое повышение зафиксировано у 90,2% (n=74). При исследовании печеночной паренхимы, полученной при аутопсии пациентов, умерших от панкреонекроза, выявленные изменения отражают снижение поступления крови к печени за счет дисфункции сосудов микроциркуляторного русла. Включение в состав комплексной терапии гепатопротектора адеметионина и антиоксиданта меглумина натрия сукцината способствовало регрессу клинических проявлений печеночной недостаточности к 7-м суткам в основной группе на основании динамики биохимических показателей и мониторинга по шкале SOFA, а также снижению риска летальности на 14,5%.

**Ключевые слова:** печеночная недостаточность, панкреатогенный сепсис, гепатопротекторы.

## Pancreatogenic sepsis accompanied by hepatic failure, the ways of its improvement

T.P.Gvozdk<sup>1</sup>, V.S.Kononov<sup>3</sup>, M.A.Nartaylakov<sup>2</sup>, V.N.Tkachenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The State Budgetary Health Institution Republic Clinical Hospital named after G.G.Kuvatov;

<sup>2</sup>The State Budgetary Educational institution Bashkir State Medical University, Ministry of Health and Social Development, Ufa; <sup>3</sup>The State Budgetary Health Institution of Yamalo-Nenetsky autonomous region Central city hospital of Noyabrsk

**Summary.** Observation of 113 patients having pancreatogenic sepsis showed that 82 (72,6%) of them had acute hepatic failure clinical history. The fact was established that hepatic failure development was accompanied by procalcitonin level growth that rise from 2–10 ng/ml to level over 10 ng/ml. The growth was registered in 90,2% (n=74) of patient's cases. Changes found while studying hepatic parenchyma got by necropsy of patients died of pancreatonecrosis, reflect the reduction of liver's blood volume supply due to dysfunction of microcirculation system blood-vessels. According to biochemical indicators dynamics and SOFA scale monitoring hepatoprotector ademetonine and methyl glucamine sodium succinate antioxidant introduction to a complex therapy brought to regress of hepatic failure clinical presentations to the 7th day in the main group, and showed 14,5% decrease of lethality risk.

**Key words:** hepatic failure, pancreatogenic sepsis, hepatoprotectors.

### Сведения об авторах

**Гвоздик Татьяна Петровна** – хирург отделения гнойной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г.Куватова

**Кононов Владимир Сергеевич** – канд. мед. наук, хирург высшей категории гнойного отделения ГБУЗ ЯНАО Ноябрьская ЦГБ

**Нартайлаков Мажит Ахметович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Уфа

**Ткаченко Виктор Николаевич** – канд. мед. наук, руководитель Республиканского патологоанатомического бюро при ГБУЗ РКБ им. Г.Г.Куватова

### Актуальность

Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза, диагностики, интенсивной терапии и хирургической тактике, лечение больных с панкреонекрозом остается одной из актуальных проблем медицины. Летальность при тяжелом остром панкреатите на протяжении последних десятилетий практически не изменилась и составляет от 10 до 30%, при инфицированном панкреонекрозе смертность достигает 80–85%, при фульминантном течении заболевания приближается к 100% [1–3]. Отмечается изменение структуры летальности. В настоящее время больные умирают на поздних стадиях заболевания от прогрессирования инфекционного процесса и сепсиса [4, 5].

Одним из факторов, усугубляющих тяжесть синдрома полиорганной недостаточности при абдоминальном сепсисе (АС), является острая печеночная недостаточность (ОПН) [6, 7]. В основе патогенеза поражения клеток печени как органа-мишени лежат перекисное окисление липидов, нарушение электролитного баланса клетки, каскадное усиление энергозависимых процессов при неспособности клетки компенсировать необходимые энергетические затраты [8, 9]. Развивающиеся при АС метаболические нарушения приводят к гипоальбуминемии, нарастанию токсинемии и bacterиемии, угнетению иммунитета [1, 10].

Печень оказывается первым органом-мишенью, на который прихо-

дится основной удар панкреатогенной токсинемии в виде массивного попадания в оттекающую по воротной вене кровь активированных панкреатических и лизосомальных ферментов, биологически активных веществ, токсических продуктов распада тканей паренхимы поджелудочной железы при некробиозе и активации калликреин-кининовой системы [8, 9, 11]. Итогом является развитие печеночной недостаточности (ПН) разной степени выраженности. Исходя из этого в лечение панкреонекроза и АС включены гепатопротекторы и антигипоксанты [11–13].

В литературе мы не нашли достаточных данных о частоте развития ОПН при инфицированном панкреонекрозе и ее влиянии на исход

заболевания. Вышеизложенное позволяет считать перспективным оценку роли ОПН при панкреатогенном сепсисе и включение мер по ее коррекции в комплексном лечении инфицированного панкреонекроза.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости ОПН при панкреатогенном сепсисе, а также эффективности включения гепатопротектора адеметионина и антиоксиданта меглума натрия сукцината в комплексную терапию инфицированного панкреонекроза.

## Материалы и методы

Критериями включения в исследования были возраст от 18 лет, отсутствие заболеваний печени и тяжелых соматических заболеваний в анамнезе. С 2008 по 2011 гг. в отделении гнойной хирургии РКБ им. Г.Г.Куватова наблюдались 113 больных с панкреатогенным сепсисом. Возраст больных составлял от 18 до 78 лет (в среднем  $44,05 \pm 5,12$  года). Мужчин было 60, женщин 53 (соотношение 1,13:1). Для диагностики деструктивного панкреатита использовались исследование крови, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, по показаниям – лапароскопия. Прокальцитонин определяли иммунохроматографическим методом с использованием тест-систем BRAHMS PCT-Q.

Для диагностики тяжелого АС, септического шока и ПН мы учитывали: 1) наличие клинических признаков синдрома системной воспалительной реакции; 2) развитие синдрома полиорганной недостаточности; 3) значения шкалы SOFA более 12 баллов; 4) ультразвуковые и морфологические изменения печени; 5) гипербилирубинемия более 20 мкмоль/л, повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) выше нормы и снижение уровня триглицеридов (ТГ); 6) уровень прокальцитонина плазмы более 2 нг/мл.

Исследование проспективное – с 2008 по 2009 г. в комплексную терапию панкреонекроза не включена коррекция функции печени, с 2010 года, учитывая новые данные о патогенезе АС, в комплексную терапию инфицированного панкреонекроза мы стали включать препараты, направленные на защиту печени. Исходя из этого, сформированы 2 группы исследования: первую группу (основную) составили пациенты, которым проводилась медикаментозная защита печени, вторую (группу сравнения) – пациенты, которым коррекция не проводилась. Все больные получали стандартное лечение согласно протоколам ведения больных с панкреонекрозом. В качестве медикаментозной коррекции ОПН использовали гепатопротектор адеметионин и антиоксидант на основе янтарной кислоты меглума натрия сукцинат. Препараты вводились с момента выявления ПН.

Контроль эффективности проводимой терапии осуществляли на основании данных биохимических показателей, а также при динамическом наблюдении за состоянием пациентов по шкале SOFA. Для выяснения характера морфологических проявлений ОПН изучали печеночную паренхиму, полученную при аутопсии умерших от панкреатогенного сепсиса. Гистологические препараты получали путем фиксации биопсийного материала в 10% нейтральном растворе формалина с последующей парафиновой проводкой. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, обработанные срезы изучали и фотографировали с помощью микроскопа «Биолам».

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica StatSoft v6.0. Рассчитывались средние величины и стандартные отклонения. С целью оценки достоверности различий между сравниваемыми средними величинами применяли Т-тест для независимых выборок. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В структуре полиорганной недостаточности у больных с панкреатогенным сепсисом функциональные наруше-



АДЕМЕТИОНИН  
**Гептрал**  
Одна жизнь – одна печень



У каждой печени  
есть своя история

8 400 новых свечей  
зажигания

4 900 литров  
замененного масла

26 лет «заправок»  
после тяжелого дня

Одна печень

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

ГЕПТРАЛ® (Адеметионин). Регистрационное удостоверение П N011968/02-260211. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, Адеметионин 400 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Гептрал® относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает дезинтоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Холеретический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Внутривеночный холестаз при цирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени; хронический гепатит; токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы); хронический бескаменный холецистит; холангит; цирроз печени; энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Внутривеночный холестаз у беременных. Симптомы депрессии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Возраст до 18 лет. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Применение высоких доз адеметионина в I триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутривенно и внутримышечно. Лиофилизат нужно растворять в специально прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Остаток препарата должен быть утилизирован. Препарат нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. Препарат Гептрал® при внутривенном применении вводят очень медленно. ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ: От 400 мг/сутки до 600 мг/сутки (1–2 флакона в сутки) в течение 2–х недель. ДЕПРЕССИЯ: 400 мг/сутки (1 флакон в сутки) в течение 15–20 дней. При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата Гептрал® в виде таблеток в дозе 800–1600 мг/сутки на протяжении 2–4 недель. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Среди наиболее частых побочных реакций отмечены тошнота, боль в животе и диарея. Обобщенные данные о побочных реакциях, которые отмечались на фоне применения адеметионина как в таблетках, так и в инъекционной лекарственной форме, содержатся в инструкции по применению. ПЕРЕДОЗИРОВКА: Клинических случаев передозировки не отмечалось. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения дополнительной информации обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство Эбботт. Информация для медицинских работников.

Дополнительную информацию Вы можете  
получить в ООО «Эбботт Лэбораториз»:

141400, Московская область, г. Химки,  
ул. Ленинградская, владение 39, стр. 5,

«Химки Бизнес Парк»,

тел.: (495) 258-42-70,

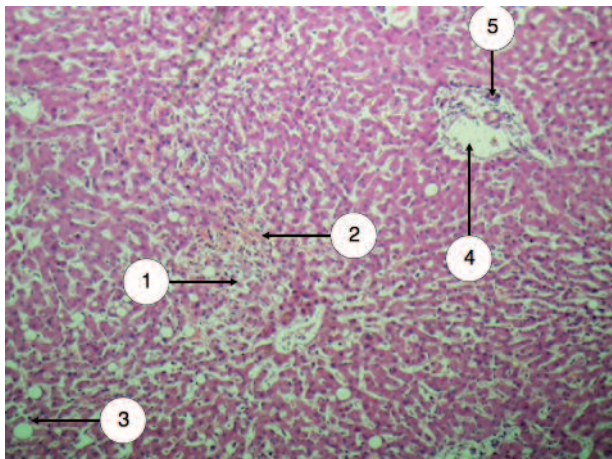
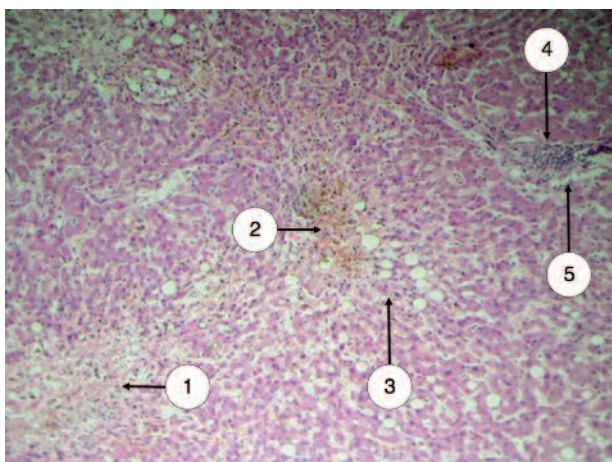
факс: (495) 258-42-71,

www.gastrosite.ru, www.abbott-products.ru



**Таблица 1. Схема дозирования адеметионина и меглумина натрия сукцината у больных с инфицированным панкреонекрозом**

Клинический синдром	Адеметионин	Меглумина натрия сукцинат
Тяжелый сепсис	800 мг/сут – 4 дня	800 мл/сут – 5 дней
	400 мг/сут – 10 сут	400 мл/сут – 5 дней
Септический шок	800 мг/сут – 7 дней	1600 мл/сут – 3 дня
	400 мг/сут – 7 дней	400 мл/сут – 7 дней

**Рис. 1. Печень при инфицированном панкреонекрозе. Длительность заболевания 18 сут. Окраска гематоксилин эозином. Ув. 100.****Рис. 2. Печень при инфицированном панкреонекрозе. Длительность заболевания 23 сут. Окраска гематоксилин эозином. Ув. 100.**

ния печени различной степени выраженности отмечены в 72,6% (n=82) случаев. При поступлении клиника ОПН была выявлена в 23,2% (n=19) случаев, в 76,8% (n=63) случаев она развилась в стационаре в среднем на  $2,4 \pm 1,2$  сут. Этот период совпадал с проведением санлирующих операций. Оперативное вмешательство и генерализация инфекционного процесса приводят к увеличению токсического воздействия на печень на фоне общего нарушения микроциркуляции и перфузии органов при сепсисе [7, 10]. Установлено, что развитие ОПН сопровождалось повышением

уровня прокальцитонина от градации 2–10 нг/мл до уровня выше 10 нг/мл. Этот скачок наблюдался у 90,2% (n=74) больных и позволял заключить, что развитие ПН связано с прогрессированием инфекционного процесса в брюшной полости или забрюшинном пространстве.

Все больные, поступающие в отделение, были оперированы в других лечебных учреждениях 1 или несколько раз. Раннюю лапаротомию (до 7 сут) перенесли 79,3% (n=65) больных, что способствовало ускорению инфицирования и потребовало применения метода про-

граммных санаций и секвестрэкзомии в сочетании с «открытым» дренированием салъниковой сумки, парапанкреатической и забрюшинной клетчаток. В среднем на 1 больного приходилось по  $4,3 \pm 1,2$  операции.

При морфологическом исследовании печеночной паренхимы, взятой при аутопсии умерших от полиорганной недостаточности на фоне панкреатогенного сепсиса, выявлены изменения различной степени выраженности в зависимости от тяжести и длительности органических нарушений. В целом изменения носят неспецифический характер, что можно объяснить общностью патогенетических процессов, происходящих в организме в ответ на инфекционный процесс и нарушение микроциркуляции при шоке. Изменения печеночной паренхимы характеризуются участками центролобулярных некрозов (1), холестаза (2), жировой дистрофии (3), отеком (4) и лейкоцитарной инфильтрацией (5) портальных трактов (рис. 1, 2). Подобные изменения объясняются тем, что при сепсисе происходит дисфункция артериол, венул, что приводит к резкому снижению объема поступающей в печень крови.

Отмечаются центролобулярные некрозы (1), небольшие участки холестаза (2), очаги жировой дистрофии (3), выраженный отек портальных трактов (4), лейкоцитарная инфильтрация паренхимы и портальных трактов (5).

Очаги некроза (1), холестаза (2) и жировой дистрофии (3) более выражены; лейкоцитарная инфильтрация портальных трактов (5) и паренхимы.

На основании вышеизложенного мы посчитали целесообразным и обоснованным ввести в протоколы лечения больных с инфицированным панкреонекрозом гепатопротекторы. Для лечения ПН (при поступлении больных с уже развившейся клиникой) или ее профилактики (при угрозе развития в стационаре) нами применялись гепатопротектор адеметионин и антиоксидант меглумина натрия сукцинат. Дозы препаратов и длительность применения зависели от степени выраженности септического процесса и динамики купирования явлений ПН (табл. 1).



Таблица 2. Динамика биохимических показателей в группах исследования

Период (сут)	Основная группа (n=42)			Группа сравнения (n=40)		
	ЩФ (0–258 Ед/л)	Общий билирубин (2,2–19,0 мкмоль/л)	ТГ (≤2,3 ммоль/л)	ЩФ (0–258 Ед/л)	Общий билирубин (2,2–19,0 мкмоль/л)	ТГ (≤2,3 ммоль/л)
При поступлении	682,3±38,9	97,6±11,5	0,39±0,05	706,3±42,5	103,4±12,2	0,39±0,04
2-е сутки	844,3±58,9	173,6±25,8	0,36±0,06	911,1±67,5	188,6±21,9	0,35±0,04
4-е сутки	587,4±57,1	157,2±24,8	0,63±0,13	654,9±48,2	179,8±18,3	0,5±0,09
7-е сутки	271,6±17,4	57,5±8,5	0,84±0,1	304,3±44,0* $p=0,03$	80,2±12,3* $p=0,00006$	0,56±0,1* $p=0,000001$
10-е сутки	247,9±22,2	41,7±5,7	0,92±0,19	286,4±17,5* $p=0,002$	64,2±8,9* $p<0,00001$	0,71±0,1* $p=0,004$
14-е сутки	208,7±29,3	25,2±4,3	1,13±0,09	275,2±23,4* $p=0,00006$	38,3±6,9* $p=0,00001$	0,87±0,1* $p=0,000002$

\*Различия аналогичных показателей в исследуемых группах достоверны.

Таблица 3. Анализ исходов в группах исследования

Исследуемые группы	Неблагоприятный эффект (летальный исход)		Всего
	есть	нет	
Основная группа	A (17)	B (25)	A+B (42)
Группа сравнения	C (22)	D (18)	C+D (40)
Всего	A+C (39)	B+D (43)	A+B+C+D (82)

Примечание. A, D, C, D – число наблюдений в группах с учетом исхода.

Таблица 4. Результаты лечения больных в группах сравнения

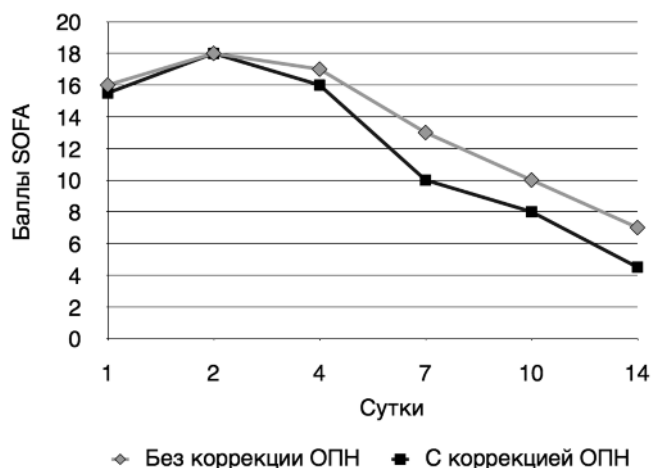
Показатель	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=40)	p
Сроки пребывания в ОРИТ, дни	16,8±3,3	22,5±5,0	0,0005
Срок лечения, дни	32,5±8,4	43,1±8,9	0,01
Летальность, %	40,5	55	

Основную группу составили 42 больных, в группу сравнения вошли 40 пациентов.

Эффективность проводимой терапии оценена по изменению уровня ЩФ, общего билирубина и уровня ТГ. Именно эти показатели наиболее рано и остро реагируют при развитии ОПН. Оценка проведена в динамике: при поступлении, на 2, 4, 7, 10 и 14-е сутки.

Исследуя динамику изменения биохимических показателей, отмечен рост билирубина, ЩФ и снижение ТГ в группах исследования на 2-е сутки исследования (табл. 2), что можно объяснить дебутом ПН у большинства больных, а также проведением санирующих вмешательств. Статистически значимое различие биохимических показателей в основной группе отмечается к 7-м суткам наблюдения. Так, уровень ЩФ в основной группе к 7-м суткам равен 271,6±17,4 Ед/л, к 14-м суткам он достигает нормальных значений (208,7±29,3 Ед/л). Аналогичные изменения касаются и уровня общего билирубина: к 7-м суткам в основной группе его уровень достоверно ниже, чем в группе сравнения (57,5±8,5 мкмоль/л против 80,2±12,3 мкмоль/л,  $p<0,05$ ). Достоверный рост ТГ в основной группе по отношению к группе сравнения

Рис. 3. Мониторинг органной недостаточности по шкале SOFA в исследуемых группах.



приходится на 7-е сутки: 0,84±0,1 ммоль/л и 0,56±0,1 ммоль/л соответственно.

При анализе мониторинга органной дисфункции достоверное снижение баллов в основной группе по отношению к группе сравнения отмечено к 7-м суткам (10,1±2,4 балла против 13,2±2,6 баллов,  $p=0,002$ ) (рис. 3).

Опираясь на динамику биохимических показателей, а также мони-

торинг органной дисфункции по шкале SOFA, регресс явлений ОПН в основной группе отмечен к 7-м суткам, тогда как в группе сравнения лишь к 12-м суткам.

Летальность в основной группе составила 40,5% (n=17), в группе сравнения – 55% (n=22). Риск летальности вычислен с помощью таблицы сопряженности, где в качестве неблагоприятного эффекта взят летальный исход (табл. 3).

Абсолютный риск ( $P_1$ ) неблагоприятного (летального исхода) в основной группе:  $P_1 = A/(A+B) = 17/42 = 0,405$  (40,5%). Абсолютный риск ( $P_2$ ) неблагоприятного (летального исхода) в группе сравнения:  $P_2 = C/(C+D) = 22/40 = 0,55$  (55%). Абсолютное снижение риска неблагоприятного исхода:  $P_1 - P_2 = 0,405 - 0,55 = -0,145$  (14,5%).

Анализируя непосредственные результаты лечения, установлено достоверное уменьшение дней пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и общей длительности лечения в основной группе по отношению к группе сравнения (табл. 4).

### Выводы

ОПН осложняет течение панкреатогенного сепсиса в 72,6% случаев и является фактором неблагоприятного прогноза и исхода заболевания.

Включение в состав комплексной терапии инфицированного панкреонекроза средств по защите печени способствует снижению риска летальности на 14,5%.

### Литература

1. Шумейко Т.В. Панкреатогенный сепсис: диагностика и лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук М., 2006.
2. Гальперин ЭИ, Дюжеева ТГ. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения. *Анн. хир. гепатол.* 2007; 12 (2): 46–50.
3. Imrie CW. Prognostic indicators in acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (5): 325–8.
4. Шугаев АИ, Гера ИИ, Мосоян С.С. и др. Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита в реактивной фазе. *Вестник хирургии им. И.И.Грекова.* 2009; 1: 54–6.
5. Werner J, Feuerbach S, Uhl W et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005; 24: 426–36.
6. Плоткин ЛЛ, Бордуновский ВН, Смирнов ДМ. и др. Защита печени у больных разлитым гнойным перитонитом, осложненным сепсисом. *Анестезиология и реаниматология.* 2008; 4: 39–40.
7. Vincent J-L, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Critical Care* 2005; 9 (4): 9–12.
8. Келейников С.Б., Власов АП, Крылов ВГ. и др. Нарушения метаболических процессов при осложненном остром панкреатите и их коррекция. *Анн. хир. гепатол.* 2009; 1: 11–2.
9. Мишнев ОД, Шеголев АИ, Лысова НЛ. и др. Печень и почки при эндотоксинемии. М.: РАМН, 2003.
10. Emmanuel K, Weighardt H, Bartels H et al. Current and future concepts of abdominal sepsis. *World J Surg* 2005; 29: 3–9.
11. Власов АП, Герасименко АВ, Власова ВП. и др. Влияние мембранопротекторов на функциональную активность печени при эндотоксикозе. *Анн. хир. гепатол.* 2006; 3: 190–2.
12. Подымова СД. Адemetионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. *РМЖ.* 2010; 18 (13): 800–6.
13. Косинец ВА, Сачек МГ, Кондратенко ГГ. Применение препарата реамберин в комплексной терапии распространенного гнойного перитонита. *Хирургия.* 2010; 1: 59–63.

\* —————

# Раннее начало высокообъемной вено-венозной гемодиализации при абдоминальном сепсисе

Л.С.Саенко, И.Н.Тюрин

Городская клиническая больница №12, Москва

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ 43 историй болезни пациентов с абдоминальным сепсисом с целью определения показаний к раннему началу вено-венозной гемодиализации (ВВГДФ). С помощью технологии модифицированной термодилюции PiCCO plus (Pulsion Medical Systems, Германия) выполнялся мониторинг гемодинамики и вolemического статуса. Установлено, что включение в комплекс интенсивной терапии высокообъемной ВВГДФ улучшало клиническое течение сепсиса. Но начало процедуры экстракорпоральной детоксикации к моменту появления клинической картины острой почечной недостаточности было запоздалым. Напротив, начало ВВГДФ в раннем периоде заболевания при появлении отрицательной динамики показателей мониторинга PiCCO показало лучшие клинические результаты. В соответствии с полученными результатами предположили, что динамика показателей мониторинга PiCCO отражает течение септического процесса до появления выраженной клинической картины полиорганной недостаточности и может являться показанием к раннему началу высокообъемной ВВГДФ.

**Ключевые слова:** абдоминальный сепсис, высокообъемная вено-венозная гемодиализация, транспульмональная термодилюция, индекс внесосудистой воды легких.

## Start of the highvolume veno-venous haemodiafiltration in early stage of abdominal sepsis

L.S.Sayenko, I.N.Tyurin

City Clinical Hospital Twelve, Moscow

**Summary.** The retrospective analysis of 43 patient's medical cards with abdominal sepsis was performed. The goal was to determine the indications for early start of veno-venous haemodiafiltration. The patient's hemodynamics and volemic status were monitored by the technology of modified thermodilution PiCCO plus (Pulsion Medical Systems, Germany). The fact of the improvement of the clinical course of sepsis by applying of the highvolume veno-venous haemodiafiltration in the complex with intensive therapy was revealed. But the start of veno-venous haemodiafiltration in early stage of the disease showed the better clinical results when it was observed the negative dynamics of the data which was got by the PiCCO technology. In accordance with received results we supposed that the changes of the indicators of PiCCO-monitoring shows the septic process before the multiple organ failure appears.

**Key words:** abdominal sepsis, highvolume veno-venous haemodiafiltration, transpulmonary thermodilution, extravascular lung water index.

### Сведения об авторах

**Саенко Людмила Сергеевна** – зав. отд.-нием гравитационной хирургии крови ГКБ №12, Москва.

E-mail: saenko.doc@rambler.ru

**Тюрин Игорь Николаевич** – зав. отд.-нием анестезиологии и реанимации ГКБ №12, Москва. E-mail: tyurin.dti@yandex.ru

В настоящее время абдоминальный сепсис остается одной из ведущих причин летальности хирургических пациентов отделений реанимации. Несмотря на современные достижения в области диагностических и лечебных подходов, добиться положительного результата удается не всегда. Летальность при тяжелом сепсисе достигает 30–70% [1].

Абдоминальный сепсис представляет собой системную воспалительную реакцию на наличие очага инфекции в брюшной полости или забрюшинном пространстве и имеет ряд особенностей в своем течении и тактике ведения [3].

В основе патогенеза сепсиса лежит активация медиаторного каскада, который приводит к генерализованному повреждению эндотелия. На этом фоне развиваются выраженные нарушения гемодинамики (снижение общего периферического сосудистого сопротивления, снижение сократительной способ-

ности миокарда, развитие легочной гипертензии), повышение проницаемости эндотелия, возникновение «капиллярной утечки», развитие органной и тканевой гипоксии [2–4]. В результате прогрессирует гипоперфузия органов и тканей, развивается полиорганная недостаточность (ПОН) [3]. Данный процесс неспецифичен, крайне плохо поддается терапии и часто приводит к смерти пациента [1, 5].

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

ходов и оптимальных критериев прогнозирования исхода сепсиса не установлено. Также нет четкого представления об оптимальном объеме мониторинга [3].

В арсенал комплексной терапии сепсиса на сегодняшний день входит целый ряд новых методов. Среди них методы экстракорпоральной очистки (вено-венозная гемодиализация – ВВГДФ) крови занимают одну из ведущих позиций. Применение ВВГДФ при сепсисе нацелено на удаление продуктов распада, медиаторов иммунной дисфункции: цитокинов, факторов комплемента, вазогенных аминов и пр., а также регуляцию водно-электролитного и кислотно-основного состава [6–8]. Уменьшается риск развития иммунопаралича и вторичной инфекции, снижается уровень апоптоза воспалительных клеток [6].

Развитие острой почечной недостаточности (ОПН) при сепсисе является абсолютным показанием для начала проведения ВВГДФ. Однако



Таблица 1. Оценка тяжести состояния по шкале SOFA на 1-е и 5-е сутки

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
SOFA 1-е сутки	3,9±3,6	2,63±1,36	3,71±1,76
SOFA 5-е сутки	5,66±3,31	4,36±1,74*	3,57±1,43*

\*Здесь и далее в табл. 3:  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Оценка клинических данных групп в 1-е сутки

Клинические данные	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Индекс Р/Ф	302,1±59,64	265,8±64,74	293,6±77,5
ИГҚДО	729,7±197,4	758,1±182,9	648±173,5
ИВГОК	904,6±322,5	967,7±209,5	794±190,7
ИВСВЛ	8±1,4	7±2,1	6,09±2,02
ИФС	3,26±0,98	3,86±1,22	3,48±0,72

Таблица 3. Оценка клинических данных групп 5-е сутки

Клинические данные	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Индекс Р/Ф	264±64,92	272±81,21*	310,3±71,17*
ИГҚДО	684±139,5*	804±104,8*	711,6±112,6*
ИВГОК	788,8±151*	911,6±105*	811±107,8*
ИВСВЛ	8,7±1,86*	7±1,5*	5,42±1,43*
Устойчивость ИВСВЛ, сут	1,8±2,04*	0,9±0,6*	0,6±0,45
Динамика ИВСВЛ, сут	1,3±0,57*	4,5±1,87*	3,89±1,65
ИФС	3,94±0,72	4,2±0,57	4,41±0,64
Инотропная поддержка, %	48*	27*	25*
Длительность пребывания в ОРИТ	16,18±7,4	19,8±8,1	18,76±10,15
Продолжительность ИВЛ	11,3±3,5	14,6±7,1	14,57±10,56

клиническая картина почечной недостаточности появляется лишь при снижении скорости клубочковой фильтрации до 20–35% от нормы [9]. При этом смертность при сепсисиндуцированной ОПН остается высокой, несмотря на применение экстракорпоральной гемокоррекции и совершенствование ее методик. Нельзя забывать о том, что возникновение ОПН в этом случае происходит не изолированно, а в комплексе развития ПОН [5, 10]. Соответственно, и ВВГДФ при абдоминальном сепсисе имеет более широкий круг показаний, нежели протезирование почечной функции. Определение времени ее начала при абдоминальном сепсисе остается открытым вопросом для дискуссии и является целью данного исследования.

## Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ 43 историй болезни пациентов с абдоминальным сепсисом, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации Городской клинической больницы №12.

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

Диагноз сепсиса и септического шока основывали на общеизвестных методических рекомендациях

Комитета по сепсису Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции, принятые на Калужской согласительной конференции в июне 2004 г. под руководством академика В.С.Савельева [6]. Тяжесть состояния оценивали по динамике баллов шкалы SOFA. Почечную функцию оценивали по классификации RIFLE.

Всем больным при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации (ОАР) выполняли катетеризацию центральных (подключичной или внутренней яремной) вен и бедренной артерии. Катетер бедренной артерии 4F Pulsicath PV2015L20 фирмы Pulson Medical Systems, Германия, позволял осуществлять непрерывный мониторинг гемодинамики, волемического статуса, непрерывную термометрию и выполнять забор образцов артериальной крови.

Мониторинг гемодинамики выполняли с помощью технологии модифицированной термодилуции PiCCO plus (Pulson Medical Systems, Германия). Оценивали ряд таких показателей, как индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК), индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГҚДО). В режиме реального времени регистрировали состояние индекса функции сердца (ИФС), индекса системного сосудистого сопротивления, вариабельности ударного объема [11].

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

Комплексная терапия абдоминального сепсиса включала в себя хирургическую санацию очага инфекции (по показаниям), искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), контролируемую по давлению (аппараты Drager Evita XL Hamilton C2), инфузионную, антибактериальную, профилактику стресс-язв желудочно-кишечного тракта, антикоагулянтную терапию, вазопрессорную/инотропную поддержку по показаниям. Кроме того, по показаниям проводилась профилактика ВВГДФ на аппарате Prismaflex (Gambro-Hospal) в режиме постдилюции с использованием бикарбонатных растворов PrismaSol 4, PrismaSol 2 (Gambro-Hospal) со скоростью 45–50 мл/кг/час. Фильтр HF 1400.

При статистической обработке результатов применяли средние арифметические величины (М) и ошибки средних (m), t-критерий Стьюдента для оценки достоверности отличий. Отличия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

У части пациентов в комплекс мероприятий интенсивной терапии включалась продленная ВВГДФ. Согласно этому было выделено 3 груп-

пы больных. Первая группа (контрольная) пациентов, ВВГДФ которым не проводилась, составила 12 (27%) человек; 2-я группа – комплексная терапия которых включала методы ВВГДФ при развитии ОПН, 11 (25%) человек; и 3-я – пациенты, комплексная терапия которых включала ВВГДФ в раннем периоде заболевания согласно отрицательной динамике данных мониторинга PiCCO.

В каждой группе оценивали динамику клинических и лабораторных данных, длительность проведения респираторной поддержки, длительность пребывания в ОАР.

Тяжесть состояния во всех группах в течение первых суток достоверно не отличалась (табл. 1). К 5-м суткам отмечена схожая отрицательная динамика тяжести состояния пациентов 1 и 2-й групп. При этом во 2-й группе уже имело место развитие острого почечного повреждения, что явилось показанием для проведения экстракорпоральной гемокоррекции. Последняя была включена в комплекс проводимой терапии. Однако наметилась достоверная разница в тяжести состояния 2 и 3-й групп. В 3-й группе на фоне проведения ВВГДФ по внепочечным показаниям балльная оценка SOFA не только существенно не изменилась к 5-м суткам, но и была ниже балльной оценки 2-й группы.

Дальнейший анализ 3 групп показал, что респираторный индекс в 1-е сутки был схож во всех группах. Было отмечено первоначально низкое его значение  $-200 < PaO_2 / FiO_2 < 300$  (табл. 2).

Водно-секторальные и гемодинамические нарушения имели схожий характер. ИВСВЛ, ИГКДО, ИВГОК были в пределах целевых значений. Показатель ИФС сохранялся ближе к нижней границе нормальных показаний.

Однако при анализе клинических данных к 5-м суткам наблюдали следующие результаты (табл. 3). Следующие результаты (табл. 3). Функцию сердечного выброса удавалось удерживать в пределах нормальных значений благодаря проводимой инфузионной терапии и включением, при необходимости в схему терапии вазопрессорной или/и инотропной поддержки. В 1-й группе потребность в ней оказалась наиболее высокой.

У пациентов 1-й группы к 5-м суткам течения абдоминального сепсиса наблюдалась гиповолемия (снижение ИГКДО и ИВГОК ниже нормальных значений) с одновременным ростом внесосудистой воды легких, что на фоне адекватно проводимой инфузионной нагрузки обусловлено развитием так называемой капиллярной утечки. Сле-

довательно, возрастал риск развития интерстициального отека легких, что отражало развитие у пациентов данной группы острого легочного повреждения и утяжеление состояния по динамике данных интегральной шкалы SOFA.

Включение в комплекс мероприятий интенсивной терапии высокообъемной ВВГДФ у пациентов 2-й группы стабилизировало водно-электролитный, кислотно-основной баланс; снижало потребность в инотропной/вазопрессорной поддержке; позволяло проводить адекватную инфузионную, антибактериальную терапию, парентеральное питание. Однако эффект от проведения ВВГДФ был неполным. К 5-м суткам сохранялось острое легочное повреждение, отмечалась отрицательная динамика тяжести состояния.

У пациентов 3-й группы на фоне раннего включения в комплекс интенсивной терапии ВВГДФ тяжесть состояния к 5-м суткам существенно не изменилась. Кроме того, сохранялся адекватный уровень волеми и гемодинамики по сравнению с пациентами 1 и 2-й групп.

В 2 и 3-й группах на фоне проведения высокообъемной ВВГДФ среднее значение ИВСВЛ оказалось ниже, чем в контрольной группе. Данный показатель нарастал в более поздние сроки (4–5-е сут против 1–2-х сут в 1-й группе), имел неустойчивый характер и быстро (менее 1 сут) корректировался.

Однако не отмечено разницы числа койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и продолжительности проведения респираторной поддержки. Вероятно, потому что немаловажное значение имеют интенсивность повреждающего фактора, исходное состояние организма, его иммунный статус, устойчивость к экзогенному воздействию, что не представлялось возможным оценить в данном ретроспективном исследовании.

Резюмируя полученные результаты, мы пришли к следующему заключению. Полиорганное повреждение в раннюю фазу развития синдрома системной воспалительной реакции клинически не проявляется. Уже в ранние сроки от момента поступления, несмотря на невысокий общий балл по шкалам тяжести, у основной массы пациентов системный септический каскад уже был развернут и имело место развитие полиорганного повреждения. Об этом свидетельствовало утяжеление состояния, прогрессирование острого легочного повреждения и потребность в вазопрессорной поддержке у пациентов контрольной группы. Динамика показателей гемодинамического и волюметриче-

ского мониторинга PiCCO отражает течение септического процесса до появления выраженной клинической картины ПОН. Включение в комплекс интенсивной терапии высокообъемной ВВГДФ улучшало клиническое течение сепсиса. Но начало процедуры экстракорпоральной детоксикации к моменту появления клинической картины ОПН было запоздалым. Напротив, раннее начало ВВГДФ показало лучшие клинические результаты.

## Выводы

Включение в комплекс интенсивной терапии высокообъемной ВВГДФ улучшает клиническое течение септического процесса.

Раннее начало высокообъемной ВВГДФ имеет преимущество по сравнению с проведением ВВГДФ по показаниям RIFLE.

Отрицательная динамика показателей PiCCO-мониторинга может служить показанием к началу раннего проведения высокообъемной ВВГДФ у пациентов с абдоминальным сепсисом.

## Литература

1. Суборов ЕВ, Кузьков ВВ, Сметкин АА, Киров М. Ю. Гемодинамика у больных с септическим шоком и острым повреждением легких. *Анестезиол. и реаниматол.* 2006; 6: 15–20.
2. Перитонит. Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, БРГельфанда МИФилимонова. М.: Литтера, 2006.
3. Киров М.Ю., Кузьков ВВ., Бьертнес ЛЯ, Недашковский ЭВ. Мониторинг внесосудистой воды легких у больных с тяжелым сепсисом. *Анестезиол. и реаниматол.* 2003; 4: 41–4.
4. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. *Acute Kidney injury. Contrib Nephrol Karger* 2007; 156: 47–63.
5. Левит ДА, Летидерман ИН. Острое каталитическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа. *Вестн. интенс. терапии.* 2006; 2: 9–14.
6. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, БРГельфанда. 2-е изд, доп. и пер. М.: Мед. информ. агентство, 2010.
7. Bellomo R. Гемофильтрация с использованием высокопроницаемых мембран в кн: 6-я Международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М., 2008.
8. Kellum JA. Экстракорпоральная детоксикация в интенсивной терапии, взгляд в 2020 г. в кн: 6-я Международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М., 2008.
9. Рагимов АА, Еременко АА, Никитищев ЮВ. Трансфузиология в реаниматологии. М.: Мед. информ. агентство, 2005.
10. Ronco C, Bellomo R, Brendolan A et al. Sepsis, kidney and multiple organ dysfunction. *Contrib Nephrol Basel Karger* 2004; 144: 19–30.
11. Рябова О.С., Выжигина М.А., Жукава С.Г. и др. Применение двух дилуционных методик с использованием технологий SWAN-GANZ-REF и PiCCO-PLUS для оценки гемодинамики большого и малого круга кровообращения. *Анестезиол. и реаниматол.* 2005; 6: 46–53.
12. Bone RS, Dal RAB, Cerra FB et al. American collage of chest physicians. Society of critical care medicine consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20 (6): 864–74.

# Сравнительный анализ диагностической ценности интегральных шкал тяжести в прогнозе неблагоприятного исхода при панкреонекрозе

Н.Н.Сафронова, В.А.Руднов

ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница; ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ информационной значимости шкал оценки тяжести состояния и органной дисфункции APACHE-II, SAPS II и SOFA со специализированной шкалой характеристики тяжести состояния при панкреонекрозе Ranson в прогнозе исхода данного заболевания на основе применения ROC-анализа. В исследование включены 76 пациентов с некротизирующим панкреатитом. Установлено, что все исследованные неспециализированные шкалы обладают сравнимой информационной ценностью со шкалой Ranson в прогнозировании исхода панкреонекроза. Наилучший компромисс между чувствительностью и специфичностью демонстрирует шкала SOFA.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, информационная ценность шкал оценки тяжести состояния.

## A comparative analysis of the diagnostic value of integral scales of gravity in the forecast adverse outcome by pancreonecrosis

N.N.Safronova, V.A.Rudnov

Chelyabinsk regional clinical hospital; Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

**Summary.** A retrospective analysis of the newsworthiness of the scales of assessment of the gravity of the situation and of organ dysfunction APACHE II, SAPS II and SOFA with specialized scale characteristics of gravity when pancreonecrosis Ranson forecast the outcome of the disease through the use of ROC-analysis. The study included 76 patients with necrotizing pancreatitis. Found that all non-researched scales have comparable information value with a scale to predict the outcome of pancreonecrosis Ranson. The best compromise between sensitivity and specificity demonstrates the scale of the SOFA.

**Key words:** pancreonecrosis, informational value scales of assessment the gravity of the situation.

### Сведения об авторах

**Сафронова Наталья Николаевна** – зав. отд.-нием анестезиологии и реанимации №1 ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница. E-mail: saphrnani@inbox.ru

**Руднов Владимир Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург. E-mail: vrudnov@newhospital.ru

### Актуальность

Проблема совершенствования диагностического и тактического алгоритма при панкреонекрозе сохраняет свою актуальность до настоящего времени вследствие его достаточно широкой распространенности в Российской Федерации, которая не имеет тенденции к снижению и высокого уровня летальности при тяжелых формах заболевания [1–4]. Известно, что летальность при деструктивном панкреатите во многом зависит от тяжести органно-системной дисфункции, присоединения инфекционных осложнений и своевременности внесения корректив в лечебную тактику [5, 6]. Между тем, выраженность системной воспалительной реакции (СВР) на очаг деструкции в поджелудочной железе и ее динамика носят индивидуальный характер. Одним из перспективных путей для оценки направленности СВР и принятия оптимального решения в конкретной клинической ситуации при ведении пациентов с панкреонекрозом

на этапе интенсивной терапии служит использование шкал оценки тяжести состояния, интегрирующих в количественную систему – комплекс гомеостатических нарушений [7]. В настоящее время имеются исследования, посвященные определению чувствительности и специфичности отдельных оценочных шкал, но недостаточно представлено сравнение их информационной значимости между собой, а следовательно, отсутствует аргументированное обоснование их выбора для повседневной клинической практики [7, 8]. В частности, остается неясным, имеется ли преимущество классической специализированной шкалы Ranson над системами оценки тяжести общего состояния APACHE-II, SAPS II и тяжести полиорганной дисфункции – SOFA [9–12].

Цель исследования – сопоставление информационной ценности интегральных шкал оценки тяжести состояния у больных панкреонекрозом в прогнозе исхода заболевания.

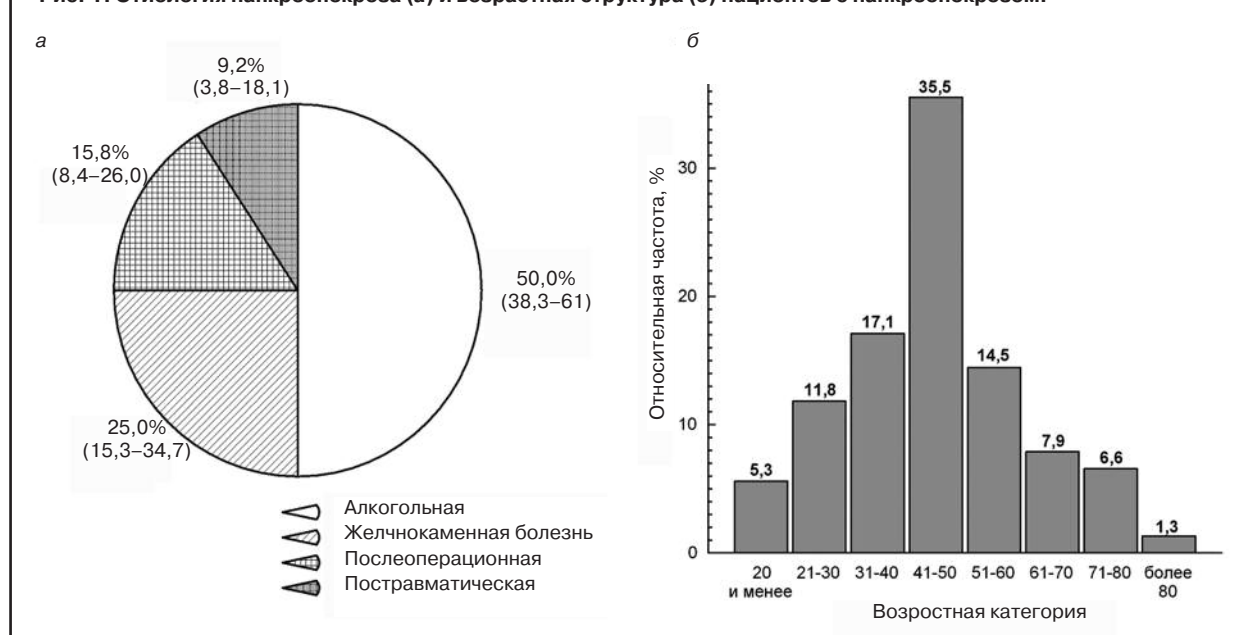
### Материалы и методы

#### Дизайн: ретроспективное когортное исследование

В исследование включены 76 больных с панкреонекрозом, находившихся на лечении в период с 2004 по 2010 г. в отделении интенсивной терапии и реанимации ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, являющегося клинической базой кафедры хирургических болезней, реаниматологии и интенсивной терапии (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор И.А.Андреевских) Челябинской государственной медицинской академии. В разработку не включали пациентов с легкой формой течения острого отечного панкреатита, когда признаки воспаления удавалось купировать в течение 72 ч. Объективная оценка тяжести состояния и органной дисфункции проводилась с помощью интегральных шкал: Ranson, APACHE II, SAPS II и SOFA [13]. Для оценки возможностей данных шкал в прогнозировании исхода расчеты проводились по показателям, получен-



Рис. 1. Этиология панкреонекроза (а) и возрастная структура (б) пациентов с панкреонекрозом.



ным в первые 5 сут с момента поступления в стационар. При этом по шкале Ranson индекс тяжести проводили 2 раза: при поступлении и через 48 ч – согласно рекомендациям автора шкалы [11]. По системам APACHE II, SAPS II и SOFA степень тяжести пациентов определяли в первые 5 сут с момента поступления в стационар, ежедневно, отражая динамику. Для статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики и выборочных сравнений. 95% доверительные интервалы (ДИ), для частот рассчитывали по Клопперу–Пирсону, а сравнения выборок по частотам проводили с помощью критерия  $\chi^2$  [14]. Оценку диагностической значимости интегральных шкал тяжести состояния проводили путем расчета чувствительности и специфичности, а также в ходе построения характеристической кривой (Receiver Operator Curve – ROC-кривой) и вычисления площади под ней [15]. Расчеты и графические построения выполнены в пакетах Ky-Plot (v. 2.0 beta 15) [16] и ROCKIT (v. 1.0.1 beta 2) [15]. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Общая характеристика пациентов с панкреонекрозом

На первом этапе анализа пациентов, включенных в исследование, мы распределили их по причинам острого панкреатита и возрастной структуре (рис. 1).

Статистическая обработка результатов исследования показала: средний возраст пациентов составил

45,7±2,8 года, указывая на то, что этому заболеванию подвержен вполне трудоспособный контингент населения и его развитие сопровождается помимо риска смерти длительной утратой трудоспособности. Полученные нами данные по этиологии и возрасту пациентов совпадают с результатами исследований других авторов. Например, по данным В.С.Савельева и соавт., средний возраст пациентов с панкреонекрозом составлял 47±17 года (ДИ 15–94) [13]. По этиологическому фактору полученные данные также коррелируют с результатами других исследований: в Российской Федерации алкогольный панкреатит в структуре этиологии заболевания составляет более 50%; превалирование алкогольной причины характерно для Финляндии и Голландии [13]. В качестве сопутствующих заболеваний зарегистрированы: гипертоническая болезнь (23,7%), ишемическая болезнь сердца (9,2%), сахарный диабет (5,3%), гепатит и цирроз печени (по 5,3%), алкоголизм, острая почечная недостаточность и язвенная болезнь желудка (по 3,9%).

С позиций прогноза наиболее значимы распространенность воспалительного процесса и системные осложнения, а именно: панкреатогенный шок, абсцесс поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, аррозивное кровотечение из прилежащих сосудов, панкреатодигестивные свищи [3]. У всех 76 пациентов наличие панкреонекроза подтверждали, используя, во-первых, дополнительные лабораторные показатели (повышение уровня прокальцитонина более 2 нг/мл,

С-реактивного белка более 150 г/л); во-вторых, данные ультразвукового исследования брюшной полости и забрюшинного пространства (в первые 2 ч с момента поступления в стационар и в динамике, 2 раза в неделю); в-третьих, данные компьютерной диагностики (в первые 6 ч после госпитализации и в динамике, 1 раз в неделю). Тонкоигольная пункция с целью верификации деструкции железы не выполнялась лечащими врачами-хирургами. У 14 пациентов, учитывая наличие перитонеальных симптомов, диагноз панкреонекроза верифицировали при лапароскопии и/или бурсо-оментоскопии [2, 5, 17, 18]. Согласно классификации, принятой в Атланте (1992 г.), модифицированной М. И.Прудковым и соавт. (2005 г.) и С.В.Урусовым и соавт. (2002 г.), в зависимости от распространенности воспалительного процесса мы выделили пациентов с очаговым и распространенным процессом, а в числе пациентов с распространенным поражением железы – больных с массивным панкреонекрозом и тотально-субтотальным процессом [8, 17–19]. Результаты представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что у каждого 4-го пациента сформировалась очаговая клинко-морфологическая форма панкреонекроза, у остальных – 75% больных процесс приобрел распространенный характер. При этом взаимосвязи пола с распространенностью морфологических изменений в железе не обнаружено (0,45;  $p=0,836$ ). Таким образом, в целом полученные данные по этиологии, возрастной структуре пациентов и формам панкреонекроза были близки к результатам

**Таблица 1. Распространенность деструктивно-воспалительных изменений у пациентов с панкреонекрозом**

Форма панкреонекроза	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Очаговый	12	15,8	7	9,2	19	25,0
Массивный	12	15,8	10	13,1	22	28,9
Тотально-субтотальный	19	25,0	16	21,1	35	46,1
Всего	43	56,6	33	43,4	76	100

**Таблица 2. Характеристика пациентов с панкреонекрозом по шкалам тяжести (n=76)**

Шкала тяжести	Минимум–максимум	Среднее	Медиана (квартили)
	5–19	10,7	10 (8–12)
SOFA	1–9	4,3	3,5 (3–6)
SAPS II	1–15	4,5	4 (3–5)
Ranson	1–5	2,2	2 (2–3)

**Таблица 3. Диагностическая эффективность шкал в прогнозе летального исхода (по 31 случаю летального исхода лечения и 45 случаям положительного исхода).**

Шкала тяжести	Площадь под ROC-кривой		Диагностическая эффективность в оптимальной точке			Значимость, p
	Среднее ± стандартная ошибка	95% ДИ	Критерий, единицы шкалы	Чувствительность, %	Специфичность, %	
APACHE II	0,700±0,0626	0,584–0,800	>9	90,3	44,4	0,0014
SOFA	0,751±0,0589	0,638–0,843	>3	77,4	68,9	0,0001
Ranson	0,698±0,0627	0,582–0,798	>2	54,8	82,2	0,0016
SAPS II	0,686±0,0634	0,570–0,788	>3	71,0	62,2	0,0033

аналогичных исследований, проведенных в других регионах, в частности в лечебных учреждениях Москвы [13].

#### **Сравнительный анализ диагностической ценности интегральных шкал тяжести состояния в прогнозе летального исхода**

Перед проведением статистических операций по определению сравнения информационной ценности шкал мы выполнили оценку тяжести состояния в общей популяции пациентов (табл. 2).

Как следует из табл. 2, медиана индекса тяжести по APACHE II составляет 10 баллов, что свидетельствует об осложненном течении панкреатита, то есть о верификации панкреонекроза [13]. Выбраны 4 конкретные интегральные системы, поскольку для определения тяжести состояния пациентов с острым панкреатитом могут быть использованы как специфические (Ranson), так и неспецифические общеклинические шкалы [7, 8, 11, 12, 17, 19, 20]. В работах P.Lankisch (2002 г.) проведена оценка чувствительности (36%), специфичности (72%) шкалы APACHE II при остром панкреатите [19]. В работах А.М.Светухина и соавт. (2002 г.), Н.В.Лебедева (2008 г.) дана краткая характеристика каждой системы, используемой в прогнозировании течения панкреатита [7, 19, 20]. Данных о сравнении шкал APACHE II, SAPS II, Ranson и SOFA между собой

по диагностической эффективности в прогнозе неблагоприятного исхода при панкреонекрозе в литературе не приведено.

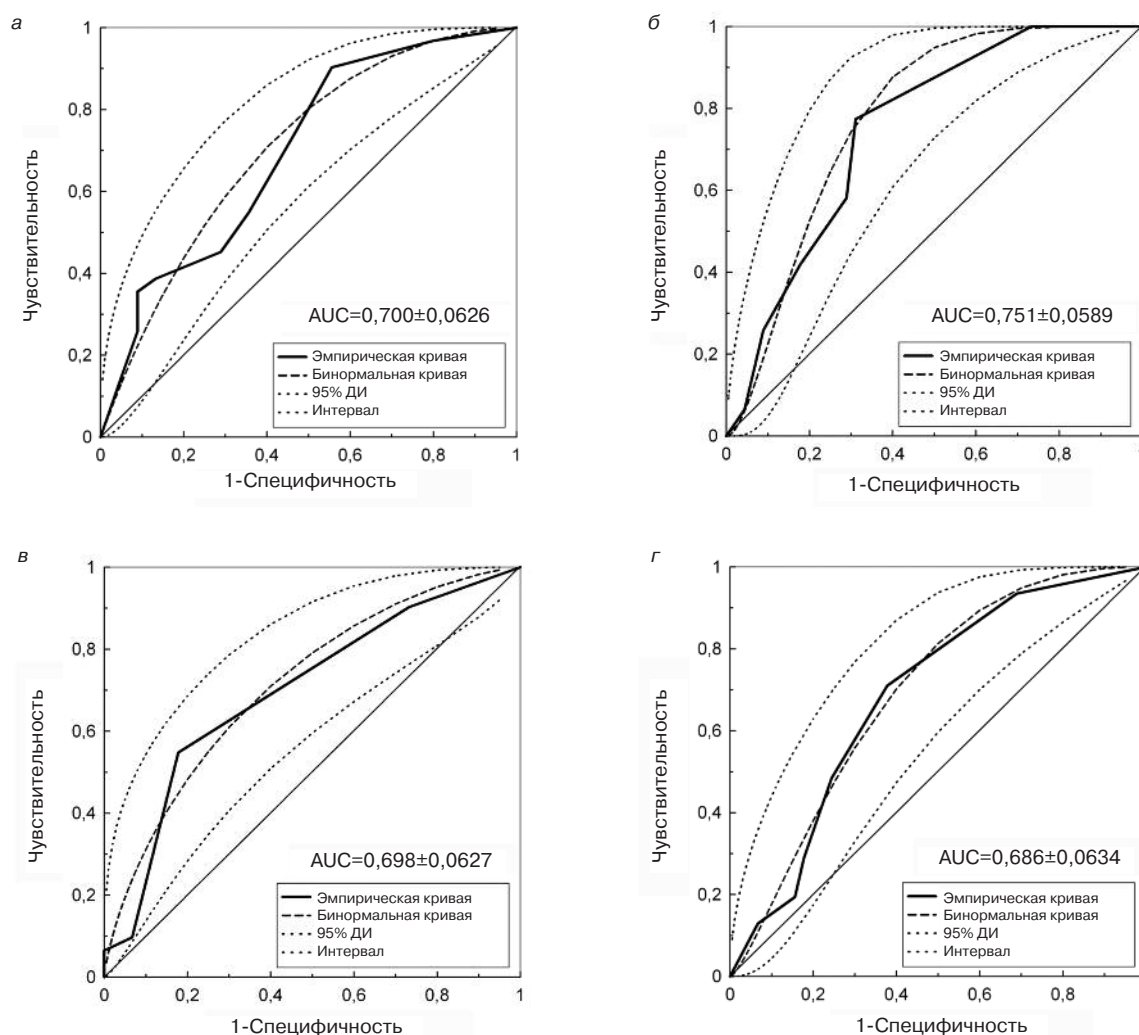
Мы провели анализ информационной значимости 4 стандартных шкал (APACHE II, SAPS II, Ranson и SOFA), для прогнозирования течения заболевания на примере исследуемых групп за весь период 2004–2010 гг.

Оценку диагностической значимости шкал APACHE II, SAPS II, Ranson и SOFA проводили путем построения характеристической кривой (ROC-кривой) и вычисления площади под ней [16]. Информационная ценность любого диагностического признака определяется его значениями чувствительности и специфичности. Чувствительность определяет долю больных пациентов с положительным результатом теста. Специфичность определяет долю здоровых пациентов с отрицательным результатом теста. В идеале прогностический тест (шкала, система) должен быть одновременно высокочувствительным и высокоспецифичным. Золотым стандартом определения диагностической ценности является ROC-анализ, осуществляемый посредством построения характеристических кривых (ROC). График отражает взаимозависимость частоты истинноположительных (чувствительность), ложноположительных (специфичность) результатов и позволяет определить прогностическое значение (точку разделения) [16]. Оценка

тяжести пациента, производимая по шкалам, позволяет спрогнозировать риск неблагоприятного исхода и/или предположить прогноз, то есть предсказать будущее течение болезни [7, 21]. У систем, обеспечивающих качественный прогноз, характеристические кривые вытянуты в сторону левого угла графика (т.е. отличаются большой площадью), а точка разделения располагается в области перегиба графика в левом верхнем ряду. Простейшая оценка качества прогноза – его разрешающая способность, которую определяют по площади под характеристической кривой (Area Under Curve – AUC), крайние значения AUROC: 0,5 – худшее качество прогноза (не отличается от случайного); 1,0 – отличная разрешающая способность [16, 22]. Результаты проведенного исследования диагностики эффективности шкал в прогнозе летального исхода отразили в табл. 3 и рис. 2.

Как видно из табл. 3 и рис. 2, оценка качества прогноза по площади под характеристической кривой для всех 4 стандартных шкал превышает значение 0,5. Кроме того, если в качестве критерия риска летального исхода принимать значения шкалы APACHE II более 9, то чувствительность диагностики составит 90,3% при специфичности в 44,4%. Аналогично для системы SOFA при критерии риска летального исхода более 3 чувствительность диагностики составит 77,4% при специфичности в 68,9%; для шкалы

Рис. 2. Характеристические кривые диагностики летального исхода по 4 стандартным шкалам тяжести: а. APACHE II; б. SOFA; в. Ranson; г. SAPS.



Ranson соответственно – 54,8 и 82,2; для системы SAPS II – 71,0 и 62,2%. Нужно отметить, что максимальная чувствительность, по нашим данным, свойственна шкале APACHE II, однако при этом наблюдается минимальная специфичность. Максимальной же специфичностью обладает шкала Ranson, но она имеет минимальную чувствительность. Наиболее сбалансированной оказалась шкала SOFA, которая в итоге и имела максимальную диагностическую эффективность. Шкалы общей оценки тяжести состояния APACHE-II и SAPS II, а также шкала оценки тяжести органной дисфункции обладают сравнимой информационной ценностью со шкалой Ranson в прогнозировании исхода панкреонекроза. Наилучший компромисс между чувствительностью и специфичностью демонстрирует шкала SOFA.

### Заключение

Шкалы общей оценки тяжести состояния APACHE-II и SAPS II, а также

шкала оценки тяжести органной дисфункции обладают сравнимой информационной ценностью со шкалой Ranson в прогнозировании исхода панкреонекроза. Наилучший компромисс между чувствительностью и специфичностью демонстрирует шкала SOFA.

### Литература

1. Багненко С.Ф. Полиорганная недостаточность при деструктивном остром панкреатите. СПб, 2009; с. 10.
2. Войновский АЕ. Диагностика и лечение острого панкреатита. Управление медико-социальной защиты департамента МВД РФ. М., 2007; с. 3, 12.
3. Затевахин ИИ, Цициашвили МП, Будурова МД, Алтунин АИ. Панкреонекроз. М., 2007; с. 234.
4. Чернядьев С.А. Научное обоснование и разработка системы организации неотложной медицинской помощи больным панкреонекрозом на региональном уровне. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
5. Бурневич С.З., Орлов Б.Б., Игнатенко Ю.Н. и др. К вопросу о методах диагностики и лечения панкреонекроза. Трудный пациент. М., 2005; 4.
6. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.Д. Острый панкреатит. М.: Медицина, 2003.

7. Лебедев Н.В. Оценка тяжести состояния больных в неотложной хирургии и травматологии. М.: Медицина, 2008.
8. Bradley III EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Atlanta, 1992; p. 586–90.
9. Knaus W, Drapper E, Wagner D et al. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818.
10. Le Gall JP, Lemesbow S, Saulnier F et al. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 1993; 270: 2957–63.
11. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. Amer J Gastroenterol 1982; 77 (9): 633–8.
12. Vincent JL. Organ dysfunction as an outcome measure: The SOFA Score. Sepsis 1997; 1 (1): 53–4.
13. Савельев В.А. и др. Панкреонекрозы. 2008; с. 42, 49–50, 144, 150–1, 160–1.
14. Закс Л. Статистическое оценивание. Пер. с нем. Под ред. Ю.П. Адлера. М.: Статистика, 1976.
15. Metz CE, Herman BA, Shen J-H. Maximum-likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data. Statistics in Medicine 1998; 17: 1033–53.
16. Metz CE. ROCKIT v. 1.0.1 beta 2 WIND-OWSTM Operating System User Guide. The University of Chicago 2006.
17. Лысенко М.В., Девятков А.С., Урсов С.В. и др. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая



тактика. М.: Литтерра, 2010.

18. Прудков М.И., Шулуто А.М., Галимзянов Ф.В., Чернядьев С.А. Некротизирующий панкреатит. Екатеринбург, ЭКС-Пресс, 2005.

19. Lankisch PG, Warneke B. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis in admission to hospital. *Pancreas* 2002; 24 (3): 217–22.

20. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. *Хирургия*. 2002; 1 (9): 57–62.

21. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010; с. 15–6.

22. Yoshioka K. KyPlot – A user-oriented tool

for statistical data analysis and visualization. *Computational Statistics* 2002; 17 (3): 425–37.

23. Урсов С.В., Ефименко Н.А., Заикин А.И., Грицюк А.М. К вопросу о классификации острого панкреатита. *Материалы Межд. конгр. хир. Петрозаводск, 2002; с. 221–6.*

# Прогнозирование развития сепсиса у детей различных возрастных групп с синдромом системного воспалительного ответа

И.Б.Заболотских<sup>1</sup>, С.В.Синьков<sup>1</sup>, Н.М.Бгане<sup>2</sup>, А.В.Трембач<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Краснодар; <sup>2</sup>ГБУЗ Детская краевая клиническая больница, Краснодар

**Резюме.** В работе исследованы 104 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). Прогностическим гемостазиологическим маркером, в отношении которого выявлена взаимосвязь между показателями системы гемостаза и прогрессированием ССВО в сепсис, является параметр тромбоэластограммы МА, характеризующий плотность образующегося сгустка. Установлено, что формирование плотного сгустка для детей младшего возраста и рыхлого сгустка для детей старшего возраста, как результат дисбаланса между коагуляцией и фибринолизом при ССВО, является предиктором развития сепсиса. При этом частота перехода ССВО в сепсис выше в младшей возрастной группе исследованных детей.

**Ключевые слова:** ССВО, ДВС-синдром, тромбоэластограмма, характер патологического сгустка.

## Prediction of sepsis development in children with system inflammatory response syndrome

I.B. Zabolotskikh<sup>1</sup>, S.V. Sinkov<sup>1</sup>, N.M. Bgane<sup>2</sup>, A.V. Trembach<sup>2</sup>

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

**Summary.** A total 104 children (from 1 month to 17 years old) with system inflammatory response syndrome (SIRS) were investigated. We found the MA thromboelastography indicator determined the clot density and correlated with sepsis development as a predictor. The imbalance between coagulation and fibrinolysis results to high-density blood clot formation in infants and low-density blood clot formation in elder children with SIRS. This imbalance is the predictor of sepsis development. Besides the frequency of SIRS transformation to sepsis was higher in infants than elder children.

**Key words:** SIRS, DIC, thromboelastogram, nature of pathological blood clot.

### Сведения об авторах

**Заболотских Игорь Борисович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Краснодар

**Синьков Сергей Васильевич** – д-р мед. наук, доц. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Краснодар

**Бгане Нальбий Меджидович** – зав. отд.-нием анестезиологии и реанимации ГБУЗ Детская краевая клиническая больница, Краснодар

**Трембач Антон Владимирович** – зав. отд.-нием реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Детская краевая клиническая больница, Краснодар

### Введение

Диагностические критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и сепсиса у детей отличаются от таковых у взрослых, учитывают возрастные особенности детей и основываются на решениях международной согласительной конференции по дефиниции педиатрического сепсиса, приемле-

мость которой подтверждена в результате мультицентровых исследований [1]. ССВО изначально диагностируется у большинства детей (70–80%), поступающих в отделения реанимации, при этом прогрессирование ССВО в сепсис отмечается у 15–30% и зависит от возрастной группы: у детей младшего возраста частота перехода ССВО в

сепсис больше, чем у детей старшего возраста [2]. Летальность в группе детей с ССВО остается достаточно высокой и составляет, по данным разных авторов, 13–15% [3, 4]. В то же время известно, что имеется взаимосвязь системного воспалительного ответа и системы гемостаза, которые реализуются через общие цитокиновые механизмы и

Таблица 1. Характеристика исследованных групп

Показатель	1-я группа	2-я группа
Общие данные		
Возраст (месяц, год)	1 мес – 1 год	1 год – 17 лет
Количество (n)	33	71
PELOD (баллы)	10–15	10–15
Нозологическая характеристика		
Местный неотграниченный перитонит (n)	2	19
Инвагинация кишечника с некрозом (n)	10	–
Болезнь Гиршпрунга (n)	9	3
Кишечная непроходимость (n)	5	10
Опухоль брюшной полости (n)	2	9
Опухоль Вильмса (n)	1	8
Тупая травма органов брюшной полости с разрывом полого органа (n)	3	14
Тупая травма органов брюшной полости с разрывом parenхиматозного органа (n)	1	8
Всего	33	71

приводят к нарушениям гемостаза – коагулопатиям [5, 6].

Таким образом, у детей с ССВО риск развития сепсиса и показатели летальности остаются высокими. Ранняя диагностика и осознание степени риска перехода ССВО в сепсис приведет в конечном итоге к упреждающей и целенаправленной терапии [7]. В связи с этим, учитывая влияние нарушений системы гемостаза в поддержании и прогрессировании этого процесса в сепсис [8], выявление прогностических гемостазиологических маркеров, которые могут повлиять на раннюю диагностику перехода ССВО в сепсис, в настоящее время является актуальной проблемой в педиатрии.

Цель исследования – выявить прогностические гемостазиологические маркеры, характеризующие взаимосвязь между направленностью нарушений системы гемостаза и вероятностью прогрессирования системной воспалительной реакции в сепсис.

## Материалы и методы исследования

В настоящей работе представлены результаты комплексного исследования 104 детей с ССВО, находившихся в анестезиолого-реанимационном отделении Детской краевой клинической больницы.

Возрастные особенности гемостаза наблюдаются у детей до года, в отличие от взрослых и детей от 1 года и до 18 лет они обусловлены дефицитом факторов свертывания крови, относительно низким уровнем естественных антикоагулянтов, плазминогена и факторов контактной фазы свертывания [9–11]. Учитывая эти особенности гемокоагуляции, исследованные пациенты были разделены на 2 возрастные группы: 1-я группа – дети от 1 мес до 1 года; 2-я группа – от 1 года до 17 лет. Оценка тяжести состояния у

детей проводилась по педиатрической оценочной шкале PELOD Score, информационная ценность которой была доказательно обоснована в ходе мультицентрового исследования [12]. Выявлялись критерии диагностики системного воспалительного ответа (ССВО) и сепсиса у детей, рекомендованные в 2005 г. экспертной комиссией на конференции International pediatric sepsis consensus conference [13]. Исследованные дети оперировались по поводу врожденных пороков развития и онкологических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, травматического повреждения органов брюшной полости. В табл. 1 представлена характеристика исследуемых пациентов.

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

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

Для исследования биохимических параметров гемостаза кровь помещали в пластиковую пробирку, покрытую силиконом, с раствором 3,8% цитрата натрия и перемешивали. Соотношение кровь/раствор цитрата натрия – 9:1. Для исследования общего анализа крови использовался автоматический гематологический анализатор крови Ms4 (США). Для комплексной оцен-

ки состояния системы гемостаза и ее компенсаторного состояния при воздействии патологических стимулов использовалась тромбоэластография (ТЭГ) с помощью тромбоэластографа TEG 5000 фирмы Haemoscope (США), имеющего аналитическое программное обеспечение TEG через плату интерфейса A/D. На ее базе определялись следующие расчетные величины: фибринолитическая активность – LY30, стадия и динамика образования сгустка – R, k, плотность образовавшегося сгустка – MA.

При диагностике коагулопатий использовали:

- алгоритм дифференциальной диагностики приобретенных коагулопатий [14];
- рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [15];
- выделение варианта течения синдрома ДВС в зависимости от признаков превалирования активации коагуляционного или фибринолитического звеньев гемостаза [16].

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Primer of Biostatics 4.03 (McGraw Hill, США). Величины показателей приведены в виде медианы (Me), 25 и 75-го процентилей (25 и 75% соответственно).

Оценка корреляционных связей проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, для сравнения долей применялся критерий z.

## Результаты и обсуждение

### Пациенты 1-й группы с ССВО

В результате проведенного исследования у детей 1-й группы была выявлена корреляционная взаимосвязь между прогрессированием

**Таблица 2. Корреляционная взаимосвязь между параметрами системы гемостаза и прогрессированием ССВО в сепсис у детей младшего возраста**

Параметр	Коэффициент корреляции
Тромбоциты (тыс./мкл)	0,069
АЧТВ (с)	0,016
ПТВ (с)	0,084
ТВ (с)	0,040
Фибриноген (г/л)	-0,049
РФМК (мг/дл)	-0,052
АТ III (%)	0,118
ТЭГ, R (мин)	-0,354
ТЭГ, K (мин)	-0,385
ТЭГ, МА (мм)	-0,558*
ТЭГ, LY30 (%)	0,108

\* $p < 0,05$  на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Таблица 3. Частота прогрессирования ССВО в сепсис в зависимости от характеристики патологического сгустка по данным ТЭГ у детей младшего возраста**

Подгруппа	Частота прогрессирования ССВО в сепсис (количество детей)
1-я подгруппа (n=13)	15% (n=2)
2-я подгруппа (n=20)	45%* (n=9)

\* $p < 0,05$  по сравнению с пациентами 1-й подгруппы на основании критерия.

**Таблица 4. Корреляционная взаимосвязь между параметрами системы гемостаза и прогрессированием ССВО в сепсис у детей старшего возраста**

Параметр	Коэффициент корреляции
Тромбоциты (тыс./мкл)	0,115
АЧТВ (с)	0,037
ПТВ (с)	0,156
ТВ (с)	0,076
Фибриноген (г/л)	-0,085
РФМК (мг/дл)	-0,037
АТ III (%)	0,182
ТЭГ, R (мин)	-0,284
ТЭГ, K (мин)	-0,320
ТЭГ, МА (мм)	-0,411*
ТЭГ, LY30 (%)	-0,070

\* $p < 0,05$  на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Таблица 5. Частота прогрессирования ССВО в сепсис в зависимости от характеристики патологического сгустка по данным ТЭГ у детей старшего возраста**

Подгруппа	Частота прогрессирования ССВО в сепсис (количество детей)
1-я подгруппа (n=22)	9% (n=2)
Подгруппа II (n=49)	29%* (n=14)

\* $p < 0,05$  по сравнению с пациентами 1-й подгруппы на основании критерия

системного воспалительного ответа в сепсис и значениями параметра тромбоэластограммы МА, характеризующим плотность образующегося сгустка, при этом с другими маркерами системы гемостаза такой взаимосвязи выявлено не было (табл. 2).

Дети 1-й группы в зависимости от характера образующегося патологического сгустка были разделены на 2 подгруппы: рыхлый сгусток – 1-я подгруппа (n=13), плотный сгу-

сток – 2-я подгруппа (n=20). Формирования нормального сгустка у детей до года с системным воспалительным ответом не отмечалось. Рыхлый сгусток был отоображением фибринолитического варианта ДВС-синдрома (у 13 детей), плотный – коагуляционного варианта ДВС-синдрома (у 20 детей)

У исследованных детей до года 1-й подгруппы, у которых по данным тромбоэластограммы наблюдался рыхлый сгусток, частота развития

сепсиса составила 15%, а у детей 2-й подгруппы, у которых формировался плотный сгусток, частота перехода ССВО в сепсис была достоверно выше и составила 45% (табл. 3).

### Пациенты 2-й группы с ССВО

У исследованных детей 2-й группы, также как и у детей 1-й группы, в результате проведенного анализа была выявлена корреляционная взаимосвязь между прогрессированием ССВО в сепсис и значениями параметра тромбоэластограммы МА, характеризующим плотность образующегося сгустка. С остальными маркерами системы гемостаза достоверной взаимосвязи выявлено не было (табл. 4).

Дети 2-й группы в зависимости от характера образующегося патологического сгустка были разделены на 2 подгруппы: плотный сгусток – 1-я подгруппа (n=22), рыхлый сгусток – 2-я подгруппа (n=49). Формирования нормального сгустка при ССВО у детей старшего возраста, как и у детей до года, не выявлено. Плотный сгусток формировался у детей с коагуляционным вариантом ДВС-синдрома (22 ребенка), рыхлый – у детей с фибринолитическим вариантом ДВС-синдрома (49 детей).

У исследованных детей 1-й подгруппы, у которых наблюдался плотный сгусток, частота развития сепсиса составила 9%, а у детей 2-й подгруппы с формированием рыхлого сгустка частота перехода ССВО в сепсис была достоверно выше и составила 29% (табл. 5).

Полученные нами результаты при исследовании прогностического гемостазиологического маркера переключаются с литературными данными и объясняются характером нарушений системы гемостаза и формированием дисбаланса между коагуляцией и фибринолизом при ССВО.

К формированию плотного сгустка в большей степени приводит декомпенсация фибринолиза, чем наличие гиперкоагуляции [17, 18]. Активация фибринолиза, как компенсаторная реакция организма, способствует восстановлению сосудистой проходимости и предотвращает развитие полиорганной недостаточности [19], а при неэффективности фибринолитической и антикоагулянтной систем происходит формирование и накопление фибрина в сосудах микроциркуляторного русла с развитием органной дисфункции [20]. Развитие сепсиса связано с выраженным угнетением механизмов фибринолиза, степень которого определяет уровень ингибитора плазминогена 1 типа как основного ингибитора фибринолитической системы [21, 22].



С другой стороны, формирование рыхлого сгустка происходит при гиперактивации фибринолиза, которая приводит к повышению уровня продуктов деградации фибрина/фибриногена, стимуляции синтеза и выброса цитокинов из моноцитов и макрофагов, поддерживающих в свою очередь ССВО [23].

Дифференциальная диагностика исходных коагулопатий у детей 1 и 2-й группы выявила наличие в 100% случаев ДВС-синдрома, и в зависимости от варианта ДВС-синдрома отмечали формирование плотного или рыхлого патологического сгустка. При этом у детей 1-й группы было отмечено образование у 61% пациентов, плотного сгустка и частота развития сепсиса в данной ситуации была достоверно выше, чем у 39% детей с наличием рыхлого сгустка. В отличие от 1-й группы у детей 2-й группы наблюдали наличие у 69% пациентов рыхлого сгустка, частота развития сепсиса в этой подгруппе была достоверно выше, чем у 31% детей с наличием плотного сгустка.

Данная ситуация связана с возрастными особенностями гемокоагуляции. У детей до года воздействие повреждающего фактора при системном воспалительном ответе, на фоне относительно низкого уровня антитромбина III, протеина С и S, сопровождается выработкой ингибиторов естественных антикоагулянтов и активаторов фибринолиза, что приводит в большей степени к развитию коагуляционного варианта ДВС-синдрома с формированием плотного сгустка [24, 25].

Показатели гемостаза у детей старшего возраста существенно не отличаются от значений соответствующих показателей у взрослых. Соответственно, развитие нарушений системы гемостаза у этих детей происходит так же как и у взрослых. В результате системного воспалительного ответа система гемостаза компенсируется за счет активации фибринолиза, с развитием в большей степени фибринолитического варианта ДВС-синдрома и формированием рыхлого сгустка [26].

По результатам нашего исследования частота прогрессирования ССВО в сепсис у детей, так же как и по литературным данным [27], была

достаточно высокой и составила 20% у детей старшего возраста и 30% у детей младшего возраста.

## Выводы

Прогностическим гемостазиологическим маркером, в отношении которого выявлена взаимосвязь между нарушениями системы гемостаза и прогрессированием ССВО в сепсис, является параметр тромбоэластограммы МА, характеризующий плотность формирующегося сгустка.

Частота развития сепсиса в зависимости от характеристики патологического сгустка, по данным тромбоэластограммы, имеет возрастные особенности: для 61% детей младшего возраста характерно образование плотного сгустка, с частотой перехода ССВО в сепсис 45%; для 69% детей старшего возраста характерно образование рыхлого сгустка с частотой развития сепсиса в 29% случаев.

Частота перехода ССВО в сепсис у детей до года выше, чем у детей старшей возрастной группы.

## Литература

- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (1): 2–8.
- Wynn MD et al. The Host Response to Sepsis and Developmental. *Impact Pediatrics* 2010; 125 (5): 1031–41.
- Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. *Сенсус у детей*. М.: Мокоев, 2001; 370.
- Carvalho PR, Feldens I et al. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. *J. Pediatr (Rio J)* 2005; 81 (2): 143–48.
- Levi M, van der Poll T, Blijler HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004; 109 (22): 2698–704.
- Okajima K. SIRS and the coagulation of normality. *Rinsbo Byori* 2000; 48 (6): 510–15.
- Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3): 3–5.
- Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16 (1–2): 43–7.
- Кобец Т.В., Бассальго Г.А. *Курс лекций по детской гематологии*. Симферополь, 2000; 77.
- Коклина В.Ф., Румянцев А.Г. *Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста*. М.: Медпрактика-М, 2004; 4: 792.
- Rennie JM, Robertson NRC. *Manual of Neonatal Intensive Care*. Oxford Univ Pr 2001; p. 576.
- Leteurtre S, Martinot A, Dubamel A et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. Prospective, observation, multicenter study. *Lancet* 2003; 362: 192.
- The purpose of the international Sepsis Forum on Sepsis in infants and Children. *Pediatric Critical Care Medicine* 2005; 6 (3): 3–164.
- Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. *Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза*. М.: Практическая медицина, 2008; 331.
- Taylor FB Jr, Tob CH, Hoots WK et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2009; 86 (5): 1327–30.
- Matsuda T. Clinical aspects of DIC – disseminated intravascular coagulation. *Pol J Pharmacol* 1996; 48 (1): 73–5.
- Slofstra SH, H ten Cate. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol J* 2003; 4 (5): 295–302.
- Ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28 (9): 9–11.
- Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T et al. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29 (6): 1164–68.
- Abraham E. Tissue factor inhibition and clinical trial results of tissue factor pathway inhibitor in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28 (9): 31–3.
- Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T et al. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29 (6): 1164–68.
- Mesters RM, Florke N, Ostermann H, Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb Haemost* 1996; 75 (6): 902–7.
- Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27 (6): 657–66.
- Kuble S, Male C, Mitchell L. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29 (4): 329–38.
- Eren H, Cingöz I et al. Disseminated Intravascular Coagulation in pediatric patients: Clinical and Laboratory Features and Prognostic Factors Influencing the Survival. *Pediatric Hematology-Oncology* 2005; 22 (8): 679–88.
- Kenet G, Strauss T, Kaplinsky C, Paret G. Hemostasis and thrombosis in critically ill children. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34 (5): 451–58.
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (5): 695–701.

# Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в абдоминальной хирургии, акушерстве и гинекологии: что и как можно улучшить?

А.В.Голуб, С.В.Сехин

ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия  
Минздравсоцразвития РФ

**Резюме.** Инфекции области хирургического вмешательства по-прежнему остаются актуальной проблемой для современного здравоохранения благодаря своей частоте, тяжести и последствиям социального и экономического характера. В обзоре описаны способы повышения эффективности предупреждения подобных осложнений с помощью антибактериальной профилактики, а также предложены меры к повышению качества последней.

**Ключевые слова:** инфекции области хирургического вмешательства, антибактериальная профилактика, акушерство и гинекология, кесарево сечение.

## Prevention of abdominal, obstetric, and gynecologic surgery site infections: what and how can one improve?

A.V.Golub, S.V.Sekhin

Smolensk State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

**Summary.** Surgery site infections remain as before an urgent modern healthcare challenge due to their rate, severity, and social and economic consequences. The review describes ways to enhance the efficiency of prevention of such complications, by using antibacterial prophylaxis, and proposes measures to increase the quality of the latter.

**Key words:** surgery site infections, antibacterial prevention, obstetrics and gynecology, cesarean section.

### Сведения об авторах

**А.В.Голуб, С.В.Сехин** – ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Смоленск. E-mail: golub@antibiotic.ru

### Введение

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются одним из самых тяжелых осложнений в хирургии, оставаясь самой частой (до 77%) причиной послеоперационной летальности [1].

По современным данным, ИОХВ занимают 2–3-е место (15–20%) по частоте среди всех нозокомиальных инфекций с тенденцией к росту как в абсолютных, так и относительных цифрах [2–4]. Серьезные социальные (смертность, инвалидность, длительная потеря трудоспособности) последствия ИОХВ закономерно влекут и огромные экономические издержки бюджетов здравоохранения, позволяя рассматривать частоту таких осложнений как показатель качества оказания медицинской помощи [5, 6]. К сожалению, в России национальная программа регистрации нозокомиальных инфекций работает недостаточно эффективно, однако экстраполяция зарубежных моделей и математический расчет, основанный на количестве ежегодных госпитализаций (~32 млн) и средней часто-

те возникновения нозокомиальных инфекций (~6,25% – 2 млн случаев), позволяет приблизительно определить количество ИОХВ в нашей стране на уровне не менее 300 тыс. случаев в год.

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, частота развития ИОХВ в нашей стране достаточно высока и составляет до 20% (для колоректальных вмешательств с абдоминальным доступом на госпитальном этапе при ретроспективной регистрации) [7]. Однако известно, что 30–80% всех ИОХВ регистрируется после выписки из стационара (согласно определению, учет данного осложнения необходимо проводить в течение 30 дней от момента вмешательства, если не использовались имплантаты и в течение 1 года, если последние применялись), поэтому истинная частота ИОХВ может быть гораздо выше [8, 9].

По отечественным данным, уровень ИОХВ после кесарева сечения достаточно высок и составляет

10–20% [10, 11]. В то же время по результатам зарубежных исследований он может достигать 25% при плановых и до 60% при экстренных вмешательствах [12]. Гинекологические диагностические и лечебные операции (вагинальные, внутриматочные, лапаротомные, лапароскопические) также могут приводить к инфекционным осложнениям. Так, даже при гистеросальпингографии риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза составляет 3,4% [13]. По некоторым наблюдениям, после вагинальной гистерэктомии частота послеоперационной лихорадки более 38/°C может наблюдаться в 38% случаев, а по результатам метаанализа, уровень серьезных послеоперационных инфекций после абдоминальной гистерэктомии доходит до 21% [14, 15].

Все вышесказанное объясняет закономерный интерес хирургической общественности и организаторов здравоохранения к проблеме максимального снижения риска развития ИОХВ, по поводу чего в большинстве развитых стран соз-

даются национальные экспертные комитеты, а в практику внедряются программы контроля ИОХВ.

### Основные подходы к предупреждению ИОХВ

Исходя из основного фактора риска развития ИОХВ – степени бактериальной контаминации операционной раны, основополагающими моментами профилактики ИОХВ справедливо считаются меры инфекционного контроля в хирургическом стационаре – аспетика и антисептика. Наряду с ними и высокая оперативная техника закономерно имеет следствием кратчайшее время исполнения операции с минимальной контаминацией раны (микроорганизмами кожи, полых органов или из очага хирургической инфекции). Конечно же, факт наличия очага хирургической инфекции или распространение инфекционного воспалительного процесса за пределы первичного фокуса являются независимыми факторами контаминации операционной раны с высоким риском развития ИОХВ [2, 3, 16].

К началу 1980-х годов риск развития ИОХВ при различных по «чистоте» видах оперативных вмешательств был четко определен и составил 3–5% для чистых ран, до 10% для условно-чистых, до 20% для контаминированных и до 40% для «грязных» или инфицированных. Качественным прорывом в деле профилактики ИОХВ с середины 1970-х годов стала антибактериальная профилактика (АБП), подразумевавшая однократное внутривенное назначение антимикробного препарата (АМП) за 30 мин до разреза. Систематизация данных, полученных во множестве исследований, убедительно показала, что АБП способна эффективно снизить частоту ИОХВ до 1–2% при условно-чистых и до 10% при контаминированных вмешательствах, что сопровождается и всеми вытекающими из этого экономического показателями [17]. Сегодня АБП является стандартом оказания хирургической помощи и самой частой причиной назначения антибиотиков хирургическим пациентам в развитых странах [18].

Несмотря на очевидную эффективность АБП, процесс реализации процедуры, как правило, оставляет желать лучшего даже в развитых странах. Согласно же нашим данным, в России только частота проведения АБП при условно-чистых и контаминированных вмешательствах (АБП показана в 100% случаев) составляет от 26,1% (для аппендэктомии) до 65,5% (для колоректальных вмешательств) [7, 19, 20]. Пре-

небрежение принципами проведения АБП не только ведет к снижению ее эффективности и слабому влиянию на частоту развития ИОХВ, но и несет в себе риск селекции резистентных к АМП штаммов микроорганизмов и развития нежелательных лекарственных явлений, кроме того, сопровождается повышением затратной статьи бюджета стационара [18, 21]. Чтобы избежать вышеописанных неблагоприятных событий, каждый хирург и оперирующий акушер-гинеколог в предоперационном периоде должен решить для себя ряд принципиальных вопросов: 1) *требуется ли предстоящее вмешательство проведения АБП*; 2) *какой препарат показан для АБП в данной анатомической области*; 3) *определить режим (доза, время, путь введения, кратность и длительность) применения АМП*.

### Показания к проведению АБП

Абдоминальные вмешательства могут сопровождаться формированием любого вида послеоперационных ран по степени бактериальной загрязненности, что наряду с вовлечением в процесс различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) влечет определенные трудности для хирурга в отношении решения вопроса о необходимости использования АМП с профилактической целью и выбора последнего [2, 22]. **Чистая рана** – это рана после операции, не сопровождавшаяся вскрытием просвета полых органов (неосложненное грыжесечение, спленэктомия, диагностическая лапаротомия и т.п.). Частота ИОХВ в таких случаях не превышает 2%, и АБП не способна критически на нее повлиять, вследствие чего и не показана. Исключение составляют те случаи, когда используются искусственные материалы (имплантаты), например, для пластики грыжевых ворот [2, 23]. Совершенно необходимо осветить проблему АБП при рецидивных, послеоперационных и ущемленных грыжах. Как правило, в таких ситуациях существует определенный риск как ятрогенного повреждения стенки полого органа, так и необходимость выполнения резекции участка кишки. Такого рода события переводят вид операционной раны из разряда чистых в условно-чистые, что требует проведения АБП. Практикующим хирургам рекомендуется предвидеть возможные технические трудности заранее и принять решение о проведении АБП по схеме условно-чистых операций.

К **условно-чистым ранам** относятся таковые после вмешательств, сопровождающиеся контролируем-

ым вскрытием просвета полого органа, на тканях без признаков воспаления (большинство плановых вмешательств на органах ЖКТ). Частота ИОХВ в таких случаях составляет до 10%, а АБП способна снизить ее в 2–5 раз. Полагают, что только пациенты с факторами риска развития ИОХВ, к коим относится длинный перечень характеристик пациента и возможные нарушения правил асептики, требуют проведения АБП. Опираясь на доказательные данные, что на частоту ИОХВ действительно влияет только вид операционной раны, можно согласиться с мнением, что в реальных условиях оказания хирургической помощи все подобные вмешательства должны проводиться с АБП [2].

**Контаминированные раны** после вмешательств по поводу острого негнойного воспаления и/или полной резектабельности очага без признаков вовлечения окружающих тканей, перфорации желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) длительностью до 24 ч и перфорации тонкого/толстого кишечника длительностью до 12 ч являются строгим показанием к АБП [24]. Абсолютное большинство экстренных вмешательств на органах ЖКТ как раз относятся к этой группе, о чем всегда должен помнить хирург. Частота инфекционных раневых и полостных осложнений после таких операций может составлять около 20%; эффективная АБП снижает эту цифру в 2 раза [21, 25].

Наличие гнойного воспаления с вовлечением в процесс окружающих тканей, невозможность полной резекции инфекционного очага, перфорация желудка/ДПК или тонкого/толстого кишечника давностью более 24 и 12 ч соответственно имеет следствием формирование **грязной раны** [24]. В таких случаях полноценный курс антибактериальной терапии должен быть начат либо до, либо немедленно после операции, несмотря на факт проведения АБП.

В акушерстве и гинекологии большинство оперативных вмешательств во многом сходно по оперативному доступу и технике с таковыми в абдоминальной хирургии (нижнесрединная и надлобковая лапаротомия, диагностическая и лечебная лапароскопия), другие (выскабливание полости матки, кесарево сечение, консервативная миомэктомия, влагалищная гистерэктомия) имеют свои особенности. Но все сопровождаются формированием ран, требующих проведения АБП. При этом следует хорошо представлять возможный спектр возбудителей ИОХВ, который, кроме обычной грамположи-



тельной кожной флоры, при манипуляциях, сопровождающихся контактом с содержимым влагалища (например, вагинальная гистерэктомия, выскабливание полости матки кесарево сечение и др.), может включать энтеробактерии и неспорообразующие анаэробы (бактероиды, пептококки, пептострептококки, превотеллы). В акушерстве также необходимо использовать АБП при ручном отделении и выделении плаценты, обследовании полости матки и при разрывах промежности 3–4-й степеней [26].

### Выбор антибиотика

Не забывая об актуальной для России теме соотношения цена/качество, специалист должен руководствоваться основным правилом выбора АМП с узким спектром активности, перекрывающим, однако, наиболее вероятных возбудителей ИОХВ в данной анатомической области [2]. Доказана преимущественная этиологическая роль грамположительной флоры для большинства ИОХВ вообще, а также после чистых абдоминальных операций и операций на желудке. В случае вскрытия просвета тонкого кишечника и желчевыводящих путей (ЖВП) необходимо иметь в виду и грамотрицательных возбудителей, а при колоректальных вмешательствах, кроме того, еще и анаэробных микроорганизмов [27]. Таким образом, применительно к абдоминальным операциям получается своего рода «пирамида», символизирующая поэтапное расширение спектра активности антибиотика соответствующее разным отделам кишечника.

Цефалоспорины (ЦС) I поколения – **цефазолин** является препаратом выбора для АБП при операциях на желудке/тонком кишечнике и при использовании имплантатов, а ЦС II – цефуроксим, кроме того, актуален для операций на ЖВП. Ингибиторозащитные пенициллины (ИЗП), в частности **ко-амоксилав**, показаны, во всех случаях, если имеет место вскрытие просвета ЖКТ, в том числе и при колоректальных операциях и аппендэктомии [28–33].

ЦС III поколения, несмотря на широкое распространение, не должны использоваться с профилактической целью, т.к. не имеют в этом аспекте преимуществ перед предыдущими поколениями [27, 34].

Альтернативные схемы АБП всегда должны быть рассмотрены для пациентов с аллергией на  $\beta$ -лактамы в анамнезе. **Ванкомицин** в настоящий момент является наиболее предпочтительным при выполнении чистых операций и вмешательствах на верхних отделах ЖКТ, а

доступный **ципрофлоксацин** является альтернативой для АБП при операциях на ЖВП. Комбинация **гентамицина** и **метронидазола** может быть рекомендована в таких случаях при колоректальных вмешательствах и аппендэктомии.

Выбор антибиотика для АБП в акушерстве и гинекологии практически совпадает с абдоминальной хирургией, причем антианаэробный спектр препарата значимо улучшает ее эффективность. В этом отношении удобными являются **ко-амоксилав** и другие ИЗП [11]. При аллергии на  $\beta$ -лактамы возможны варианты использования клиндамицина, гентамицина, эритромицина или ванкомицина (в последних случаях при возможной контаминации вагинальным секретом всегда следует добавлять метронидазол) [11, 26].

### Режимы назначения АМП

**Доза АМП.** Обычная терапевтическая доза является вполне достаточной для АБП в большинстве случаев. Полагают, что при избыточной массе тела пациента дозу препарата необходимо удвоить [22].

**Время и путь введения.** Идеальным является болюсное внутривенное введение препарата за 15–30 мин до разреза, например во время вводного наркоза. В случае необходимости длительной внутривенной инфузии последняя должна быть начата еще в предоперационной палате. Важно, что только предоперационная АБП может обеспечить столь необходимое условие создания бактерицидных концентраций АМП в тканях к моментам разреза и закрытия раны [35, 36].

**Кратность введения АМП и длительность АБП.** Критичной для решения вопроса о необходимости введения повторной дозы является длительность операции и ее отношение к  $T_{1/2}$  АМП [22, 35]. В случае превышения длительности операции  $T_{1/2}$  в 2–3 раза необходимо повторное введение препарата. На практике при использовании ЦС или ИЗП такая необходимость обычно возникает через 3–4 ч от момента первого введения, что особенно характерно для длительных колоректальных вмешательств. Некоторые препараты с длительным  $T_{1/2}$ , включенные в альтернативные схемы АБП (**ванкомицин**, **ципрофлоксацин**), удобны в плане однократного назначения – «сделал и забыл».

В настоящее время большинство исследователей единодушны во мнении, что **длительность профилактического применения АМП** не должна превышать 24 ч, что отражено в ведущих национальных рекомендациях. Более длительное

курсовое так называемое псевдопрофилактическое применение антибиотиков не влияет на частоту развития ИОХВ, ведет к повышению риска развития нежелательных лекарственных явлений и резистентности микроорганизмов к антибиотикам, более того, сопровождается значительным увеличением расходов стационара [37–39].

Режимы АБП в акушерско-гинекологической практике не уникальны и соответствуют таковым при других хирургических вмешательствах. Используются те же дозы, пути и кратность введения. Долгое время считалось, что при кесаревом сечении антибиотик следует вводить после пережатия пуповины для снижения риска негативных влияний на новорожденного, а также исключения вероятности «маскирования» клинической картины и, соответственно, улучшения выявляемости врожденных и неонатальных инфекций. При этом в значительной степени нарушался один из основных принципов АБП – необходимости создания бактерицидных концентраций препарата в тканях на момент разреза. Следствием являлось закономерное снижение эффективности процедуры. Недавно проведенные сравнительные исследования и их метаанализ показали, что предоперационное (за 15–60 мин до разреза) введение АМП в 2–5 раз повышает эффективность профилактики и не влияет на неонатальные исходы [40, 41].

### Тенденции в АБП и меры повышения ее качества

Ключевые требования к АБП, при выполнении которых хирург добивается поставленной цели снижения частоты ИОХВ, являются, своего рода показателями или индикаторами качества процедуры [40]. Проблема следования рекомендациям и строгого последовательного исполнения алгоритма **показания – препарат – режим** актуальна во всем мире. Известно, что наиболее частыми ошибками АБП являются: 1) неправильный выбор показаний, соответственно пренебрежение АБП при выполнении экстренных вмешательств с формированием контаминированных ран и, с другой стороны, АБП при неосложненных грыжесечениях; 2) неадекватный выбор антибиотика, спектр активности которого либо слишком широк (ЦС III), либо не соответствует вероятным возбудителям ИОХВ в данной анатомической области; 3) введение первой дозы АМП после закрытия раны; 4) длительное «псевдопрофилактическое» назначение антибиотиков в послеоперационном периоде [18, 19].

Мониторинг состояния и усилия, направленные на улучшение АБП, в рамках программ повышения качества медицинской помощи, наблюдаются во многих развитых странах и могут включать различные составляющие (образовательную, организационную, административную) или их комбинации [20, 43]. Многочисленные исследования в этой области показывают, что адекватность выполнения процедуры зависит от различных факторов, в том числе уровня образованности врачей, взаимоотношения медицинского персонала, проблем логистики. Использование нескольких унифицированных схем, например, только парентерального варианта АБП при колоректальных вмешательствах, а также узкого круга из нескольких «универсальных» препаратов, обладающих, однако, всеми необходимыми свойствами для профилактики ИОХВ при вмешательствах с вовлечением разных отделов ЖКТ, сводит частые ошибки выбора препарата к минимуму. Так, например, для абдоминальной хирургии, акушерства и оперативной гинекологии такими препаратами могут являться ИЗП (в частности, ко-амоксиклав).

Собственный опыт, накопленный в результате внедрения в Смоленской области программы повышения качества АБП при абдоминальных хирургических вмешательствах, показывает, что только комплексный образовательно-административный подход может привести к достоверному улучшению состояния как каждого этапа, так и процедуры в целом [44]. На фоне непрерывных образовательных мероприятий и информационной поддержки, на основе национальных рекомендаций был разработан и административно внедрен в практику работы хирургических стационаров протокол АБП (см. приложение и таблицу) как обязательное приложение к истории болезни пациентов [45]. Административное регламентирование и наличие протокола в отделении существенно повышает ответственность персонала, что коренным образом влияет на качество АБП. Так, результаты повторного мониторинга состояния АБП в 2006 г. после 2 лет проведения нами комплексной кампании показали, что: 1) частота проведения АБП по показаниям возросла с 19,9 до 89,0% ( $p < 0,0001$ ); 2) доля адекватного выбора препарата увеличилась до 60,0% (+38%) ( $p < 0,0001$ ); 3) доля предоперационной АБП возросла с 28,6 до 46,4% ( $p = 0,034$ ); 4) в центрах, в которых в рутинную практику работы хирургической службы были внедрены протоколы, показатели качества

процедуры превышали таковые в центрах без внедрения протокола на 40,1% при оценке «по показаниям» ( $p < 0,0001$ ) и на 56,4% по адекватному выбору препарата ( $p < 0,0001$ ) [44].

Полагаем, что разработка и внедрение подобных протоколов, разработанных на основе национальных рекомендаций, является совершенно необходимым для всех областей хирургии.

### Заключение

Процедура АБП в своем нынешнем понимании известна отечественным хирургам уже около 20 лет. Российские специалисты в области клинической фармакологии, микробиологии и инфекционного контроля совместно с авторитетными хирургами и анестезиологами уже немало сделали для популяризации АБП и отступления от порочной практики «псевдопрофилактического» кур-

сового назначения АМП после операции к рутинной профилактике ИОХВ одной дозой препарата, введенной до разреза [7, 18]. Основываясь на собственных оригинальных исследованиях и принимая во внимание мировой опыт, были разработаны национальные рекомендации по проведению АБП в абдоминальной хирургии, которые должны стать основой для разработки и внедрению адаптированных к реальным условиям на местах протоколов [46].

Сегодня, как и в ближайшем будущем, не следует ожидать изменения вышеописанных фундаментальных основ АБП (показания, принципы выбора препарата и режимы его применения), единственной переменной в уравнении АБП может являться препарат, смена которого должна быть продиктована только установленными в исследованиях изменениями структуры возбудите-

**Эдицин®**  
ванкомицин

Победа над инфекцией

- 100% MRSA- и MRSE- штаммов чувствительны к Эдицину<sup>1, 2</sup>
- Высокая степень хроматографической очистки (содержание ванкомицина В > 93 %)<sup>3</sup>
- Самый изученный антибиотик против полирезистентной Gr(+) микрофлоры<sup>4</sup>

PN010233

**SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная, д. 8, стр. 1, комплекс «Город столиц»  
8-й этаж, ЗАО «Сандоз» • тел.: (495) 660-75-09

**Протокол проведения АБП**

Приложение №1 к приказу №347 Департамента Смоленской области по здравоохранению от 05 декабря 2005 г.

: Доронин А.С. 05.12.06 г.

**Протокол проведения АБП при абдоминальных оперативных вмешательствах\***  
(прилагается к истории болезни пациента)

**Заполняется анестезиологом до операции**

Ф.И.О. пациента(ки):

**Заполняется анестезиологом одновременно с описанием анестезиологического пособия**

Время вводного наркоза:	__ ч __ мин			
Время введения препарата для антибиотикопрофилактики:	__ ч __ мин			
Время разреза:	__ ч __ мин			
Время окончания операции:	__ ч __ мин			
Препарат для антибиотикопрофилактики (указать)				
Доза (указать)	Единицы измерения (отметить)	мг	г	Ед
Путь введения (отметить):	внутривенно струйно	внутривенно капельно	другой (указать)	
Повторное введение препарата для антибиотикопрофилактики (отметить):	да	нет		
Если «да», укажите препарат				
Время введения повторной дозы антибиотика:	__ ч __ мин			
Доза (указать)	Единицы измерения (отметить)	мг	г	Ед
Путь введения (отметить):	внутривенно струйно	внутривенно капельно	другой (указать)	

**Ф.И.О. анестезиолога (разборчиво)**

**Заполняется оперирующим хирургом после операции**

Диагноз послеоперационный

Основной:				
Осложнения:				
Пациенту выполнена операция на органах брюшной полости (отметить):				
гастродуоденальная на тонком кишечнике	холецистэктомия на ЖВП	колоректальная	аппендэктомия	грыжесечение
Указать операцию*				
Характер вмешательства (отметить):	планово		экстренно	

**Ф.И.О. хирурга (разборчиво)****Примечания:**

\*Операции на органах брюшной полости:

- Гастродуоденальные (гастростомия, резекция и экстирпация желудка, дуоденотомия и т.д.) и операции на тонком кишечнике.
- Холецистэктомия (открытая, из мини-доступа, лапароскопическая) и операции на ЖВП.
- Колоректальные операции (колостомия, котостомия, резекция ободочной кишки, гемиколэктомия, колэктомия, ректотомия, резекция и экстирпация прямой кишки и т.д.).
- Аппендэктомия (традиционная, лапароскопическая).
- Грыжесечение (с использованием и без использования имплантатов для пластики).

**Памятка о рациональных принципах проведения АБП:**

- АБП должна проводиться по показаниям, т.е. для определенного вида оперативных вмешательств.
- Выбор антибиотика для АБП необходимо проводить с учетом возможных возбудителей инфекций области хирургического вмешательства при операции в данной анатомической области (см. ниже).
- Доза препарата соответствует обычной терапевтической.
- Время введения препарата – за 30–60 мин до разреза или во время вводного наркоза (если не указано иначе).
- Путь введения – внутривенно струйно (если не указано иначе).
- Повторное введение препарата необходимо в случае продолжительности операции более 3–4 ч.
- В послеоперационном периоде, при отсутствии признаков хирургической инфекции, курсовое назначение антибиотиков с профилактической целью не целесообразно.

**Важно:**

- Перед проведением АБП необходимо собрать аллергологический анамнез. В случае аллергии к b-лактамам используется альтернативная схема АБП.
- ЦС III поколения не должны использоваться для АБП (они дорогостоящи, не имеют преимуществ перед использованием ЦС I–II в целях АБП, повышают риск развития антибиотикорезистентности микроорганизмов).



## Режимы проведения АБП при абдоминальных оперативных вмешательствах\*\*

Локализация или вид операции	Препараты	Доза для взрослого, г (внутривенно)
<b>Пищевод, желудок, ДПК, тонкий кишечник</b>	Цефазолин	1,0–2,0
	Цефуросим	1,5
	Амоксициллин/клавуланат	1,2
	Ванкомицин <sup>1</sup>	1,0
При аллергии на β-лактамы		
<b>ЖВП</b>	Цефуросим	1,5
	Амоксициллин/клавуланат	1,2
	Ципрофлоксацин <sup>1</sup>	0,4
При аллергии на β-лактамы		
<b>Толстый кишечник</b> Плановые операции (используйте только одну из схем)	Внутрь: канамицин (гентамицин) + эритромицин <sup>3</sup>	1,0
		1,0
	Парентерально: амоксициллин/клавуланат	1,2
	Используйте пероральную АБП или альтернативную схему (гентамицин + метронидазол)	
При аллергии на β-лактамы		
<b>Экстренные операции</b>	Амоксициллин/клавуланат	1,2
		0,08
	Гентамицин <sup>4</sup> + метронидазол	0,5
При аллергии на β-лактамы		
<b>Герниопластика с имплантацией искусственных материалов<sup>5</sup></b>	Цефазолин	1,0–2,0
	Цефуросим	1,5
	Ванкомицин <sup>1</sup>	1,0
При аллергии на β-лактамы		
<b>Аппендэктомия<sup>6</sup></b>	Амоксициллин/клавуланат	1,2
		0,08
	Гентамицин <sup>4</sup> + метронидазол	0,5
При аллергии на β-лактамы		

## Примечание:

<sup>1</sup>Длительная (более 60 мин) внутривенная инфузия.<sup>2</sup>При лапароскопической холецистэктомии АБП не показана.

Проводится короткий курс деконтаминации после соответствующей диеты и очистительных клизм: канамицин (гентамицин) и эритромицин по 1 г в 13, 14 и 23 ч за 1 день до операции в 8 ч в день операции.

<sup>4</sup>Может вызвать нейромышечную блокаду.<sup>5</sup>В случае лапароскопической или нелапароскопической герниопластики без имплантации искусственных материалов и при отсутствии факторов риска АБП не показана.<sup>6</sup>Если аппендикс перфорирован или есть признаки местного перитонита – проводить антибиотикотерапию в послеоперационном периоде.

\*\*Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии.

Пособие для врачей под ред. В.Д.Федорова, В.Г.Плешкова, Л.С.Страчунского. МЗ РФ 2004 г. (с дополнениями)

ООО «Принт-Экспресс», Смоленск, пр-т Гагарина, 21, тел. (4812) 32-80-70

лей ИОХВ и характере их резистентности к антибиотикам.

Необходимо добавить, что современная стратегия эффективного предупреждения ИОХВ, основанная на классических принципах инфекционного контроля и абсолютной необходимости проведения АБП по показаниям, активно дополняется в настоящий момент положительной доказательной базой использования шовного материала с антибактериальными свойствами (покрытие или импрегнация триклозаном) в свете завоевывающей популярность концепции «нить как имплантат» [47].

## Литература

1. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL et al. The impact surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 725–30.
2. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. HICPAC. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 250–78.
3. Kirby JP, Mazuski JE. Prevention of surgical site infection. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 365–89.
4. Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V et al. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control* 2009; 37: 387–97.

5. Fry DE. The economic cost of surgical site infection. *Surg Infect* 2002; 3 (Suppl. 1): S9–21.
6. Coello R, Charlett A, Wilson J et al. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect* 2005; 60: 93–103.
7. Страчунский ЛС, Беденков АВ, Базаров АС и др. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования. *КМАХ*. 2003; 5 (Suppl. 1): 12.
8. Rosenthal R, Weber WP, Marti WR et al. Surveillance of surgical site infections by surgeons: biased underreporting or useful epidemiological data? *J Hosp Infect* 2010; 75: 178–82.
9. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Discharge after surgery: predicting surgical site infection after patients leave hospital. *J Hosp Infect* 2010; 75: 188–94.
10. Мецераков ВЮ. Послеоперационная адаптационная динамика абдоминального родоразрешения. *Врач-акушер*. 2007; 1 (16): 15–8.
11. Тотоник ВЛ, Гуртовой ВЛ. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения. *РМЖ* 2002; 10 (18): 803–5.
12. Henderson E, Love EJ. Incidence of hospital-acquired infections associated with cesarean section. *J Hosp Infect* 1995; 29: 245–55.
13. Hemsell DL. Prophylactic antibiotics in gynecologic and obstetric surgery. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl. 10): 821–41.
14. Ledger WJ, Child MA. The hospital care of patients undergoing hysterectomy: an analysis of 12,026 patients from the Professional Activities Study. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 423.
15. Mittendorf R, Aronson MP, Berry RE et al. Avoiding serious infections associated with abdominal

- hysterectomy: a metaanalysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1119–24.
16. Beldi G, Bisch-Knaden S, Banz V et al. Impact of intraoperative behavior on surgical site infections. *Am J Surg* 2009; 198: 157–62.
17. Nelson RL, Glenney AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001181.
18. Политика применения антибиотиков в хирургии 2003. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2003; 5: 302–17.
19. Gorecki P, Schein M, Rucinski JC et al. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. *World J Surg* 1999; 23: 429–32.
20. Burke JP. Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an update from LDS Hospital, Salt Lake City. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl. 2): S78–83.
21. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Sys Pharm* 1999; 56: 1839–88.
22. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 422–7.
23. Sanchez-Manuel FJ, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003769.
24. Ефименко НА, Базаров АС. Антимикробная терапия интраабдоминальных инфекций. По материалам рекомендаций Североамериканского общества по хирургическим инфекциям. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2003; 5: 153–66.
25. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline SIGN. URL: <http://www.sign.ac.uk>

26. Van Schalkwyk J, Van Eyle N. Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures. *Obstet Gynaecol Can* 2010; 32 (9): 878–84.
27. Woods RK, Dellinger EP. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Physician* 1998; 57: 2731–40.
28. Tonelli F, Mazzei T, Novelli A et al. Italian Cooperative Group. Amoxicillin/clavulanic acid versus cefotaxime for antimicrobial prophylaxis in abdominal surgery: a randomized trial. *J Chemother* 2002; 14 (4): 366–72.
29. Krige JE, Isaacs S, Stapleton GN et al. Prospective, randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid and cefamandole for the prevention of wound infection in high-risk patients undergoing elective biliary surgery. *J Hosp Infect* 1992; 22 (A): 33–41.
30. Arnaud JP, Bellissant E, Boissel P et al. Single-dose amoxicillin-clavulanic acid vs. cefotetan for prophylaxis in elective colorectal surgery: a multicentre, prospective, randomized study. The PRODIGE Group. *J Hosp Infect* 1992; 22 (A): 23–32.
31. Mosimann F, Cornu P, N'Ziya Z. Amoxicillin/clavulanic acid prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized trial. *Hosp Infect* 1997; 37 (1): 55–64.
32. Wilson AP, Shrimpton S, Jaderberg M. A meta-analysis of the use of amoxicillin-clavulanic acid in surgical prophylaxis. *J Hosp Infect* 1992; 22 (A): 9–21.
33. Davey PG, Parker SE, Crombie IK et al. The cost effectiveness of amoxicillin/clavulanic acid as antibacterial prophylaxis in abdominal and gynaecological surgery. *Pharmacoeconomics* 1995; 7 (4): 347–56.
34. Meijer WS, Schmitz PI. Prophylactic use of cefuroxime in biliary tract surgery: randomized controlled trial of single versus multiple dose in high-risk patients. *Galant Trial Study Group. Br J Surg* 1993; 80: 917–21.
35. Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GKM et al. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3026–30.
36. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 337–9.
37. Bates T, Roberts JV, Smith K et al. A randomized trial of one versus three doses of augmentin as wound prophylaxis in at risk abdominal surgery. *Postgrad Med J* 1992; 68: 811–6.
38. Juul P, Klaaborg KE, Kronborg O. Single or multiple doses of metronidazole and ampicillin in elective colorectal surgery: A randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 526–8.
39. Kirtan OC, O'Neill PA, Kestner M et al. Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury: a prospective randomized, double-blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days. *J Trauma* 2000; 49: 822–32.
40. Sullivan SA, Smith T, Chang E et al. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 333.
41. Costantine MM, Rahman M, Gbulmiyah L et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (3): 310.e1–6.
42. Weingarten S. Assessing and improving quality of care. Ed: SJ Williams, PR Torrens. *Introduction to healthcare. Thomson Learning* 2002: 373–91.
43. Pons-Busom M, Aguas-Compaired M, Delas J et al. Compliance with local guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 308–12.
44. Плешков ВГ, Голуб АВ, Москалев АП и др. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии. *Инфекции в хирургии* 2007; 2: 20–7.
45. Приказы Департамента Смоленской области по здравоохранению №7 от 17.01.05 г. «Об улучшении качества антибактериальной профилактики при абдоминальных оперативных вмешательствах» и №347 от 05.12.05 г. «О введении протоколов антибактериальной профилактики».
46. Федоров ВД, Плешков ВГ, Страчунский ЛС. ред. *Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004; 6: 186–9.
47. Голуб АВ. Новые возможности профилактики инфекций области хирургического вмешательства. *КМАХ*. 2011; 13: 56–66.

## Потенциальные возможности макролидов в лечении сепсиса (реферат)

**Резюме.** Несмотря на многочисленные усилия проникнуть в суть воспалительных реакций, лежащих в основе патогенеза сепсиса, ряд клинических исследований по модулированию иммунного ответа с использованием антиэндоксинных антител, антител к фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и растворимых ФНО-рецепторов не смогли продемонстрировать клинические преимущества. Аналогичные результаты наблюдали при использовании гидрокортизона или интенсивном контроле уровня глюкозы путем постоянной инфузии инсулина.

Иммуномодулирующий эффект макролидов был продемонстрирован у больных с хроническими легочными заболеваниями – диффузным панбронхиолитом и муковисцидозом. Благоприятные клинические исходы внебольничной пневмонии при лечении  $\beta$ -лактамами антибиотиками в комбинации с макролидами также объясняются иммуномодулирующим действием последних. Эффективность макролидов в отношении грамотрицательных микроорганизмов в экспериментальных моделях сепсиса послужила основанием для инициации клинического исследования иммуномодулирующего действия кларитромицина у 200 больных нозокомиальной пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией легких и сепсисом.

**Ключевые слова:** сепсис, нозокомиальная пневмония, иммуномодуляторы, кларитромицин.

### Immunomodulatory therapy for sepsis: unexpected effects of macrolides (abstract)

#### Summary.

Despite numerous efforts to gain an insight into the essence of inflammatory reactions underlying the pathogenesis of sepsis, a number of clinical studies to modulate an immune response, by applying antiendotoxin, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and soluble TNF- $\alpha$  receptor antibodies could not demonstrate any clinical benefits. The similar results were seen when hydrocortisone was used or blood glucose levels were intensively monitored with continuous insulin infusion.

The immunomodulating effect of macrolides was demonstrated in patients with chronic lung diseases, such as diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. The favorable clinical outcomes of community-acquired pneumonia in the treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in combination with macrolides are also attributable to the immunomodulating effect of the latter. The activity of macrolides against gram-negative microorganisms in the experimental models of sepsis served as the basis for the initiation of a clinical trial of the immunomodulating effect of clarithromycin in 200 patients with ventilator-associated pneumonia and sepsis.

**Key words:** sepsis, community-acquired pneumonia, immunomodulator, clarithromycin.

#### Введение

Сепсис занимает 10-е место в списке ведущих причин смерти в США. Сепсис развивается у 11–12% больных отделений интенсивной терапии (ОИТ) с показателями смертности 48,4–55,2% (в ОИТ и госпитальной). Несмотря на своевременную постановку диагноза и раннее начало антибиотикотерапии смертность у больных сепсисом по-прежнему высока. Очевидно, это объясняется вовлечением других механизмов, в частности избыточного иммунного ответа, ко-

торые приводят к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) с неблагоприятным исходом для больного. Поэтому одним из ключевых направлений в лечении сепсиса является воздействие на иммунный ответ.

Индукторами септической реакции считаются определенные компоненты/метаболиты микробной клетки – эндотоксины (липополисахарид – ЛПС), липотейхоевая кислота, зимозан и бактериальная ДНК, которые активируют моноциты, прикрепляясь к толл-рецепто-

рам клеточной стенки, и таким образом стимулируют внутриклеточные сигнальные пути. Это приводит к активации ядерного фактора NF- $\kappa$ B, генной экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, среди которых наиболее изученными являются факторы некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. Гиперпродукция этих цитокинов может привести к развитию ПОН, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания и гипергликемии.



Можно предположить, что подавление некоторых компонентов этого воспалительного каскада позволит улучшить клинический исход. Были предприняты попытки подавления: 1) ЛПС – антиэндотоксиновыми антителами; 2) ФНО- $\alpha$  – антителами и растворимыми рецепторами; 3) гиперкоагуляции – дротрекогином- $\alpha$  (Зигрис); 4) гипергликемии – интенсивной инсулинотерапией; 5) надпочечниковой недостаточности – введением малых доз гидрокортизона. Проведено 11 рандомизированных исследований эффективности антиэндотоксиновых и анти-ФНО- $\alpha$  антител и растворимых рецепторов (этанерцепт, ленерцепт) с участием 3 тыс. пациентов, но с однотипным заключением об отсутствии у этих препаратов каких-либо преимуществ перед плацебо в улучшении показателя 28-дневной выживаемости.

Интерес к теме возобновился после публикации результатов исследования PROWESS с участием 1690 пациентов с симптомами недостаточности одного и более органов, в котором 4-дневная инфузия дротрекोगина-α (человеческого рекомбинантного активированного С-протеина) улучшила показатели 28-дневной выживаемости по сравнению с плацебо, особенно в группе с исходным значением APACHE II > 25. Впрочем, этот результат не удалось воспроизвести у больных тяжелым сепсисом (APACHE II < 25) в последовавшем за ним исследовании ADDRESS ввиду изначально повышенного риска кровотечения у больных с недостаточностью двух и более органов, что ограничивало назначение дротрекोगина-α. Изучение эффективности интенсивной инсулинотерапии в многоцентровом исследовании (537 больных тяжелым сепсисом) было прервано ввиду развития жизнеугрожающей гипогликемии у пациентов. Использование глюкокортикоидов (исследование с участием 499 пациентов) показало снижение риска смерти от септического шока и более раннее разрешение сепсиса.

Учитывая гетерогенность септических больных по инфекционному возбудителю и отсутствие четких данных об эффективности антибактериальной терапии в проведенных исследованиях, было решено обратиться к антибактериальным препаратам с иммуномодулирующим эффектом. Макролиды были выбраны в силу демонстрируемой ими в течение 20 лет эффективности при воспалительных заболеваниях легких, в частности, макролиды значительно увеличивают продолжительность жизни у больных диффузным панбронхиолитом<sup>1</sup>. В 4 исследованиях показана эффективность азитромицина у больных муковисцидозом, в том числе за счет снижения продукции слизи респираторным эпителием, подавления quorum sensing *Pseudomonas aeruginosa*, стимуляции фагоцитоза альвеолярными макрофагами и снижения воспаления за счет подавления продукции провоспалительных цитокинов клетками респираторного эпителия. Эти эффекты наблюдались у пациентов с хроническим воспалением.

В эксперименте показано подавление кларитромицином высвобождения ИЛ-8 клеточной культурой человеческих моноцитов после их предварительной стимуляции клеточными лизатами *P. aeruginosa* и *Escherichia coli* благодаря ингибированию транскрипции ядерного фактора NF-kB и активатора протеина 1. Иммуномодулирующее действие макролидов при остром воспалении подтверждается данными ретроспективного анализа результатов лечения внебольничной пневмонии у 1518 больных в Испании: смертность 6,9% – при лечении комбинацией β-лактама и макролида, 13,3% – при лечении только β-лактамом. Анализ 409 случаев пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, показал снижение

<sup>1</sup>Диффузный панбронхиолит – распространенная среди жителей Японии врожденная аномалия бронхов с развитием хронической обструкции, инфекции *P. aeruginosa*, cor pulmonale и гибели заболевших к 20 годам (до эры начала использования макролидов).



**КЛАЦИД®**  
кларитромицин

# За гранью привычных свойств

Клацид разрушает матрикс микробных биопленок и снижает выраженность ССВР.\*1,2,3



\* Синдром системной воспалительной реакции  
1. Makoto Sano et al. J Infect Chemother (1999) 5:10-5  
2. LOUIS W.C. CHOW et al. Clinical and diagnostic laboratory immunology, Nov 2000, p. 925-931  
3. Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Immunomodulatory therapies for sepsis: unexpected effects with macrolides. International Journal of Antimicrobial Agents 32S (2008) S39-S43



**Abbott**  
A Promise for Life



макролидами риска смерти в 2,5 раза, исключив влияние макролидов на исход за счет подавления атипичных патогенов. Эти данные подтвердились в ретроспективном анализе 2349 больных пневмонией.

Предпочтение кларитромицину отдано в силу того, что азитромицин не обеспечивает достаточные сывороточные концентрации, необходимые для подавления продукции провоспалительных цитокинов моноцитами. В экспериментальной модели сепсиса, вызванного полирезистентными штаммами *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli* (не относящимися к спектру активности кларитромицина), кларитромицин вводили внутривенно одновременно с инокуляцией бактерий либо уже после появления симптомов сепсиса (для максимального приближения к клиническим условиям). При отсутствии подавления роста бактерий кларитромицин в значительной мере ослабил воспалительную реакцию, что подтверждалось меньшей инфильтрацией тканей нейтрофилами и лимфоцитами, снижением сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  и сывороточного оксидантного стресса, а также повысил выживаемость. Максимальные сывороточные концентрации кларитромицина в этом исследовании варьировали в диапазоне 5–10 мкг/мл и достигались через 30 мин после введения.

### **Клиническая эффективность кларитромицина у больных сепсисом и нозокомиальной пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией легких (НПивл)**

200 больных НПивл, осложненной нозокомиальным сепсисом, были рандомизированы в группы лечения кларитромицином и плацебо (100 пациентов в каждой группе). Кларитромицин вводили в дозе 1 г/сут в виде внутривенной 1-часовой инфузии в течение 3 дней подряд с намерением достичь сывороточных концентраций 5–10 мкг/мл. Дополнительная антибактериальная терапия назначалась по усмотрению лечащего врача. В исследовании использовались международные критерии сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока.

Группы кларитромицина и плацебо были сопоставимы по возрасту, половой принадлежности, сопутствующим заболеваниям, тяжести сепсиса и степени органной недостаточности у пациентов, равно как и степени респираторной дисфункции (значению отношения парциального давления кислорода к

фракции вдыхаемого кислорода –  $pO_2/FiO_2$ ) и спектру используемых дополнительно иммуномодулирующих препаратов (низких доз гидрокортизона и инфузии инсулина для поддержания уровня глюкозы в пределах 80–110 мг/дл).

Этиологию сепсиса определяли посевом трахеобронхиального секрета с последующим бактериологическим исследованием до начала лечения кларитромицином, а затем на 5 и 10-е сутки. В группах плацебо и кларитромицина культуры грамотрицательных патогенов ( $10^5$  КОЕ) выделены у 68 и 66% пациентов соответственно (разница статистически незначима), в том числе *Acinetobacter baumannii* (63,2%), *P. aeruginosa* (17,6%), *K. pneumoniae* (8,8%). Частота выделения указанных возбудителей в группе кларитромицина составила 54,5, 25,8 и 7,6% соответственно.

Для исключения влияния других антибактериальных препаратов на интерпретацию эффектов кларитромицина и клинических исходов среди выделенных патогенов определили пропорцию чувствительных микроорганизмов к одному или более используемым в группе антибиотикам. Таковых оказалось 62,5% в группе плацебо и 75,4% – в группе кларитромицина ( $p=0,44$ ). Эрадикация патогена к 5-му дню была достигнута у 37,3% пациентов из группы плацебо и 42,6% пациентов из группы кларитромицина ( $p=0,31$ ), а к 10-му дню – у 41,4 и 46,2% соответственно ( $p=0,82$ ).

Обе группы сравнивали по следующим клиническим исходам/параметрам: резолюция вентилятор-ассоциированной пневмонии, время до отключения от аппарата ИВЛ (экстубации), риск смерти. Среднее время резолюции НПивл составило 15,5 сут в группе плацебо и 10,0 сут в группе кларитромицина ( $p=0,011$ ). Средний период времени до экстубации составил 22,5 и 16,0 сут соответственно ( $p=0,047$ ). Полученные данные согласовались с результатами оценки по шкале легочной инфекции CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score): исходные значения составили 7,92 и 7,62 балла в группах плацебо и кларитромицина соответственно ( $p=0,29$ ), на 5-е сутки – 6,10 и 5,23 балла, на 10-е – 5,88 и 5,09 ( $p=0,032$ ).

Показатель выживаемости зависел от развития у пациентов септического шока в сочетании с ПОН – основной причины смерти. В группе плацебо относительный риск смерти ввиду указанных причин составил 19,0, а в группе кларитромицина он был снижен до 3,78 ( $p=0,043$ ).

В целом ПОН развилась у 22 пациентов, не имевших симптомов органной недостаточности на момент включения в исследование. Средний период времени до проявления симптомов органной недостаточности составил 3,38 сут в группе плацебо и 5,78 – в группе кларитромицина ( $p=0,006$ ).

В группе кларитромицина не выявили риска развития каких-либо серьезных побочных эффектов в связи с введением препарата.

Полученные результаты могут послужить основанием для назначения кларитромицина внутривенно больным сепсисом и НПивл. Предлагаемые показания к применению кларитромицина: 1) НПивл – ввиду обеспечения кларитромицином более раннего разрешения пневмонии и более раннего отключения от ИВЛ; 2) септический шок с ПОН – ввиду существенного снижения риска смерти.

Могут рассматриваться разные гипотезы о механизме действия кларитромицина. Исходя из накопленных данных (у больных с хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей и в модели экспериментального сепсиса), механизм действия кларитромицина включает модулирование иммунного ответа хозяина и инструмента общения – quorum sensing, о чем свидетельствует пролонгирование кларитромицином промежутка времени до развития ПОН у септических больных.

### **Заключение**

Сепсис и септический шок остаются одной из основных причин гибели больных в ОИТ. Попытки использовать ряд препаратов с разным механизмом действия с целью модулирования иммунного ответа хозяина практически не изменили показатели смертности у этой категории больных.

Наблюдаемые в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании эффекты внутривенного лечения кларитромицином больных НПивл и сепсисом позволяют смотреть в будущее с оптимизмом. Необходимы дополнительные клинические исследования для четкого определения показаний к применению кларитромицина в качестве иммуномодулятора при сепсисе.

*Использованная литература*  
Giamarellos-Bourboulis EJ. 4th Department of Internal Medicine, University of Athens, Medical School, Athens, Greece. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32S: S39–S43.

# Правила представления и оформления статей для публикации

---

## I. Общие требования

1. Статья должна соответствовать профилю и уровню научных публикаций издания (журнала).
2. К рассмотрению принимаются статьи, направленные в редакцию на любом электронном носителе (дискета, CD, DVD, флеш-диск) или по электронной почте: **media@con-med.ru**
3. Присланные материалы (статьи, электронные носители) редакцией не возвращаются.
4. Язык статей – русский.
5. Титульный лист должен содержать, помимо названия статьи, фамилию, имя и отчество автора/авторов, ученую степень, звание, должность и место работы, а также – контактную информацию (почтовый адрес с индексом, телефон, адрес электронной почты).
6. Статья представляется в виде одного файла текстового редактора MS Word (doc; rtf). Объем текста не должен превышать 30 000 знаков. Рекомендуемые шрифты: Times New Roman, Arial. Размер шрифта 12 пт., межстрочный интервал 1,5.
7. Основной текст автору рекомендуется разбить на подразделы (с подзаголовками).
8. Таблицы оформляются средствами MS Word непосредственно в тексте статьи и должны иметь тематические заголовки.
9. Рисунки, фотографии и любые другие графические материалы, используемые в статье, представляются каждый в отдельном файле (наименование файла должно соответствовать ссылке на него в статье). Иллюстрации, встраиваемые в текст, должны быть выполнены в формате JPEG, PPT. Ко всем изображениям автором даются подрисовочные подписи, включающиеся в файл с авторским текстом.
10. По умолчанию, графические материалы печатаются в черно-белом исполнении. При наличии возможности – в цвете. Качество рисунков должно обеспечивать возможность их полиграфического воспроизведения без дополнительной обработки. Нумерация графических материалов производится арабскими цифрами.
11. Список использованной литературы/использованных источников (при включении в список электронных ресурсов) оформляется в соответствии с принятыми стандартами и выносится в конец статьи. Список должен быть ограничен основными источниками (рекомендуется не более двадцати). Источники приводятся в алфавитном порядке (русский, другие языки). Отсылки к списку в основном тексте даются в квадратных скобках.
12. Статьи публикуются при положительном решении редакции. Автор может получить мотивированный отказ в публикации от главного редактора журнала по телефону или электронной почте.
13. Очередность публикации статей определяется редакцией.
14. Авторы несут ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.
15. Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных.
16. Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, вызванный публикацией статьи.
17. Редакционный совет оставляет за собой право на редактирование статей с сохранением авторского варианта научного содержания.
18. Научные статьи на усмотрение редакции могут быть подвергнуты независимой экспертизе (рецензированию). Рецензенты – специалисты ведущих российских медицинских учреждений/университетов, доктора медицинских наук.
19. За публикацию рукописей плата не взимается. Авторские гонорары не выплачиваются.
20. Редакция вправе повторно опубликовать статью в других изданиях ООО «Издательский холдинг «Медиа Медика».

## II. Требования к материалам, представляемым авторами для публикации в изданиях ООО «Издательский холдинг «Медиа Медика», входящих в список ВАК

В дополнение к приведенным выше требованиям автору необходимо представить:

- краткую аннотацию статьи на русском и английском языках;
- перечень ключевых слов на русском и английском языках.

В конце статьи обязательно приведение полного библиографического списка использованных материалов, оформление которого должно соответствовать ГОСТ 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

В случае несоответствия указанным требованиям редакция оставляет за собой право отказать автору (ам) в публикации статьи.

