

Том 6, 2008 г., №2

# **инфекции в хирургии**



**РАСХИ**

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

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ  
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



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

**Издательский холдинг  
«Медиа Медика»**

Почтовый адрес:  
Москва, 127055, а/я 37  
телефон: +7 495 540 2983  
E-mail: media@con-med.ru

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

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

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

Все права защищены.  
©2008 «Медиа Медика»



# инфекции в хирургии

Том 6

№2, 2008

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главные редакторы:

И.А. Ерюхин

Б.Р. Гельфанд

### Заместители главных редакторов:

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. Амирасланов (Москва)  
В.Г. Абашин (Санкт-Петербург)  
К.А. Апарцин (Иркутск)  
А.Г. Бебуришвили (Волгоград)  
Н.В. Белобородова (Москва)  
В.Б. Белобородов (Москва)  
Rinaldo Bellomo (Австралия)  
Л.И. Винницкий (Москва)  
В.М. Волжанин (Санкт-Петербург)  
Е.К. Гуманенко (Санкт-Петербург)  
А.А. Звягин (Москва)  
А.Б. Земляной (Москва)  
Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)  
Н.Н. 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)

## Содержание

### ОТ РЕДАКЦИИ

Информация	5
------------	---

К 80-летию со дня рождения профессора Бенуана Семеновича Брискина	6
---	---

VII Всероссийская научно-практическая конференция “Актуальные вопросы гнойно-септических заболеваний и осложнений в хирургии, травматологии и интенсивной терапии”	8
--	---

### ЛЕКЦИИ

Антибиотикопрофилактика в травматологии и ортопедии <i>Н.А.Ефименко, А.А.Грицюк, А.П.Середа</i>	9
--	---

Клиническое значение супрессии комплементарной активности у больных с инфекционной патологией <i>Н.Б.Лазарева, А.А.Игонин</i>	15
--	----

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторное изучение пefлоксацина при профилактическом применении при операциях на печени <i>Е.П.Хлебников, В.А.Вишневский, В.А.Кубышкин</i>	20
--	----

Роль нарушений липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом различной этиологии <i>О.Г.Малкова, И.Н.Лейдерман, С.П.Нитенко, А.Л.Левит</i>	25
---	----

Антибиотикопрофилактика и лечение инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава <i>А.Б.Бут-Гусаим, А.В.Скороглядов, Е.А.Войновский, В.А.Карлов</i>	31
---	----

Диагностика и лечение грибковой инфекции нижних мочевых путей у урологических больных <i>Е.Б.Мазо, В.И.Карабак, С.В.Попов, И.Ю.Шмельков</i>	35
--	----

Постинъекционные воспалительные осложнения наркомании <i>А.В.Сажин, А.А.Зверев, А.В.Льготина</i>	38
---	----

Результаты и осложнения лапароскопических операций при холедохолитиазе и стриктуре дистального отдела общего желчного протока <i>С. Н. Переходов, О. А. Долгов</i>	48
---	----

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический пример трудной диагностики милиарного туберкулеза с множественными внелегочными очагами <i>А.О.Жуков, А.И.Щеголев, А.В. Гаврилин, Г.Г.Кармазановский, С.В.Федотов, Р.П.Терехова</i>	50
--	----

Особенности комплексного хирургического лечения нейропатической формы синдрома диабетической стопы. Клиническое наблюдение <i>А.М.Светухин, А.Б.Земляной, В.А.Колтунов</i>	57
---	----

### ПРЕЗЕНТАЦИЯ

Контроль гликемии <i>В.А.Руднов</i>	61
--	----

## Глубокоуважаемые коллеги!

Хотим информировать Вас о важных событиях, которые произошли в жизни нашей Ассоциации.

С глубоким прискорбием еще раз сообщаем о тяжелой утрате для нашей страны, медицинской общест-венности и РАСХИ. За последние несколько месяцев безвременно скончались видные хирурги, веду-щие специалисты, в том числе в области гнойно-септической хирургии, – проф. С.П.Чадаев и вице-президент РАСХИ, член-корр. РАМН, проф. А.М.Светухин. Мы всегда будем помнить о них. Надеемся, что ученики и соратники этих выдающихся клиницистов-ученых продолжат плодотворную деятель-ность.

После этих трагических событий на заседании Президиума РАСХИ (В.С.Савельев, С.Ф.Багненко, Б.Р.Гельфанд, И.А.Ерюхин, Н.А.Ефименко) было предложено избрать вице-президентом РАСХИ докто-ра мед. наук, проф. М.Д.Дибирова. Ученик проф. Б.С.Брискина, Магомед Дибирович Дибиров заведует кафедрой хирургии в Московском государственном стоматологическом университете. Одним из важ-нейших аспектов научно-практической деятельности этого клинициста-хирурга и ученого является проблема хирургической инфектологии. Мы надеемся на успешную работу проф. М.Д.Дибирова в ка-честве вице-президента РАСХИ.

С этого года журнал “Инфекции в хирургии” будет попеременно издаваться в двух столицах нашей страны – Москве и Санкт-Петербурге. Это соответствует составу редакционного совета и позволит оп-тимизировать работу главных редакторов и редколлегии журнала. При этом заверяем Вас, что вне за-висимости от места издания журнала полностью сохранится его рассылка членам РАСХИ и целевой аудитории с особым вниманием к коллегам в различных, даже весьма отдаленных, регионах нашей страны.

Весьма значимым для РАСХИ является включение нашего журнала в перечень рецензируемых изда-ний, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соис-кание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук. Это обстоятельство повышает и значи-мость проблемы, и нашу ответственность перед читателями.

В соответствии с планом работы нашей Ассоциации 27–28 ноября 2008 г. состоится очередная VII Научно-практическая конференция. В стенах широко известного Вам Научного центра сердечно-со-судистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН планируется рассмотреть актуальные вопросы хирургиче-ской инфектологии: гнойно-септические осложнения тяжелой травмы, гнойно-воспалительные по-ражения кисти и стопы. Мы предполагаем также подготовить и обсудить новую редакцию методиче-ского руководства “Сепсис”. Надеемся на Ваше активное участие в конференции. Приглашаем Вас на-правлять тезисы своих работ на сайт РАСХИ ([www.sia-r.ru](http://www.sia-r.ru)).

*Президент РАСХИ и Председатель редакционного совета  
академик РАМН и РАН В.С.Савельев  
Редакционная коллегия*

— \* —

## Профессор Бенуан Семенович Брискин (к 80-летию со дня рождения)

Известный российский хирург, профессор Бенуан Семенович Брискин родился 6 июля 1928 г. в Киеве. Его школьные годы пришлось на тяжелую пору Отечественной войны. 2-й Московский медицинский институт он окончил в 1952 г. Студентом 3-го курса он пришел в научный студенческий кружок при кафедре общей хирургии, и с того времени с этой специальностью связана вся его жизнь. Немалую роль сыграли и его учителя, известные хирурги профессора Н.А.Богораз, С.Д.Терновский.

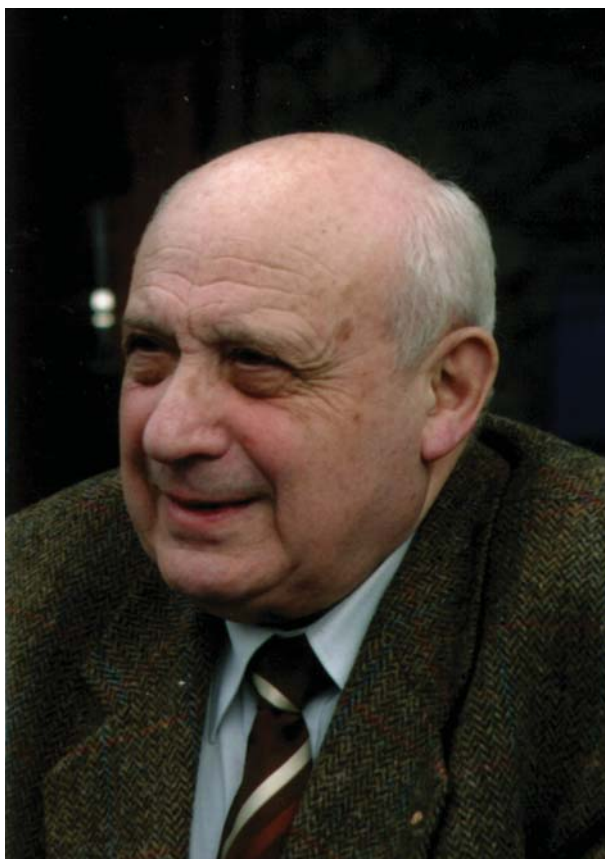
Свою врачебную практику он начал на Дальнем Востоке врачом-хирургом в г. Находка. С 1954 г. Б.С.Брискин – врач-хирург Московской городской клинической больницы №33 им. проф. А.А.Остроумова, являющейся клинической базой кафедры хирургических болезней Московского медицинского стоматологического института. С этой кафедрой связаны последующие 54 года его хирургической деятельности.

Б.С.Брискин всегда проявлял большой интерес и способности к научной работе, в 1960 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию, работал заведующим отделением, а с 1966 г. последовательно занимал должности старшего научного сотрудника и доцента кафедры.

После защиты в 1979 г. докторской диссертации, посвященной диагностике и лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений, в 1981 г. он становится профессором, а с 1984 по 2002 г. заведует кафедрой хирургических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета. В 2002 г. в связи с болезнью Б.С.Брискин перешел на должность профессора кафедры и продолжает активно руководить хирургической деятельностью ГКБ №81, являющейся второй базой кафедры.

Б.С.Брискин в течение 56 лет врачебной деятельности постоянно ведет лечебную работу, вначале в качестве врача-хирурга, позднее в качестве руководителя крупной хирургической клиники. За эти годы он лично выполнил более 4500 хирургических операций, при этом диапазон его хирургической деятельности включает операции на пищевод, желудке, различных отделах кишечника, желчевыводящих путях и поджелудочной железе, на органах грудной клетки и щитовидной железе и др. Большой вклад он внес в разработку и внедрение в практику органосохраняющих операций на желудке, малоинвазивных операций на желчевыводящих путях, способствовал внедрению новых хирургических технологий, в том числе и эндоскопических и с использованием аппаратов механического шва. Высшая квалификационная категория по специальности “хирургия” была присвоена ему приказом МЗ РСФСР в 1992 г. и с того времени неоднократно подтверждалась.

Б.С.Брискин не просто хирург, он очень добрый врач, всегда внимательный к больным, и его постоянные консультации в клинике позволяют поддерживать высокое качество диагностической и лечебной деятельности, что обеспечивает хорошие качественные показатели, особенно по неотложной хи-



рургии. Постоянное участие в консилиумах, обходах больных в отделении реанимации и хирургических отделениях клиники, разборы трудных случаев с врачами всех уровней задают тон грамотного и высокого профессионального отношения к больному человеку.

Сформировавшись как хирург и ученый под руководством известных российских хирургов профессоров П.Л.Сельцовского и С.И.Бабичева, Бенуан Семенович имел счастливую возможность многолетнего творческого взаимодействия с рядом крупных клиницистов-хирургов, прежде всего с В.С.Савельевым, В.Д.Федоровым, В.К.Гостищевым, А.С.Ермоловым, Э.И.Гальпериным, И.А.Ерюхиным, С.Ф.Багненко и многими другими известными учеными и клиницистами различных специальностей в Москве, Петербурге и других городах России и стран СНГ.

Б.С.Брискин по праву принадлежит к числу маститых отечественных хирургов, чей вклад в развитие различных разделов клинической медицины и хирургии трудно переоценить. Такая оценка его вклада в развитие медицинской науки и совершенствование клинической хирургии является результатом многолетнего труда вначале в качестве врача-хирурга, затем научного сотрудника, преподавателя и заведующего одной из старейших хирургических кафедр, с которой связаны 56 лет его врачебной, научной и педагогической деятельности.

Основные направления научной деятельности: разработка методов повышения эффективности хирургического лечения язвенной болезни, изучение механизмов иммунной защиты и систем адаптации при гнойной инфекции брюшной полости и разработка принципов иммунной коррекции и антибактериальной терапии, разработка и широкое внедре-



ние малоинвазивных способов лечения и хирургических вмешательств, использование низкоэнергетического лазерного излучения при лечении хирургических заболеваний и участие в создании группы современных полупроводниковых лазерных аппаратов.

Его ранние работы по антибиотикотерапии хирургических заболеваний нашли новое развитие в последующие годы, особенно с привлечением широкого спектра иммунологических исследований и разработкой концепции о значении нарушений системы адаптации в развитии вторичного иммунодефицита при инфекции брюшной полости. На этой основе вместе со своими учениками им разработано обоснование схемы лечения перитонита и профилактики гнойных послеоперационных осложнений.

Широко известны его работы по диагностике и лечению острых заболеваний органов брюшной полости и грудной клетки, хирургической лимфологии, лечению острого деструктивного панкреатита. Доказанные преимущества массивной лекарственной и детоксикационной терапии и отказ от широкой лапаротомии в раннем периоде панкреатогенной токсемии с последующим использованием малоинвазивных операций при развитии гнойных осложнений нашли понимание и поддержку после доклада, сделанного на XXIX съезде российских хирургов в 2000 г.

Известны его работы по хирургическому лечению осложнений диабетической ангиопатии, в том числе и монография, изданная в соавторстве с М.Д.Дибировым в 2002 г., и гнойных осложнений синдрома диабетической стопы.

Научные исследования Б.С.Брискина характеризуют четкость в постановке задач и доказательность полученных результатов, прогрессивность замысла и практическая направленность при внедрении. В научных исследованиях он всегда опирается не только на коллектив кафедры, но и на большую группу практических врачей, многие из которых под его руководством защитили диссертации и активно внедряют результаты исследований в практику. По результатам научных исследований им получено 22 патента и авторских свидетельств на изобретения, опубликовано более 750 научных работ, в том числе и в зарубежных изданиях, он является ре-

дактором многих сборников научных работ и автором пяти монографий. Б.С.Брискин неоднократно выступал с докладами на крупных научных форумах в нашей стране и за рубежом, председательствовал на республиканских и региональных съездах и конференциях. Под его руководством выполнены 8 докторских и 32 кандидатские диссертации.

Научный авторитет Б.С.Брискина подтвержден присуждением ему почетного звания заслуженный деятель науки РФ и ряда почетных наград, среди которых орден Ломоносова за заслуги и личный вклад в развитие и укрепление государства Российского, орден Вернадского, серебряные медали И.П.Павлова, Пауля Эрлиха, Рудольфа Вирхова и др. Он лауреат премии Правительства Москвы (1998 г.) и награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением». В 2008 г. Б.С.Брискин награжден орденом «Знак Почета».

В разные годы он был избран действительным членом Российской академии естественных наук и Академии медико-технических наук, в которой в течение 10 лет руководит отделением эндовидеохирургии.

Б.С.Брискин является членом редколлегии журнала «Клиническая геронтология» и членом редакционных советов журналов «Врач», «Эндоскопическая хирургия», «Consilium Medicum», проводит большую работу, являясь членом Правления Российского общества хирургов и Правления Ассоциации эндоскопической хирургии. Он избран Почетным членом С.-Петербургского хирургического общества Пирогова, Московского хирургического общества, Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ, а также ряда региональных хирургических обществ.

Преодолев трудности, связанные с перенесенной болезнью, он нашел в себе силы вернуться в качестве профессора кафедры лечебной, научной и педагогической деятельности, являясь примером для коллег и учеников.

Редколлегия журнала «Инфекции в хирургии», коллектив Московского государственного медико-стоматологического университета и кафедры хирургических болезней, многочисленные сотрудники, коллеги и ученики сердечно поздравляют Бенуана Семеновича Брискина со славным юбилеем, желают ему здоровья и активного долголетия.

— \* —



VII Всероссийская научно-практическая конференция  
“Актуальные вопросы гнойно-септических заболеваний и осложнений в хирургии, травматологии и интенсивной терапии”  
Москва, 27–28 ноября 2008 г.

Оргкомитет: 117049, г. Москва, Ленинский проспект, д. 10, корп. 5  
тел. (495) 6337910, 6338698  
E-mail: prof.gelfand@mail.ru; drprots@mail.ru;  
gvozdk.05@mail.ru; sia-r@sia-r.ru

***Уважаемые коллеги!***

27–28 ноября 2008 г. состоится VII Научно-практическая конференция Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) “Актуальные вопросы гнойно-септических заболеваний и осложнений в хирургии, травматологии и интенсивной терапии”.

Председатель конференции – президент РАСХИ, академик РАМН и РАН В.С.Савельев.

**Конференция состоится в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН  
по адресу: Москва, Рублевское шоссе, 135**

**Основные темы конференции:**

- Гнойно-септические осложнения тяжелой травмы
- Гнойно-воспалительные заболевания и поражения кисти и стопы
- Обсуждение новой (2008 г.) редакции методических рекомендаций РАСХИ: “Сепсис”

По материалам конференции планируется подготовка практических руководств и рекомендаций, актуальных для практики здравоохранения России.

В рамках конференции будет проведена образовательная мультидисциплинарная программа “Школы РАСХИ” с выдачей соответствующих сертификатов.

К участию в конференции приглашаются специалисты в различных областях хирургии, травматологии, нейрохирургии, анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, педиатрии, антимикробной химиотерапии, клинической микробиологии и фармакологии, нутрициологии.

Во время проведения конференции планируется выставка современной медицинской техники, материалов, лекарственных препаратов и медицинской литературы.

Предлагаем Вам представить **тезисы** научно-исследовательских работ, которые после рецензирования научным комитетом будут опубликованы в сборнике трудов конференции. Прием тезисов возможен только через посвященный конференции раздел сайта РАСХИ [www.sia-r.ru](http://www.sia-r.ru). Требования к оформлению тезисов находятся там же. Редакционная коллегия оставляет за собой право отклонения тезисов, не соответствующих идеологии и содержанию конференции.

**Информационная поддержка:** [www.sia-r.ru](http://www.sia-r.ru), медицинские журналы “Инфекции в хирургии”, “Вестник интенсивной терапии”, газета “Медицинский вестник”.

Проведение конференции одобрено Минздравсоцразвития России (распоряжение №50-99-РХ от 16.07.2008 г.). Минздравсоцразвития считает конференцию значимым мероприятием и рекомендует руководителям органов управления здравоохранением, директорам научных организаций и ректорам вузов решить вопрос о командировании специалистов для участия в ее работе.

— \* —

# Антибиотикопрофилактика в травматологии и ортопедии

Н.А.Ефименко<sup>1</sup>, А.А.Грицюк<sup>2</sup>, А.П.Серета<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Москва;

<sup>2</sup>Центральный военно-морской клинический госпиталь, г. Железнодорожный

## Введение

Несмотря на соблюдение правил асептики, хирургам приходится встречаться с инфекциями области хирургического вмешательства (ИОХВ), развивающимися не только после открытых переломов, но и после чистых плановых операций, таких как остеосинтез или эндопротезирование. В общехирургической практике периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП) показана при выполнении условно чистых и условно грязных хирургических вмешательств [40]. ПАП не показана при выполнении чистых хирургических вмешательств, критериями которых являются:

- плановый характер операции вмешательства с первичным закрытием раны;
- отсутствие инфекционного процесса в области хирургического вмешательства;
- соблюдение правил асептики;
- в ходе операции не затрагиваются колонизированные поверхности (ротоглотка, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт).

Особенностью хирургических вмешательств в травматологии и ортопедии является имплантация инородных тел: эндопротезов, пластин, штифтов и других материалов. Впервые потенцирующее влияние инородных материалов на развитие инфекционных осложнений было описано S.Elek и P.Copen [21]. Они доказали, что наличие имплантатов приводит к повышению риска развития абсцесса в 10 тыс. раз. W.Zimmerli и соавт. подтвердили эти выводы в опытах на животных, объясняя этот феномен локальной недостаточностью гранулоцитов [67, 68].

Поверхность имплантатов (металл, полиэтилен, костный цемент) сама по себе приводит к появлению иммунной реакции на чужеродный материал [31]. Разви-

вающаяся вокруг имплантата иммунноинкомпетентная фиброинфламационная зона приводит к повышенной восприимчивости к инфекции за счет того, что на инертной поверхности имплантата микроорганизмы приобретают способность комплексной колонизации с образованием полисахаридного матрикса – так называемой биопленки. В свою очередь биопленка ингибирует фагоцитоз и значительно снижает эффективность антибиотиков [32]. Если микроорганизмы достигнут поверхности имплантата, то большинство из них сможет адгезироваться [30]. Адгезия микроорганизма зависит от физико-химических свойств самой бактерии и поверхности имплантата (электромагнитная полярность, гладкая или шершавая поверхность).

Другой особенностью оперативной ортопедии с применением имплантатов является отсроченная манифестация ИОХВ (месяцы и даже годы). Патогенез ранних ИОХВ (к ранним относят те случаи, которые диагностированы в течение первых 3 мес после хирургического вмешательства) хорошо изучен в отличие от поздних ИОХВ (диагностированных позже 3-месячного срока). В большинстве случаев возбудителем ранних ИОХВ является эндогенная флора, однако не стоит обходить вниманием и такие потенциальные причины ИОХВ, как контаминированные инструменты, попадание возбудителей с кожи и слизистых оболочек пациента и от персонала операционной. Теоретически в течение первых нескольких суток после операции причиной возникновения ИОХВ может быть бактериемия, однако на практике истинно гематогенные причины ИОХВ регистрируются чрезвычайно редко [2]. В настоящее время не установлено, как долго поверхность имплантата непосредственно

контактирует с циркулирующей кровью и как следствие является мишенью колонизации при бактериемии. Отсутствие ответа на этот вопрос во многом затрудняет исследование патогенеза поздних ИОХВ [18].

В целом патогенез поздних ИОХВ может быть объяснен либо “дремлющей инфекцией”, либо истинной послеоперационной бактериемией. A.Carlssohn и соавт. в рандомизированном проспективном контролируемом исследовании антибиотикопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава обнаружили, что глубокие ИОХВ, возникающие спустя 2,5 года после операции, чаще наблюдались в группе плацебо, чем в группе профилактики клотаксациллином (13,7 и 3,3% соответственно;  $p < 0,05$ ) [13]. Другие авторы обнаружили, что частота поздних ИОХВ меньше при использовании антибиотика в цементе при эндопротезировании [23]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что микроорганизмы, попавшие в рану во время хирургического вмешательства, долгое время могут находиться в “дремлющем” состоянии за счет образования биопленки на инертной поверхности имплантата, затрудняющей фагоцитоз и эрадикацию антибиотиками, и, таким образом, являются причиной поздних глубоких ИОХВ. Тот факт, что поздние ИОХВ чаще вызываются коагулазонегативными стафилококками, также свидетельствует в пользу состоятельности этой гипотезы.

Предотвращение инфекционных осложнений зависит не только от правильного проведения антибиотикопрофилактики, но и от соблюдения общих принципов асептики, при этом необходимо тщательно учитывать факторы риска развития ИОХВ (табл. 1). *Применение антибиотикопрофилактики ни в коей мере не должно снижать бдительность*



хирурга в отношении асептики, соблюдения техники операции с бережным отношением к тканям и учетом факторов риска развития ИОХВ. В США группой экспертов принят качественный стандарт антибиотикопрофилактики [19]. В соответствии с этим документом антибиотикопрофилактика показана при всех ортопедических операциях, сопровождающихся установкой металлоконструкций.

Риск ИОХВ зависит от типа перелома и характера операции. В случае выполнения эндопротезирования крупных суставов или при закрытых переломах ИОХВ варьирует от 0 до 5%. При открытых переломах 1-го типа риск превышает 5%, а при переломах типа 3 А-С превышает 50% [34]. При открытых переломах 3-го типа в подавляющем большинстве случаев имеет место массивное повреждение мягких тканей. В такой ситуации хирургическое вмешательство выполняют в условиях загрязненной раны. Таким образом, у таких пациентов выполняется эмпирическая антибиотикотерапия, а не профилактика.

### Микробиология инфекционных осложнений, ассоциированных с металлоконструкциями

Бактериальная контаминация и, следовательно, инфекционные осложнения в подавляющем большинстве случаев происходят в результате попадания возбудителя с кожи пациента или из воздуха операционной [52, 60]. Наиболее часто возбудителем является *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, такие как *Staphylococcus epidermidis* [44, 48, 51, 52]. Во-первых, это обусловлено их присутствием как на поверхности кожи, так и в более

глубоких слоях, при этом элиминация микроорганизмов, локализованных в более глубоких слоях, при обработке операционного поля малоэффективна. Во-вторых, фибрин и фибронектин способствуют адгезии стафилококков на поверхности имплантата [29]. J.Steckelberg и D.Osmon [59] при анализе 1033 случаев паропротезных инфекционных осложнений в клинике Mayo (США) выяснили:

- 25% случаев ассоциированы с коагулазонегативными стафилококками,
- 23% – с *S. aureus*,
- 11% – с грамотрицательной флорой,
- 8% – со стрептококками,
- 6% – с анаэробами,
- 3% – с энтерококками,
- 2% – с другими микроорганизмами.

В 14% случаев инфекция была полимикробной, а в 8% возбудитель не выявлен.

При остеосинтезе переломов коагулазонегативные стафилококки реже приводят к развитию ИОХВ, чем при эндопротезировании [8].

### Выбор антимикробного препарата

Большое число антимикробных препаратов зарекомендовали себя как эффективные для профилактики ИОХВ. Препарат должен быть активен в отношении наиболее частых возбудителей имплантат-ассоциированных ИОХВ. Спектр микроорганизмов неодинаков в различных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Следовательно, в каждом ЛПУ должен проводиться постоянный анализ частоты ИОХВ, возбудителей и резистентности, на основании которого принимаются протоколы профи-

лактики. При этом используемые препараты должны быть наименее токсичны и аллергогенны. Необходимо избегать применения антибиотиков, способствующих появлению резистентных штаммов, таких как цефокситин и цефтазидим. При равной эффективности препаратов следует отдавать предпочтение более дешевым.

В ортопедической практике рациональным выбором являются цефалоспорины I или II поколения, такие как цефазолин, цефамандол или цефуросим.

При высоком риске MRSA-инфекций в качестве антимикробного препарата можно рассматривать ванкомицин или клиндамицин. Но при этом они не должны применяться рутинно даже в центрах с высоким риском развития MRSA-инфекций, поскольку в соответствии с рекомендациями CDC по профилактике распространения резистентности ванкомицин и клиндамицин должны быть антибиотиками резерва, а в отношении метициллин-резистентных коагулазонегативных стафилококков может быть весьма эффективен цефамандол [15, 63].

Ванкомицин и клиндамицин могут использоваться у пациентов с аллергией на β-лактамы антибиотиков. В настоящее время отсутствуют работы, сравнивающие профилактическую эффективность ванкомицина и клиндамицина при ортопедических операциях, поэтому рекомендация выбора между ними у пациентов с аллергией на β-лактамы имеет степень D. Перекрестная аллергия между цефалоспорином и пенициллинами традиционно оценивается на уровне около 10%, однако в последнее время было доказано, что эта цифра значительно меньше [33]. Анафилактическая реакция на цефалоспорины встречается чрезвычайно редко, по данным разных авторов, ее частота колеблется от 0,0001 до 0,1% [41]. Несмотря на эти данные, стоит учитывать, что вероятность перекрестной аллергии между цефалоспорином и пенициллинами весьма существенна, и большинство экспертов при аллергии к пенициллинам или цефалоспорином рекомендуют использовать ванкомицин [4, 36].

Таблица 1. Факторы риска развития ИОХВ

Связанные с пациентом	Связанные с операцией
Пожилой возраст Иммуносупрессивные состояния (сахарный диабет, ревматоидный артрит, трансплантация органов, ожирение, гемофилия) Лекарственная терапия: стероидные препараты и другие иммуносупрессивные или цитотоксические препараты, антибиотикотерапия в анамнезе Предоперационная госпитализация Отдаленные инфекции Назальное носительство <i>S. aureus</i>	Раннее бритье операционного поля Продолжительное хирургическое вмешательство (более 150 мин) Травматичный характер операции (гематома, девитализированные ткани, "мертвые" пространства) Пролонгированное дренирование (>1 сут) Неотложный характер операции

Выполнено два рандомизированных исследования сравнения эффективности ванкомицина с цефазолином [22] и цефуроксимом [64] с целью профилактики ИОХВ. При этом не выявлено преимуществ ванкомицина в целом, однако следует учитывать тот факт, что в этих исследованиях было малое число пациентов с MRSA. Ванкомицин следует считать антибиотиком выбора у пациентов, которые имеют риск MRSA-инфекции (MRSA в анамнезе, недавние госпитализации, болезни почек, сахарный диабет) [9].

Хинолоны (спарфлоксацин, trovafloxacin, левофлоксацин), несмотря на высокую эффективность в отношении грампозитивных кокков, не должны использоваться в качестве препаратов для профилактики ввиду высокой вероятности развития резистентности стафилококков. Помимо этого, хинолоны в комбинации с рифампицином эффективны при лечении собственно имплант-ассоциированных инфекционных осложнений, следовательно, их применение с целью профилактики недопустимо [69].

### Время введения антибиотика

Классические каноны ПАП подразумевают, что антибиотик вводится внутривенно за 30 мин до разреза, и к моменту начала операции его концентрация в тканях должна быть на терапевтическом уровне. У тучных пациентов это время следует увеличить до 60 мин [11, 12, 16, 24, 35]. Дополнительное введение антибиотика показано, если длительность хирургического вмешательства превышает в 1–2 раза период полувыведения антибиотика или во время операции произошла большая кровопотеря [5]. Американской Академией хирургов-ортопедов (The American Academy of Orthopaedic Surgeons – AAOS) разработаны рекомендации по кратности введения антибиотиков (табл. 2) [3].

Ванкомицин вводят за 2 ч до начала операции ввиду того, что при его введении достаточно часто встречаются побочные эффекты, такие как гипотензия и боли в грудной клетке, симулирующие инфаркт миокарда [58]. При использовании гистаминоблокаторов это время может быть сокращено [17, 56].

### Длительность введения антибиотика

В настоящее время имеется обоснованная тенденция к снижению длительности введения антибиотика. Рутинная практика использования антибиотика в послеоперационном периоде в течение нескольких дней практически повсеместно заменена введением антибиотика в течение 24 ч после операции. Некоторые авторы используют однократное введение антибиотика до начала операции. C. Nelson и соавт. рекомендуют поддержание терапевтической концентрации антибиотика в течение 24 ч после тотального эндопротезирования суставов и при хирургических вмешательствах по поводу переломов бедренной кости [46]. В их рандомизированном контролируемом исследовании 358 пациентов были разделены на две группы, в одной применялся цефазолин в течение 24 ч, а в другой – в течение 7 дней после операции. Не обнаружено достоверных различий в частоте ИОХВ между группами через 6 нед и 1 год, в связи с чем можно сделать вывод о том, что длительное введение антибиотика нецелесообразно. D. Williams и R. Gustilo провели ретроспективный анализ, в ходе которого сравнили частоту ИОХВ в двух группах. В первую группу вошел 1341 пациент, у которого выполнено тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, а антибиотикопрофилактику проводили в течение 3 дней после операции. Во вторую группу вошли 450 пациентов, которым выполнены аналогичные хирургические вмешательства, а антибиотикопрофилактику проводили в течение 24 ч [65]. В первой группе частота ИОХВ составила 0,6%, а во второй – 0,67%. J. Pollard и соавт. [53] и D. Mauerhan и соавт. [44] также не обнаружили различий между введением антибиотика в течение 24 ч после операции и более продолжительными схемами анти-

биотикопрофилактики. Однократное введение антибиотика также может быть адекватным в качестве профилактики ИОХВ в ортопедической практике. Рандомизированное контролируемое исследование 466 пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование крупных суставов, не обнаружило различий в частоте ИОХВ между группами с однократным введением антибиотика, с введением антибиотика в течение 2, 3 и 7 дней [37]. Авторы делают вывод о том, что применение однократной антибиотикопрофилактики взамен 48-часовой схемы позволит сэкономить 7,7 млн дол. США, а 48-часовая схема взамен 7-дневной экономит 29 млн дол. США при проведении 100 тыс. хирургических вмешательств. В крупном рандомизированном исследовании с участием 1489 пациентов, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу закрытых переломов костей, также отдается предпочтение однократному введению антибиотиков [26]. Авторы не обнаружили достоверных различий между 1-кратным применением цефоницида, 3- и 5-кратным цефамандола.

Вопрос длительности антибиотикопрофилактики при оперативном лечении открытых переломов является дискуссионным, что обусловлено высокой вариабельностью этих повреждений и слабым взаимодействием применяемых классификаций. SIS (Общество хирургических инфекций – Surgical Infection Society – SIS) и EAST (Восточная ассоциация хирургии травматических повреждений – Eastern association for the surgery of trauma – EAST) при переломах первого типа по Gustilo рекомендуют введение антибиотиков в течение 24 ч, а при переломах третьего типа – в течение 48–72 ч [36, 43]. При переломах второго типа рекомендации расходятся: EAST рекомендует 24-часовую схему, а SIS – 48-часовую. В

**Таблица 2. Режим дозирования антибиотиков, рекомендованный AAOS [3]**

Антибиотик	Кратность введения
Cefazolin	Каждые 2–5 ч
Cefuroxime	Каждые 3–4 ч
Clindamycin	Каждые 3–6 ч
Vancomycin	Каждые 6–12 ч

большинстве работ по этой теме отсутствуют доказательства эффективности применения антибиотика более чем через 48 ч после хирургической обработки при открытых переломах. Два проспективных исследования с уровнем доказательности I не обнаружили различий между 1-кратным введением антибиотика и внутривенным введением в течение 5 дней у пациентов с хирургическими вмешательствами по поводу открытых переломов [20, 25]. Во многих исследованиях доказано значительное повышение частоты резистентных пневмоний и других системных бактериальных инфекций у пациентов с необоснованно длительной схемой антибиотикопрофилактики [14, 42, 54, 55, 61].

### Хирургические вмешательства под жгутом

Особенностью травматологических операций является использование жгута (например, при эндопротезировании коленного сустава). В таких случаях необходимо отступить от классического

правила введения антибиотика за 30 мин до разреза, поскольку после наложения жгута поддержание минимальной ингибирующей концентрации в области хирургического вмешательства лимитируется отсутствием кровотока. Оптимальное время введения антибиотика перед наложением жгута было определено несколькими исследователями, изучившими концентрации антибиотика в костях и жировой ткани при эндопротезировании при различных интервалах введения [1, 6, 23, 39, 57]. Для большинства патогенных микроорганизмов концентрация антибиотика в тканях будет превышать минимальную ингибирующую, в случае если антибиотик будет введен за 10 мин до наложения жгута. Были выполнены исследования, в ходе которых сравнивали частоту ИОХВ после эндопротезирования коленного сустава с использованием жгута, кратковременным использованием жгута и без жгута. При кратковременном жгуте и в группе без жгута частота ИОХВ была значительно ниже [1, 6]. Вероятно, этот

факт объясняется тем, что формируемая вокруг эндопротеза гематома, содержащая терапевтическую концентрацию антибиотика, эффективно воздействует на контактирующие микроорганизмы. В случае выполнения хирургического вмешательства под жгутом гематома образуется только после ослабления жгута. Это означает, что отсрочка составляет 60–70 мин (10–20 мин до наложения жгута плюс 50 мин среднего времени оперирования под жгутом; данные по 900 эндопротезированиям коленного сустава). Следовательно, если используется антибиотик с периодом полувыведения 1 ч, то к моменту формирования гематомы после ослабления жгута терапевтическая концентрация не будет достигнута. J.Richardson и соавт. [57] измерили концентрацию цефамандола (цефалоспорин, период полувыведения 0,8 ч) в сыворотке крови и отделяемом по дренажам при тотальном эндопротезировании коленного сустава. Обнаружено, что концентрация антибиотика в отделяемом по дренажу

**Таблица 3. Проспективные плацебо-контролируемые исследования ПАП**

Хирургическое вмешательство	Частота ИОХВ		p	Источник
	плацебо	ПАП		
Эндопротезирование тазобедренного сустава	35/1067=3,3%	Цефазолин (5 дней), 10/1070=0,9%	0,001	C.Hill и соавт. [38]
Остеосинтез DHS	11/150=7,3%	Цефамандол (1 сут), 2/134=1,5%	<0,05	J.Gatell и соавт. [28]
Остеосинтез при переломах лодыжек (без жгута)	6/115=5%	Цефотиам (1 сут), 1/124=1%	<0,05	A.Bodoky и соавт. [7]
Остеосинтез	3/62=4,8%	Цефалотин (1 сут), 1/60=1,7%	0,33	G.Paiement и соавт. [49]
Остеосинтез	79/956=8,3%	Цефтриаксон (однократно) 36/990=3,6%	0,001	H.Voxma и соавт. [8]

**Таблица 4. Итоги пяти контролируемых исследований, сравнивающих различные схемы ПАП**

Хирургическое вмешательство	Частота ИОХВ		p	Источник
	краткосрочная схема	долгосрочная схема		
Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, остеосинтез бедренной кости	Цефазолин (1 сут) 3/186=1,6%	Цефазолин (7 сут) 4/172=2,3%	НД* >0,05	C.Nelson и соавт. [45]
Эндопротезирование тазобедренного сустава протезом Moore	Цефамандол (однократно) 5/76=6,6%	Цефамандол (1 сут) 0/74=0%	0,03	J.Gatell и соавт. [27]
Остеосинтез	15/306=5%	3/261=1%	0,006	
Эндопротезирование тазобедренного сустава	Цефуросим (однократно) 11/1327=0,83%	Цефуросим (1 сут) 6/1324=0,45%	НД* 0,17	A.Wymenga и соавт. [66]
Эндопротезирование тазобедренного сустава коленного сустава	Цефуросим (однократно) 1/187=0,5%	Цефуросим (1 сут) 2/168=1,2%	НД* >0,05	D.Mauerhan и соавт. [44]
Остеосинтез бедренной кости	1/178=0,6%	3/207=1,4%	>0,05	
Остеосинтез бедренной кости	Цефуросим (1 сут) 6/210=3%	Цефадроксил (2 сут) 1/242=0,4%	НД* 0,07	K.Nungu и соавт. [47]

\*НД – недостоверные различия.



прямо пропорциональна концентрации в сыворотке во время снятия жгута. Помимо того, было выявлено, что повторное введение антибиотика во время снятия жгута приводит к 3-кратному увеличению концентрации в отделяемом по дренажу. Однако этих данных недостаточно для того, чтобы можно было озвучить рекомендации высокой степени доказательности.

### Обзор контролируемых исследований профилактики ИОХВ в ортопедии

Количество плацебо-контролируемых исследований крайне мало (табл. 3) [7, 8, 28, 38, 49]. При этом часть из них была прервана ввиду очевидной эффективности антибиотикопрофилактики. Тем не менее у ПАП имеется качественная доказательная база. В четырех исследованиях из пяти ПАП приводила к значительному снижению частоты ИОХВ при выполнении ортопедических операций (эндопротезирование и остеосинтез), а в одном исследовании статистически значимых различий авторы не получили ввиду малой выборки [49]. При использовании цефалоспоринов частота ИОХВ составила 0,9–3,6% по сравнению с 3,3–8,3% в группах плацебо. В соответствии с этими данными ПАП обязательна при операциях с применением имплантатов.

В этих исследованиях применялись различные антибиотики (цефалоспорины I, II и III поколений) и различные схемы ПАП (от однократной до 5-дневной). Последующие работы ставили перед собой цель определить наиболее эффективную схему ПАП. В табл. 4 подведены итоги пяти контролируемых исследований, сравнивающих короткие и длинные схемы ПАП [27, 44, 45, 47, 66]. В целом схемы длительностью более 1 сут не показали преимуществ перед краткосрочными схемами, за исключением работы J.Gattel [27]. В другом исследовании (2651 пациент), в ходе которого авторы применяли цефуроксим при эндопротезировании, однократная схема была на 46% эффективнее, чем краткосрочная [66]. Несмотря на большое число пациентов, различия были статистически незначимыми ( $p=0,17$ ) ввиду низкой частоты ИОХВ в обеих группах.

Таким образом, продолжительность схемы ПАП не должна превышать 1 сут, а в лечебных учреждениях с высоким уровнем развития ИОХВ предпочтение должно отдаваться однократной схеме, а не однократной.

Крайне мало контролируемых исследований ПАП при открытых переломах [10, 50, 62]. Во всех работах проводили эмпирическую антибиотикотерапию, а длительность “профилактики” составляла 10 сут. В исследовании M.Patzakis и соавт. [50] частота инфекционных осложнений при открытых переломах составила 14% (11/79) по сравнению с 10% (9/91) в группе терапии пенициллином/стрептомицином и 2% (2/84) в группе терапии цефалотином ( $p<0,03$ ). Однако в этом исследовании общая частота инфекционных осложнений была менее 9%, что обусловлено включением малого числа пациентов с переломами 3-го типа. Во всех трех исследованиях авторы наблюдали значительное снижение частоты инфекционных осложнений при использовании антибиотиков, что позволило сделать вывод о легитимности проведения антибиотикотерапии цефалоспоринов I или II поколения в течение 5–10 дней при остеосинтезе по поводу открытых переломов. К сожалению, отсутствуют работы, исследующие эффективность схем различной продолжительности. Помимо того, не ясно, является ли эффективной однократная схема при открытых переломах I и 2-го типов. АО/ASIF рекомендует использовать амоксициллин/клавулановую кислоту у пациентов с открытыми переломами 3-го типа, а в остальных случаях – цефуроксим.

### Рекомендации АО/ASIF

В результате анализа различных контролируемых исследований эксперты ассоциации разработали рекомендации по профилактике ИОХВ в ортопедической практике.

#### Эндопротезирование или остеосинтез по поводу закрытых переломов

В учреждениях с частотой инфекционных осложнений менее 5%:

- Цефамандол однократно (2 г внутривенно за 30 мин до разреза) или цефуроксим (1,5 г внутривенно за 30 мин до разреза)

В учреждениях с частотой инфекционных осложнений более 5% или частота осложнений неизвестна, а также при открытых переломах I и 2-го типов:

- Цефуроксим (1,5 г за 30 мин до операции, затем 2 раза по 0,75 г через 8 ч) или
- Цефамандол (2 г внутривенно за 30 мин до разреза, затем 4 раза по 1 г каждые 6 ч)

#### Остеосинтез по поводу открытых переломов 3-го типа

- Максимально ранняя терапия антибиотиками, эффективными в отношении стафилококков (амоксициллин/клавулановая кислота, 2,2 г внутривенно или цефуроксим, 1,5 г внутривенно, затем – по 0,75 г)

#### Литература

1. Abdel-Salam A, Eyres KS. Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg (Br)* 1995; 77 (2): 250–3.
2. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg (Br)* 1984; 66 (4): 580–2.
3. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Advisory statement. Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty. <http://www.aaos.org/about/papers/advismt/1027.asp>. Accessed 2007 May 15.
4. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41: 75–9.
5. Auerbach AD. Prevention of surgical site infections. In: Sjojanian KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, editors. *Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evidence report/technology assessment no. 43. AHRQ publication no. 01-E058*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 20 July 2001; 221–44. <http://www.abrgov/clinic/ptsafety/pdf/ptsafety.pdf>. Accessed 2007 May 15.
6. Barwell J, Anderson G, Hassan A et al. The effects of early tourniquet release during total knee arthroplasty: a prospective randomized double-blind study. *J Bone Joint Surg (Br)* 1997; 79 (2): 265–8.
7. Bodoky A, Neff U, Heberer M et al. Antibiotic prophylaxis with two doses of cephalosporin in patients managed with internal fixation for a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg [Am]* 1993; 75 (1): 61–5.
8. Boxma H, Broekhuizen T, Patka P et al. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet* 1996; 347 (9009): 1 133–7.
9. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1706–15.
10. Braun R, Enzler MA, Rittmann WW. A double-blind clinical trial of prophylactic cloxacillin in open fractures. *J Orthop Trauma* 1987; 1 (1): 12–7.
11. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50: 161–8.
12. Burke JF. Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an

- update from LDS Hospital, Salt Lake City. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl. 2): S78–3.
13. Carlsson AK, Lidgren L, Lindberg L. Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements. *Acta Orthop Scand* 1977; 48 (4): 405–10.
  14. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588–98.
  15. Chin NX, Neu NM, Neu HC. Activity of cephalosporins against coagulase-negative staphylococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990; 1 (3): 67–9.
  16. 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: 281–6.
  17. Clyburn TA. Timing of prophylactic antibiotics in TJA. *AAOS Bulletin* 2005; 53: 13–7.
  18. Curry S, Phillips H. Joint arthroplasty, dental treatment, and antibiotics: a review. *J Arthroplasty* 2002; 17 (1): 111–3.
  19. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. The Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15 (3): 182–8.
  20. Dellinger EP, Miller SD, Wertz MJ et al. Risk of infection after open fracture of the arm or leg. *Arch Surg* 1988; 123: 1320–7.
  21. Elek SD, Conen PE. Tissue virulence of *Staphylococcus pyogenes* for infection. *Br J Exp Pathol* 1957; 38: 573–86.
  22. Finkelstein R, Rabino G, Masbiah T et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 326–32.
  23. Friedman RJ, Friedrich LV, White RL et al. Antibiotic prophylaxis and tourniquet inflation in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 260: 17–23.
  24. Fukatsu K, Saito H, Matsuda T et al. Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. *Arch Surg* 1997; 132: 1320–5.
  25. Gagey O, Doyon F, Dellamonica P et al. Infection prophylaxis in open leg fractures. Comparison of a dose of pefloxacin and 5 days of cefazolin-oxacillin. A randomized study of 616 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1999; 85: 328–36. French.
  26. Garcia S, Lozano ML, Gatell JM et al. Prophylaxis against infection. Single-dose cefonicid compared with multiple-dose cefamandole. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 1044–8.
  27. Gatell JM, Garcia S, Lozano L et al. Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg (Am)* 1987; 69 (8): 1189–93.
  28. Gatell JM, Riba J, Lozano ML et al. Prophylactic cefamandole in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg (Am)* 1984; 66 (8): 1219–22.
  29. Greene C, McDevitt D, Francois P et al. Adhesion properties of mutants of *Staphylococcus aureus* defective in fibronectin-binding proteins and studies on the expression of fib genes. *Mol Microbiol* 1995; 17 (6): 1143–52.
  30. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67: 264–73.
  31. Gristina AG, Shibata Y, Giridhar G et al. The glycocalyx, biofilm, microbes, and resistant infection. *Semin Arthroplasty* 1994; 5: 160–70. [Medline]
  32. Gristina AG. Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 298: 106–18.
  33. Gruchalla RS, Pirmobamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006; 354: 601–9.
  34. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1984; 24 (5): 742–6.
  35. Hanssen AD, Osmon DR. The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 369: 124–38.
  36. Hauser CJ, Adams CA Jr, Eachempati SR. Council of the Surgical Infection Society. Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7: 379–405.
  37. Heydemann JS, Nelson CL. Short-term preventive antibiotics. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 205: 184–7.
  38. Hill C, Flamant R, Mazas I et al. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 1 (8224): 795–6.
  39. Johnson DP. Antibiotic prophylaxis with cefuroxime in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg (Br)* 1987; 69 (5): 787–9.
  40. Kaiser AB. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *N Engl J Med* 1986; 315 (18): 1129–38.
  41. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001; 345: 804–9.
  42. Koulenti D, Rello J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1555–69.
  43. Luchette FA, Bone LB, Born CT et al. EAST practice management guidelines work group: practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. <http://www.east.org/tpg/openfrac.pdf>. Accessed 2007 May 16.
  44. Mauerhan DR, Nelson CL, Smith DL et al. Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. One day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 39–45.
  45. Nelson CL, Green TG, Porter RA et al. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop* 1983; 176: 258–63.
  46. Nelson CL, Green TG, Porter RA, Warren RD. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 176: 258–63.
  47. Nungu KS, Olerud C, Reimberg L et al. Prophylaxis with oral cefadroxil versus intravenous cefuroxime in trochanteric fracture surgery. A clinical multicentre study. *Arch Orthop Trauma Surg* 1995; 114 (6): 303–7.
  48. Page CP, Bobnen JM, Fletcher JR et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128: 79–88.
  49. Paiement GD, Renaud E, Dagenais G et al. Double-blind randomized prospective study of the efficacy of antibiotic prophylaxis for open reduction and internal fixation of closed ankle fractures. *J Orthop Trauma* 1994; 8 (1): 64–6.
  50. Patzakakis MJ, Harvey JP Jr, Ivler D. The role of antibiotics in the management of open fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1974; 56 (3): 532–41.
  51. Patzakakis MJ, Wilkins J, Kumar J et al. Comparison of the results of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 664–6.
  52. Periti P, Mini E, Mosconi G. Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 329–40.
  53. Pollard JP, Hughes SP, Scott JE et al. Antibiotic prophylaxis in total hip replacement. *Br Med J* 1979; 1: 707–9.
  54. Rello J, Ausina V, Ricart M et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230–5.
  55. Rello J, Sa-Borges M, Correa H et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608–13.
  56. Renz CL, Thurn JD, Finn HA et al. Antibiotic prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999; 27: 1732–7.
  57. Richardson JB, Roberts A, Robertson JF et al. Timing of antibiotic administration in knee replacement under tourniquet. *J Bone Joint Surg (Br)* 1993; 75 (1): 32–5.
  58. Southorn PA, Plevak DJ, Wright AJ, Wilson WR. Adverse effects of vancomycin administered in the perioperative period. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 721–4.
  59. Steckelberg JM, Osmon DR. Infections associated with indwelling medical devices. In: Bisno AL, Waldvogel FA, editors. *Prosthetic joint infections*. Washington DC: ASM Press: 1994; 259–901.
  60. Strausbaugh LJ, Crossley KB, Nurse BA, Thrupp LD. Antimicrobial resistance in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 129–40.
  61. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531–9.
  62. Tschernie H, Oestern HJ, Sturm J. Osteosynthesis of major fractures in polytrauma. *World J Surg* 1983; 7 (1): 80–7.
  63. Tablan OC, Tenover FC, Martone WJ et al. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44 (RR-12): 1–13.
  64. Vuorisalo S, Pokela R, Syrjala H. Comparison of vancomycin and cefuroxime for infection prophylaxis in coronary artery bypass surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 234–9.
  65. Williams DN, Gustilo RB. The use of preventive antibiotics in orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 190: 83–8.
  66. Wymenga A, van Horn J, Theeuwes A et al. Cefuroxime for prevention of postoperative coxitis. One versus three doses tested in a randomized multicenter study of 2,651 arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1995; 63 (1): 19–24.
  67. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1994; 73 (4): 1191–1200.
  68. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P et al. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1995; 146 (4): 487–97.
  69. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA* 1998; 279 (19): 1537–41.



# Клиническое значение супрессии комплементарной активности у больных с инфекционной патологией

Н.Б.Лазарева, А.А.Игонин

ГОУВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

## Биологическое значение комплемента как воспалительного медиатора

Одним из ключевых компонентов противоинфекционного иммунитета является система комплемента. Данная система, состоящая из 30 взаимодействующих белков (C1, C2, C3 ... C9, фактор В, фактор D и ряд регуляторных белков), путем запуска каскада каталитических реакций обеспечивает полноценный биологический ответ организма при воздействии различных стимулов. Большинство белков системы комплемента неактивно до тех пор, пока не будет приведено в действие в результате иммунного ответа (с участием антител) или непосредственного воздействия внедрившегося микроорганизма.

Индукция каскада реакций системы комплемента относится к одной из центральных реакций врожденного иммунитета и способствует активации лейкоцитов, облегчает фагоцитоз микробов (опсонизация), а также напрямую участвует в элиминации внеклеточных возбудителей. Выделяют три пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. Подобно системе коагуляции крови, реакции активации системы комплемента представляют собой каскад, в котором при протеолитическом расщеплении одних молекул образуются активные метаболиты, одновременно являющиеся кофакторами для запуска последующих реакций. Все три пути активации системы комплемента производят соответствующие варианты C3-конвертазы (белка, расщепляющего C3). Классический путь активации системы комплемента запускается при воздействии на C1. Различные компоненты микробной клетки (липополи-

сахаридный комплекс – ЛПС у грамотрицательных и пептидогликан у грамположительных бактерий) приводят к активации системы комплемента путем расщепления неактивной молекулы C1 на 3 пептидные субъединицы – C1q, C1r и C1s, которые являются катаболизирующими ферментами для последующих компонентов, запуская, таким образом, каскад воспалительных реакций. Альтернативный путь активации системы комплемента может быть активирован контактом с участком клеточной стенки микроорганизма, различными биоматериалами, используемыми при медицинских манипуляциях (коронарные стенты, трубки для гемодиализа) или при участии тканевого активатора плазминогена. Активация альтернативного пути может значительно увеличивать суммарную активность системы комплемента, первоначально индуцированную запуском классического или лектинового пути. Лектиновый путь активации системы комплемента запускается при взаимодействии маннозсвязанного лектина (MBL-mannose binding lectin) с углеводными структурами, присутствующими на поверхности бактерий, грибов, простейших и вирусов. Связанные с MBL две сериновые протеазы – MASP-1 и MASP-2 – расщепляют C2 и C4, приводя к образованию C3-конвертазы классического пути.

Все три пути активации расщепляют C3, приводя к образованию C3a и C3b. В результате активации системы комплемента образуются провоспалительные медиаторы, приводящие к нарушению сосудистого гомеостаза. К биологически активным компонентам относятся C3a/C3b Arg, C5a/C5b Arg, iC3b и C5b-9. Предполагается, что

терминальные компоненты C5a и C5b-9 определяют величину провоспалительного ответа организма. C3a и C5a представляют собой основные хемотаксические факторы, определяющие циркуляцию и последующую адгезию нейтрофилов (см. рисунок).

## Система комплемента и сепсис

В основе комплексных нарушений, приводящих к развитию сепсиса, лежат взаимоотношения между инфекционным агентом и “организмом-хозяином”. Проникновение микроорганизмов в ткани на начальных этапах индуцирует локальный воспалительный процесс, который под влиянием многочисленных медиаторов, как экзогенных (факторы вирулентности возбудителей), так и синтезируемых “организмом-хозяином”, трансформируется в системную воспалительную реакцию. Когда запускаются многочисленные каскады иммунных реакций, происходит дисрегуляция свертывающей-противосвертывающей систем, возникает дисфункция сердечно-сосудистой системы, формируются различные варианты метаболических нарушений, в том числе определяющие несоответствие в доставке и потреблении кислорода, и т.д.

Системная воспалительная реакция характеризуется активацией системы комплемента, повышенным синтезом цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты и других вазоактивных веществ. Конечной стадией всех реакций является гибель клеток вследствие некроза либо апоптоза. На уровне макроорганизма такие изменения проявляются органной недостаточностью, шоком и в конечном итоге гибелью организма[1]. Функциональная

активность каждого медиатора воспаления, взаимодействие с другими биологически активными веществами и структурными компонентами органов и систем определяют многообразие патофизиологических изменений при сепсисе [2].

При развитии сепсиса система комплемента активируется компонентами бактериальной клетки, что подтверждается увеличением плазменных концентраций C3a и C5a после инъекции ЛПС в условиях эксперимента крысам и здоровым добровольцам. Кроме того, пептидогликаны некоторых грамположительных бактерий напрямую способны вызывать активацию системы комплемента.

Роль системы комплемента при сепсисе двойственна: с одной стороны, участие в опсонизации и последующем лизисе бактерий является неотъемлемой частью противоинфекционного иммунитета (через образование C3b), с другой – чрезмерная активация комплемента ведет к тяжелой деградации тканей вследствие тяжелого воспаления (C5a).

Неконтролируемая активность системы комплемента в рамках как локального, так и системного воспалительного ответа обладает негативным клиническим значением. Экспериментальные собаки и мыши, имевшие генетический дефицит C3, были более чувствительны к действию эндотоксина, чем обычные животные, что, вероятно, связано с наруше-

нием процессов опсонизации и фагоцитоза бактерий (M.Fischer и соавт., 1997). Высвобождение C5a, напротив, способствует увеличению провоспалительного эффекта и как следствие приводит к тяжелой деструкции тканей. Предполагается, что активированный C5a играет доминирующую роль в патофизиологии септического процесса, так как по биологической активности он значительно превосходит C3a [3].

Блокирование биологических эффектов C3 и C5 на животной модели сепсиса способствовало снижению количества летальных осложнений [4]. Известно, что высвобождение C5 вызывает гипотензию и лейкопению, повышает продукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6 моноцитами [5, 6].

Повышение концентрации C3a напрямую коррелирует с уровнем летальности пациентов с сепсисом и септическим шоком [7].

В нескольких ранних исследованиях продемонстрировано снижение концентрации белков системы комплемента у больных сепсисом, при этом наименьшие значения отмечены у умерших пациентов [8]. С другой стороны, повышение уровня C3 в плазме крови у больных сепсисом и септическим шоком достоверно коррелировало с уровнем летальности: у пациентов с септическим шоком уровень C3a в плазме крови был достоверно выше, чем у больных сепсисом без признаков

шока. Уровень C4a- и C1-эстеразного ингибитора также коррелировал с концентрацией C3a и уровнем летальности [9].

Система комплемента также является ключевой в запуске каскада воспалительных реакций при синдроме ишемии-реперфузии [10]. Классический путь комплемента может активироваться определенными участками митохондрий разрушенных кардиомиоцитов, кардиолипином или фибринолитической системой. Активация системы комплемента в рамках воспалительной реакции развивается в течение нескольких часов после реперфузии ишемизированного миокарда [11, 12]. При длительной ишемии миокарда пик активации системы комплемента может наблюдаться через несколько дней [13, 14]. В результате активации каскада комплемента образуются C5a и мембраноатакующий комплекс (C5b-9), обладающие максимальным провоспалительным потенциалом и ответственные за развитие повреждения тканей. C5a также обладает хемотактическим эффектом [15], приводя к высвобождению из фагоцитов энзимов, вызывая в нейтрофилах продукцию супероксидного аниона, вазодилатацию и увеличение сосудистой проницаемости [16–19].

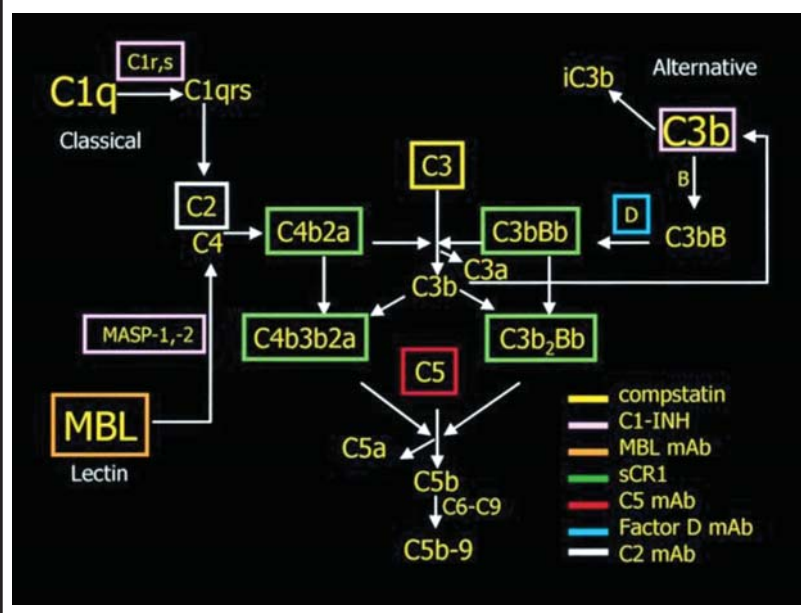
Предполагается, что локальное активирование компонентов системы комплемента может привести к нарушению контрактильной функции миокарда [20]. Локальные реакции воспаления, кровотечения ухудшают микроциркуляцию и приводят к нарастанию микроциркуляторной обструкции, что в свою очередь препятствует восстановлению функции миокарда [21, 22].

### Возможности для терапевтического воздействия на систему комплемента

Регуляторные механизмы, предотвращающие гиперактивацию системы комплемента, действуют в основном на трех уровнях:

- 1) C1: C1-эстеразный ингибитор;
- 2) C3-конвертаза: время жизни C3-конвертазы уменьшают факторы ускорения распада (CR1). Они действуют на C3-конвертазы классического и альтернативного пути активации;

Пути активации системы комплемента и потенциальные мишени для их ингибирования.



3) C9: CD59 и фактор D ингибируют полимеризацию C9 во время образования мембраноатакующего комплекса (C5b-9), блокируя его образование.

Потенциальные ингибиторы системы комплемента для терапевтического использования представлены в табл. 1.

Поскольку биологическая роль C5a напрямую связана с активацией нейтрофилов, данный белок изучается наиболее интенсивно. Применение моноклональных антител к C5 способствовало улучшению оксигенации крови на свиной модели сепсиса, уменьшению проявлений острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у приматов с сепсисом. В исследовании B.Czermak и соавт. продемонстрировано, что использование моноклональных антител к C5 у крыс с сепсисом приводило к улучшению выживаемости, способствовало высвобождению  $H_2O_2$  нейтрофилами крови. Даже отсроченное введение антител к C5 приводило к восстановлению функции нейтрофилов у экспериментальных животных [24].

Протективные механизмы влияния моноклональных антител к C5 полностью не изучены. Чрезмерная продукция C5a приводит к блокированию функции нейтрофилов, снижению выработки

$H_2O_2$  и как следствие нарушению защитной реакции организма. Ингибирование C5 приводит к снижению экспрессии ФНО- $\alpha$ , провоспалительных цитокинов, пенетрации нейтрофилов в ткани организма. Экзогенное введение антител к C5 может нивелировать данные негативные факторы. Кроме того, антитела к C5 могут способствовать замедлению процессов C5-зависимого апоптоза, активирующегося при сепсисе. Получены данные, что мыши с дефицитом C5 характеризуются лучшей выживаемостью при развитии сепсиса.

Полученные сведения относительно функции и возможности блокирования эффектов C5 позволяют предположить новые возможности для терапевтического моделирования воспалительного ответа у больных сепсисом.

Исследования I–II фазы пекселизумаба (анти-C5) продемонстрировали адекватный профиль безопасности препарата и дозозависимый характер ингибирования образования продуктов распада C5 (C5a и C5b-9). Клиническое исследование, изучавшее эффективность пекселизумаба у пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, свидетельствует о снижении количества случаев инфаркта миокарда в послеоперационном периоде и тенденции к улучшению 30-дневной выживаемости (без статистической достоверности). Полученные результаты позволили инициировать аналогичное исследование III фазы с включением более 3000 пациентов.

В настоящее время также анонсировано создание активной молекулы антагониста к C5a-рецеп-

**Таблица 1. Потенциальные ингибиторы системы комплемента для терапевтического использования [23]**

Терапевтическая мишень	Ингибитор
C1q MBL Классический, лектиновый, альтернативный пути активации комплемента Фактор D C3/C5-конвертаза C3 C5	Пептиды, моноклональные антитела Анти-MBL C1-эстеразный ингибитор  Анти-фактор D sCR1 (soluble complement receptor 1) Компластатин Анти-C5 (пекселизумаб)

**Таблица 2. Характеристика основных экспериментальных исследований, изучавших эффекты назначения C1-эстеразного ингибитора экспериментальным животным**

Автор	Экспериментальная модель	Доза C1-эстеразного ингибитора	Основные результаты
R.Scherer и соавт. [28], 1996	Сепсис у кроликов (индуцирован <i>E. coli</i> ), состояние гиперкоагуляции	400 МЕ/кг болюсно, затем через 4 ч 400 МЕ/кг внутривенно	Стабилизация артериального давления, возрастание сатурации венозной крови, уменьшение количества депозитов фибрина в микроциркуляторном русле
M.Fischer и соавт. [29], 1997	Сепсис у мышей ( <i>Salmonella typhimurium</i> , 40 мг/кг)	200 $\mu$ г однократно	Меньшая чувствительность к эндотоксину, возрастание клиренса эндотоксина, улучшение выживаемости
B.Jansen и соавт. [30], 1998	Сепсис у обезьян (индуцирован <i>E. coli</i> )	500 МЕ/кг болюсно, затем через 9 ч 200 МЕ/кг внутривенно	Снижение активации системы комплемента
D.Liu и соавт. [31], 2003	Сепсис у мышей ( <i>Salmonella typhimurium</i> , 40 мг/кг)	200 $\mu$ г однократно	Защищает мышей от потенциально летальной грамотрицательной эндотоксемии. Наибольшая эффективность при профилактическом назначении C1-ингибитора перед ЛПС
D.Liu и соавт. [32], 2007	Сепсис у мышей (модель перитонеального сепсиса)	600 $\mu$ г однократно	Уменьшение количества жизнеспособных бактерий в крови и перитонеальной жидкости, активация нейтрофилов и макрофагов, улучшение выживаемости мышей

тору, эффективность которой будет изучаться у пациентов с сепсисом.

C1-эстеразный ингибитор является единственным из известных ингибиторов активации C1s- и C1i-компонентов классического пути активации комплемента, инактиватором факторов свертывания XII, XIa и калликреина, антагонистом брадикинина.

C1-эстеразный ингибитор подавляет чрезмерную активацию системы комплемента путем ограничения образования C5a [25], а также предотвращает развитие эндотоксического шока путем прямого взаимодействия с ЛПС. При развитии сепсиса наблюдается дефицит C1-эстеразного ингибитора, что связывают с его повышенным расщеплением или потреблением в месте воспаления [26]. Применение высоких доз экзогенного C1-эстеразного ингибитора предполагает блокирование реакций системы комплемента, приводящих к развитию системной воспалительной реакции [27].

В исследовании D.Liu и соавт. (2007 г.) на модели перитонеального сепсиса было продемонстрировано улучшение выживаемо-

сти мышей после введения 600 мкг как непосредственно перед развитием сепсиса, так и через 6 ч спустя после развития граммотрицательной септицемии (табл. 2).

Российское исследование, посвященное изучению фармакологической активности C1-эстеразного ингибитора (Бицизар®, ООО “Биогениус”, Россия), продемонстрировало увеличение выживаемости животных до 85% при потенциально летальной эндотоксемии [33].

Клиническая эффективность C1-эстеразного ингибитора при септических состояниях была продемонстрирована в серии научных работ (табл. 3).

S.Fronhoffs и соавт. пришли к заключению, что возможный механизм действия C1-эстеразного ингибитора включает в себя ослабление проявлений синдрома повышенной проницаемости капилляров, развивающегося у больных септическим шоком, наряду с ранней инактивацией системы комплемента и контактного пути высвобождения брадикинина [36]. Активация данных систем играет ключевую роль в патогенезе сепсиса и развитии рефрактерной гипотензии.

Результаты открытого проспективного исследования эффективности и безопасности препарата Бицизар® (C1-эстеразный ингибитор) у больных сепсисом при внутривенном введении (фаза 1–2) свидетельствуют о тенденции к увеличению выживаемости в группе пациентов, получавших Бицизар (12 000 МЕ в течение 48 ч). В исследуемой группе летальность составила 10%, в то время как в контрольной – 36% (p=0,09).

На фоне проводимой терапии у пациентов, получавших исследуемый препарат, концентрация C-реактивного белка достоверно снизилась уже к 3-му дню исследования по сравнению с пациентами контрольной группы. В то же время в лечебной группе со 2-го дня исследования был обнаружен достоверный рост уровня компонентов системы комплемента – C3 и C4. У пациентов, получавших исследуемый препарат, отмечена тенденция к более низким значениям тяжести состояния по шкале SAPS II к 7–10-му дню исследования.

Первое короткое сообщение об использовании C1-эстеразного ингибитора как “терапии отчаяния” при экстренной хирургиче-

**Таблица 3. Характеристика основных клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность назначения C1-эстеразного ингибитора при сепсисе и септическом шоке.**

Автор	Нозология, дизайн исследования	Доза C1-эстеразного ингибитора	Основные результаты
C.Nack и соавт. [34], 1992	Септический шок, 5 пациентов	2000 МЕ внутривенно болюсно; 1000 МЕ ежедневно в течение 4 дней	Отсутствие побочных эффектов, уменьшение потребности в вазопрессорах, отсутствие летальных исходов
C.Nack и соавт. [35], 1993	Септический шок, 6 пациентов	4000 МЕ внутривенно болюсно; затем 5000 или 6000 МЕ болюсно внутривенно, затем 3000, 2000 и 1000 МЕ каждые 12 ч	Отсутствие побочных эффектов и летальных исходов при применении C1-эстеразного ингибитора
S.Fronhoffs и соавт. [36], 2000	Синдром стрептококкового токсического шока, 7 пациентов	В общей сложности 6000–10 000 МЕ (первая доза в течение 24 ч после госпитализации, последняя не позднее 72 ч)	Позитивный эффект раннего назначения высоких доз C1-эстеразного ингибитора в качестве дополнительной терапии у пациентов со стрептококковым токсическим шоком (выжили 6 из 7 пациентов)
C.Caliezi и соавт. [26], 2000	Тяжелый сепсис или септический шок (терапевтический и хирургический сепсис), 40 пациентов, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	6000 МЕ внутривенно 60-минутная инфузия; затем 3000, 2000, 1000 МЕ с 12-часовым интервалом	Достоверное повышение уровня антигена C1-эстеразного ингибитора и его активности в течение 1–4 сут. Восстановление почечной функции в лечебной группе. Меньшая выраженность СПОН в лечебной группе. Отсутствие побочных эффектов применения C1-эстеразного ингибитора
S.Zeerleder и соавт. [37], 2003	Тяжелый сепсис и септический шок, 40 пациентов, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	6000 МЕ внутривенно; затем 3000, 2000 и 1000 МЕ каждые 12 ч	Снижение активации нейтрофилов (достоверное снижение уровня эластазы-α <sub>1</sub> -антитрипсинового комплекса)



ской реваскуляризации миокарда после неэффективной коронарной ангиопластики появилось в 1998 г. В раннем послеоперационном периоде у 3 пациентов отмечены признаки нестабильной гемодинамики, несмотря на высокие дозы вазопрессоров и применение метода баллонной контрпульсации. Назначение C1-эстеразного ингибитора (4000 МЕ) привело к быстрой (в течение 6–8 ч) стабилизации гемодинамики, отмене вазопрессоров и восстановлению инотропной функции миокарда [38].

В 2002 г. стали доступны результаты первого проспективного контролируемого исследования эффективности и безопасности C1-эстеразного ингибитора при остром инфаркте миокарда. У 16 человек, получивших раннюю тромболитическую терапию и C1-эстеразный ингибитор (препарат назначали немедленно после успешной реваскуляризации миокарда), достигнуто раннее снижение тропонина-Т и МВ-КФК до нормальных величин и более низкие значения АУС (38 и 57%) по сравнению с контрольной группой (n=18), в которой проводили только тромболизис.

В проведенных исследованиях было установлено, что C1-эстеразный ингибитор обладает мощным противовоспалительным действием на различные звенья системной воспалительной реакции. Более того, экспериментальные исследования выявили его способность увеличивать выживаемость при сепсисе, что требует дальнейшего подтверждения в крупных клинических исследованиях.

Завершилась II фаза клинических исследований нескольких потенциальных ингибиторов комплемента, пекселизумаб проходит III фазу клинических испытаний эффективности в отношении улучшения течения послеоперационного периода у пациентов после реваскуляризирующих операций.

Накопленный объем экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что на определенном этапе воспалительная реакция теряет свое протективное значение. Неконтролируемое воспаление является основной причиной развития септического шока. При этом из-

начально адаптированные клеточные и молекулярные структуры становятся чувствительными к активированному комплексу белков системы комплемента. В патогенезе реперфузионного синдрома важное место принадлежит таким факторам, как тканевая гипоксия, накопление недоокисленных продуктов, выброс биологически активных медиаторов, активации системы комплемента, что стимулирует развитие локальной воспалительной реакции.

Детальное изучение патогенеза системной воспалительной реакции способствовало созданию лекарственных препаратов, направленных на блокирование тех или иных звеньев системного воспаления. Попытки использовать антицитокиновую терапию при сепсисе у экспериментальных животных оказались малоэффективными, сильно зависящими от дозы и времени введения препаратов [39]. При использовании у пациентов с сепсисом ингибиторов цитокинов не было получено позитивных, статистически достоверных результатов [40–44]. Накопленный экспериментальный и клинический материал позволяет говорить о высоком терапевтическом потенциале препаратов, нацеленных на блокирование чрезмерной активации системы комплемента. В этой связи дальнейшего детального изучения требует эффективность применения данного класса препаратов при сепсисе и септическом шоке, а также при реперфузионном синдроме.

#### Литература

1. Bone RC. *Pulmonary and Critical Care Medicine*, ed. Mosby Year Book Inc. 1998.
2. Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S et al. C1-esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev* 2000; 52 (1): 91–108.
3. Hack CE, Voerman HJ, Eisele B et al. C1 esterase inhibitor substitution in sepsis. *Lancet* 1992; 339: 378.
4. Stevens JH, O'Hanley P, Shapiro JM et al. Effects of anti-C5a antibodies on the adult respiratory distress syndrome in septic primates. *J Clin Invest* 1986; 77: 1818–26.
5. Fischer MB, Prodeus AP, Nicholson-Weller A et al. Increased susceptibility to endotoxin shock in complement C3- and C4-deficient mice is corrected by C1 inhibitor replacement. *J Immunol* 1997; 159: 976–82.
6. Cavaillon JM, Fitting C, Haeflner-Cavaillon N. Recombinant C5a enhances interleukin 1 and tumor necrosis factor release by lipopolysaccharide-stimulated mono-

- cytes and macrophages. *Eur J Immunol* 1990; 20: 253–7.
7. LeGall JR, Klar J, Lemeshow S et al. The logistic organ dysfunction system. *JAMA* 1996; 276: 802–10.
8. Ogilvie AC, Baars JW, Eerenberg AJ et al. A pilot study to evaluate the effects of C1 esterase inhibitor on the toxicity of high-dose interleukin-2. *Br J Cancer* 1994; 69: 596–8.
9. Estensen RD, White JG, Holmes B. Specific degranulation of human polymorphonuclear leukocytes. *Nature* 1974; 248: 347–8.
10. Weiser M, Williams JP, Moore FD et al. Reperfusion injury of ischemic skeletal muscle is mediated by natural antibody and complement. *J Exp Med* 1996; 183: 2343.
11. Mathey D, Schofer J, Schafer HJ et al. Early accumulation of the terminal complement complex in the ischemic myocardium after reperfusion. *Eur Heart J* 1994; 15: 418–23.
12. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999; 190: 1733–9.
13. Lagrand WK, Niessen HWM, Wolbink GJ et al. C-reactive protein co-localizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 97–103.
14. Pinckard RN, O'Rourke RA, Crawford MH et al. Complement localization and mediation of ischemic injury in baboon myocardium. *J Clin Invest* 1980; 66: 1050–6.
15. Shin HS, Snyderman R, Friedman E et al. Chemotactic and anaphylatoxic fragment cleaved from the fifth component of guinea pig complement. *Science* 1968; 162: 361–3.
16. Schumacher WA, Fantone JS, Kunkel SE. The anaphylatoxins C3a and C5a are vasodilators in the canine coronary vasculature in vitro and in vivo. *Agent Actions* 1991; 34: 345–9.
17. Zhou W, Farrar CA, Abe K. Predominant role for C5b-9 in renal ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2000; 105: 1363–71.
18. Ito W, Schafer HJ, Bhakdi S et al. Influence of the terminal complement complex on reperfusion injury, no-reflow, and arrhythmias: a comparison between C6-complement and C6-deficient rabbits. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 294–305.
19. Stahl GL, Reenstra WR, Frendi G. Complement-mediated loss of endothelium relaxation of porcine coronary arteries: role of the terminal membrane attack complex. *Circ Res* 1995; 76: 575–83.
20. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999; 190: 1733–9.
21. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 1006–14.
22. Frangogiannis NG, Youker KA, Rossen RD et al. Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 2567–76.
23. Bhole D, Stahl G. Therapeutic potential of targeting the complement cascade in critical care medicine. *Crit Care Med* 2003; 31 (1).
24. Czeremak BJ, Sarma V, Pierson CL et al. Protective effects of C5a blockade in sepsis. *Nat Med* 1999; 5 (7): 788–92.



25. Nurnbergen W, Petrik K, Burdach S et al. C1 Inhibitor can reduce plasma concentration of the complement activation product C5a. *Intensive care Med* 20; 242.
26. Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S et al. C1-esterase inhibitor: An anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 91–112.
27. Hack CE, Ogilvie AC, Eisele B et al. C1 inhibitor substitution therapy in septic shock and in vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Intensive Care Med* 1993; 19: 19–28.
28. Scherer R, Giebler R, Schmidt U et al. The influence of C1-esterase inhibitor substitution on coagulation and cardiorespiratory parameters in an endotoxin-induced rabbit model of hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22 (4): 357–66.
29. Fischer MB, Prodeus AP, Nicholson-Weller A et al. Increased susceptibility to endotoxin shock in complement C3- and C4-deficient mice is corrected by C1 inhibitor replacement. *J Immunol* 1997; 159: 976–82.
30. Jansen P, Eisele B, I. de Jong A, Chong et al. Effect of C1 Inhibitor on Inflammatory and Physiologic Response Patterns in Primates Suffering from Lethal Septic Shock. *J Immunol* 1998; 160: 475–84.
31. Liu D, Cai S, Gu X et al. Davis III. C1 inhibitor prevents endotoxin shock via a direct interaction with lipopolysaccharide. *J Immunol* 2003; 171: 2594–601.
32. Liu D, Lu F, Qin G et al. C1 Inhibitor-mediated protection from sepsis. *J Immunol* 2007; 179: 3966–72.
33. Лазарева Н.Б., Потапова Ю.Е., Гладских О.П. и др. Влияние C1-эстеразного ингибитора (Бицизар®) на выраженность системной воспалительной реакции и на уровень смертности в условиях экспериментального сепсиса. *Инфекции в хирург.* 2008; 4: 45–8.
34. Hack CE, Voerman HJ, Eisele B et al. C1-esterase inhibitor substitution in sepsis. *Lancet* 1992; 339 (8789): 378.
35. Hack CE, Ogilvie AC, Eisele B et al. C1 inhibitor substitution therapy in septic shock and in vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Intensive Care Med* 1993; 19: 19–28.
36. Fronhoffs S, Luyken J, Steuer K et al. The effect of C1-esterase inhibitor in definite and suspected streptococcal toxic shock syndrome. Report of seven patients. *Intensive Care Med* 2000; 26 (10): 1566–70.
37. Zeerleder S et al. Administration of C1 inhibitor reduces neutrophil activation in patients with sepsis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10 (4): 529–35.
38. Bauernschmitt et al. Rescue therapy with C1-esterase inhibitor concentrate after emergency coronary surgery for failed PTCA. *Intensive Care Med* 1998; 24: 635–8.
39. Marquez-Velasco R, Bojalil R, Buelna A et al. Anti-tumor necrosis antibody fragments protect in murine polymicrobial sepsis: concentration and early intervention are fundamental to the outcome. *Inflamm Res* 2006; 55: 378–84.
40. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock: NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998; 351: 929–33.
41. Abraham E, Laterre PF, Garbino J et al. Lenercept (p55) tumor necrosis factor receptor fusion protein in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 503–10.
42. Fisher CJ, Dhainaut JF, Opal SM et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial: Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *J Am Med Assoc* 271: 1836–43.
43. Dinarello CA. Anti-cytokine therapies in response to systemic infection. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 244–50.
44. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab)2 fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004; 32: 2173–82.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

# Клинико-лабораторное изучение пefлоксацина при профилактике при операциях на печени

Е.П.Хлебников, В.А.Вишневский, В.А.Кубышкин  
ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Росмедтехнологий, Москва

**А**нтимикробная профилактика в абдоминальной хирургии до настоящего времени остается сложной проблемой.

Несмотря на улучшение диагностической возможности очаговых образований печени и использования современных подходов к анатомической технологии выполнения операций на печени (В.Д.Федоров и соавт., 1995; Б.М.Рахимов и соавт., 1998), частота развития послеоперационных инфекционных осложнений сохраняется высокой (от 30 до

50%) и не имеет тенденции к снижению (С.М.Шихман, 1982; Б.И.Альперович, 1983, 1993, 2002; А.В.Гаврилин и соавт., 1994; Р.Пасе и соавт., 1989; Т.Чой и соавт., 1990; J.Fortner и соавт., 1990; S.Fan и соавт., 1993).

Наиболее частыми инфекционными осложнениями при операциях на печени являются легочные: пневмония, плеврит, абсцессы легкого. Серьезными абдоминальными гнойно-септическими осложнениями являются: поддиафрагмальный абсцесс, абсцесс культи печени, абсцесс верхних

отделов брюшной полости (А.Н.Северцев и соавт., 2001).

При операциях на печени и внепеченочных желчных путях отмечена определенная зависимость частоты и характера послеоперационного гнойного осложнения от вида очагового поражения печени.

Наиболее часто гнойные осложнения (6–80%) отмечаются после операций по поводу альвеококкоза и эхинококкоза печени (С.М.Шихман, 1982; Б.И.Альперович, 1983; Ю.С.Гилевич и соавт., 1983; О.Б.Милонов и соавт., 1985;

Э.И.Гальперин и соавт., 1987; И.А.Сафин и соавт., 2002). При этом гнойным осложнением у 13–47% пациентов являются нагноение остаточной полости и сформировавшиеся после операций длительно не заживающие желчные свищи (В.С.Земсков и соавт., 1985; В.А.Вишневский, 1990; G.Andronlakis, 1986; A.Diagno и соавт., 1987; S.Demirci и соавт., 1989).

При хирургическом лечении гемангиом печени послеоперационные инфекционные осложнения встречается реже: при выполнении 75 операций в 5,4% случаев развились послеоперационные гнойные осложнения: правосторонний поддиафрагмальный абсцесс, нагноение послеоперационной раны, нижнедолевая пневмония (В.А.Янченко и соавт., 1995).

Совершенствование хирургической техники и комплекса способов профилактики осложнений позволяет выполнять различные сочетанные операции на разных органах. Так, при выполнении радикальных операций по поводу рака прямой кишки и одномоментной резекции печени частота послеоперационных инфекционных осложнений отмечена выше (60,7%), чем при выполнении только различных резекций и экстирпации прямой кишки (30,3%). Наряду с этим послеоперационная летальность при сочетанных операциях была ненамного выше – 5,9%, чем при операциях только на прямой кишке – 4,9% (В.Д.Федоров и соавт., 1990).

С появлением в хирургической клинике современных антимикробных препаратов представляется возможным их использование в зависимости от степени потенциальной контаминации микрофлорой операционной раны во время операции. Обоснование целесообразности применения современных антибактериальных препаратов при выполнении операций высокой степени травматичности в настоящее время представляется одной из актуальных проблем в хирургической практике.

Одним из необходимых условий для предупреждения послеоперационных гнойных осложнений в период оперативного вмешательства является периоперационное назначение антимикробного препарата (М.И.Кузин и соавт., 1985; Е.П.Хлебников и соавт., 1990; 1997), а также информация о потенциальных возбудителях послеоперационных гнойных осложнений (Е.П.Хлебников и соавт., 1997).

Препараты, предназначенные для периоперационного применения в хирургической гепатологии, должны обладать спектром антимикробного действия, охватывающим предполагаемые возбудители инфекций желчных путей и обеспечивать концентрации в тканях, достаточные для подавления инфицирующей микрофлоры.

В последние годы широкое применение находят антибактериальные препараты из группы фторхинолонов, обладающие широким антимикробным спектром, хорошо проникающие в различные ткани и с достаточно низкой токсичностью. В антимикробных свойствах фторхинолонов имеется уникальный механизм действия – ингибирование бактериальных ферментов класса топоизомераз. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели (Е.Н.Падейская и соавт., 1998; В.А.Кречиков, 2005). Из фторхинолонов наиболее широкое применение в медицинской практике получили ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин.

## АБАКТАЛ®

п е ф л о к с а ц и н

### Проникая в недоступное

- 100% биодоступность при пероральном применении<sup>1</sup>
- Абактал® создает высокие концентрации в тканях<sup>1</sup>
- Абактал® таблетки и ампулы – возможность ступенчатой терапии для стационаров<sup>1</sup>
- Высокая бактерицидная активность в отношении ведущих аэробных возбудителей интраабдоминальной хирургической инфекции – *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *S. aureus*.<sup>1</sup>
- Концентрация в брюшной полости, перитонеальной жидкости, желчном пузыре, поджелудочной железе выше концентраций в плазме крови<sup>1,2</sup>

#### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Абактал®
2. Bassi C. et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 830–6



группа «Сандоз»

Представительство Лек д.д. (Словения) в РФ:  
119002 Москва, Старокожуховский пер., д. 10/10, стр. 1  
Тел.: (495) 258 74 56. Факс: (495) 258 74 58

В настоящее время накоплен большой опыт по применению фторхинолонов с целью профилактики инфекций в хирургии, в том числе в абдоминальной.

Несмотря на то что фармакокинетика этих препаратов достаточно хорошо изучена, информации по их интраоперационной кинетике практически нет. Однако эти данные необходимы для адекватного их применения, так как состояние функции органов и систем во время операции может существенно изменяться (в результате действия наркоза, обезбоживания, введения других лекарств и различных жидкостей), что может отразиться на циркуляции лекарственных средств (Е.П.Хлебников, 2007).

Из ранних фторхинолонов для абдоминальной хирургии особый интерес представляет пefлоксацин, фармакокинетика которого обладает достаточно большой внепеченочной элиминацией за счет биотрансформации в печени.

Целью настоящего исследования явилось клинико-лабораторное изучение эффективности пefлоксацина в периоперационной профилактике при операциях на печени.

### Материал и методы

Пefлоксацин (Абактал, "ЛЕК") применяли периоперационно у 20 больных, в том числе у 7 мужчин и 13 женщин в возрасте от 25 до 75 лет, страдающих новообразованием печени (табл. 1).

Для диагностики очаговых образований печени проводили ультразвуковые (УЗИ) и компьютерно-томографические (КТ) исследования, которые позволили не только уточнить диагноз, но и установить топическое расположение этих образований. По данным УЗИ и КТ-исследований, очаговые образования печени поражали от одного до пяти сегментов (табл. 2).

В исследования не включали больных, имеющих в анамнезе аллергические реакции на анти-

бактериальные препараты из группы фторхинолонов, а также пациентов, получающих антибиотиков по поводу выявленных до операции инфекций.

С целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений пefлоксацин (400 мг внутривенно капельно) вводили за 60 мин до начала оперативного вмешательства, а затем в течение 5 дней по 400 мг 2 раза в сутки.

Клиническую эффективность пefлоксацина оценивали по следующим критериям: удовлетворительная – клинические и лабораторные показатели указывали на отсутствие послеоперационных гнойных осложнений; неудовлетворительная – клинические и лабораторные признаки указывали на наличие гнойных осложнений.

Проявления раневой инфекции и нагноение содержимого остаточной полости после секторальной резекции или гемигепатэктомии оценивали по следующим клиническим критериям: гипертермия (температура тела выше 37,5°C), покраснение, отечность, болезненность раны, изменение показателей клинического анализа крови (лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, "сдвиг влево формулы крови"), положительный бактериологический посев отделяемого из дренажа.

Концентрации пefлоксацина в крови и тканях печени, полученные во время выполнения операций, изучали микробиологическим методом. Полученные концентрации пefлоксацина в сыворотке крови больных сопоставляли с минимальной подавляющей концентрацией – МПК<sub>90</sub> – для некоторых госпитальных микроорганизмов, способствующих развитию послеоперационных инфекционных осложнений.

### Результаты и обсуждение

Операции на печени, выполненные у больных с очаговыми образованиями, перечислены в табл. 3.

Следует отметить, что у 15 (75%) больных операции на печени были выполнены в сочетании с холецистэктомией.

Операции на печени были выполнены больным вне обострения воспалительного процесса желчных путей (у пациентов наблюдали нормальную температуру тела и нормальные показатели крови).

**Таблица 1. Характер заболеваний печени у исследуемых больных**

Диагноз	Число больных
Гемангиома печени	6
Аденокарцинома печени	4
Гепатоцеллюлярный рак печени	6
Фиброnodулярная гиперплазия печени	1
Эхинококковая киста печени	3
Всего...	20

**Таблица 2. Распространенность очаговых поражений печени у исследуемых больных**

Диагноз	Количество сегментов	Число больных, %
Гемангиома печени	S <sub>I</sub>	0
	S <sub>II</sub>	15
	S <sub>III</sub>	5
	S <sub>IV</sub>	10
Аденокарцинома печени	S <sub>I</sub>	0
	S <sub>II</sub>	5
	S <sub>III</sub>	5
	S <sub>IV</sub>	0
Гепатоцеллюлярный рак	S <sub>I</sub>	10
	S <sub>II</sub>	0
	S <sub>III</sub>	15
	S <sub>IV</sub>	10
Фиброnodулярная гиперплазия печени	S <sub>I</sub>	5
	S <sub>II</sub>	0
	S <sub>III</sub>	0
	S <sub>IV</sub>	0
Эхинококковая киста печени	S <sub>I</sub>	0
	S <sub>II</sub>	5
	S <sub>III</sub>	5
	S <sub>IV</sub>	5
Примечание	Новообразования печени	
	S <sub>I</sub> – 1 сегмента	
	S <sub>II</sub> – 2 сегментов	
	S <sub>III</sub> – 3 сегментов	
	S <sub>IV</sub> – 4 сегментов	



Сопутствующие заболевания у оперированных больных представлены в табл. 4.

Протяженность оперативного разреза кожи у больных колебалась от 20 до 60 см. Для наилучшего доступа к правой и левой долям печени был использован W-образный разрез, типа Мерседес.

Продолжительность оперативного вмешательства колебалась от 60 мин до 7 ч 35 мин и составляла в среднем 4 ч 20 мин.

Кровопотеря во время операций колебалась от 300 до 5000 мл, в среднем составляла 1687,5 мл. Только в 1 случае у больного с метастатическим поражением правой доли печени, состоянием после брюшно-анальной резекции толстой кишки по поводу умеренно дифференцированной аденокарциномы была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, холецистэктомия, кровопотеря составила 5000 мл.

Всем больным по завершении операций дренировали брюшную полость с помощью 2 силиконовых дренажей.

Постельный режим после операции рекомендовался больным в течение 1–2 сут. Температура тела не превышала нормальных величин. В клиническом и биохимическом анализах крови, анализах мочи отклонений от нормальных показателей не отмечено. К 7–9-му дню после операции количество отделяемого по дренажам уменьшилось и составило менее 100 мл серозной прозрачной жидкости, что позволило их удалять.

В результате назначения пefлоксацина послеоперационные раны у 19 больных зажили без признаков воспаления, первичным натяжением. Снятие швов с послеоперационной раны проводили на 7–9-е сутки. Все больные были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Только у 1 пациента выявлено небольшое скопление крови (до 10 мл) в области послеоперационной раны. У этого больного с аденокарциномой правой половины ободочной кишки с метастазами во II, III, IV сегменты печени была выполнена сочетанная операция (левосторонняя гемигепатэктомия и правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза). Операция продолжалась в течение 5 ч

16 мин. Кровопотеря составила 800 мл. Выполненные бактериологические исследования отделяемого из послеоперационной раны не выявили роста микрофлоры.

При изучении фармакокинетики пefлоксацина после однократного введения было установлено, что концентрации препарата в сыворотке крови через 15 мин после введения составляли в среднем 26,2 мг/л. Через 4 ч кон-

центрация составила 1,8 мг/л, через 6 ч – 1,8 мг/л, через 12 ч – 2,6 мг/л (см. рисунок).

Концентрация препарата в тканях печени через 1 ч после введения равнялась 1,62 мг/кг, через 2 ч – 7,02 мг/кг, через 3 ч – 0,9 мг/кг.

Сопоставление концентраций пefлоксацина в сыворотке крови с МПК<sub>90</sub> для потенциальных возбудителей инфекций показало, что они были достаточными для подавления 90% штаммов всех ис-

Таблица 3. Оперативные вмешательства, выполненные на печени

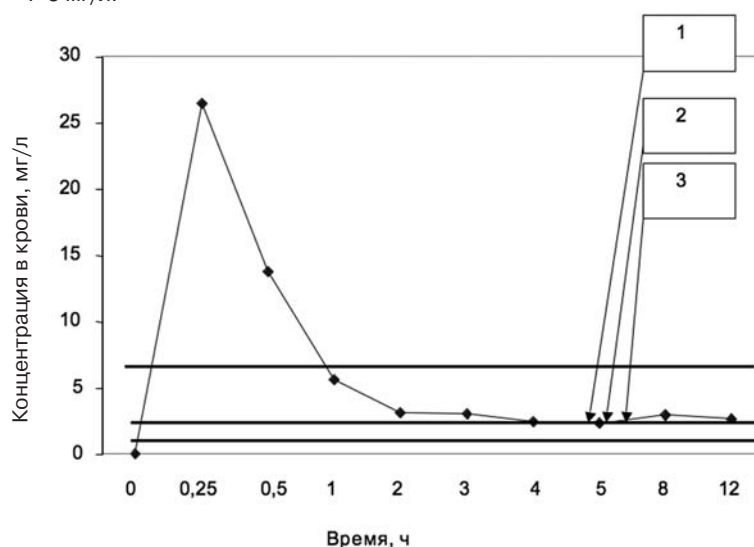
Операция	Количество
Правосторонняя гемигепатэктомия	4
Левосторонняя гемигепатэктомия	2
Атипичная резекция	7
Околоопухолевая резекция	4
Эхинококкэктомия	3
Всего...	20

Таблица 4. Сопутствующие заболевания у больных с очаговыми образованиями печени

Диагноз	Число больных
Гипертоническая болезнь	7
Ишемическая болезнь сердца	4
Состояние после аортокоронарного шунтирования	1
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3
Хронический калькулезный холецистит	5
Состояние после комбинированной субтотальной колэктомии	1
Состояние после мастэктомии	3
Гепатит С	1
Гепатит В и D	1
Нейрофиброматоз	1
Киста почки	1

Концентрация пefлоксацина в сыворотке крови больных в сопоставлении с МПК<sub>90</sub> препарата для некоторых микроорганизмов:

1 – *Enterobacteriaceae*: *E. coli* – 0,12–2 мг/л; *Klebsiella spp.* – 0,12–2 мг/л; *Enterobacter spp.* – 0,25–2 мг/л; *Proteus spp.* – 0,25–2 мг/л;  
 2 – грамотрицательные бактерии: *Acinetobacter spp.* – 0,03–2 мг/л; *Pseudomonas spp.* – 0,06–64 мг/л;  
 3 – грамположительные бактерии: *S. aureus* – 0,5–2 мг/л; *Enterococcus spp.* – 4–8 мг/л.



следованных микробов (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*); на протяжении 6–12 ч концентрации препарата были выше МПК<sub>90</sub> для всех микробов, кроме *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa spp.*

Полученные F.Gascon и соавт. (2002 г.) интраоперационные данные сывороточных концентраций пefлоксацина при сопоставлении с МПК<sub>90</sub> для выявляемых в стационаре возбудителей нозокомиальной инфекции показали, что чувствительность *E. coli* к пefлоксацину отмечена на уровне 0,125 мкг/мл, для *S. epidermidis* – 0,5 мкг/мл, *E. faecium* – 8 мкг/мл.

В результате проведенных исследований (Е.Н.Падейская и соавт., 1998; I.Phillips и соавт., 1988; I.Gonsales и соавт., 1989; G.Eliopoulos и соавт., 1993) получено, что пefлоксацин обладает высокой антибактериальной активностью как к грамотрицательным аэробным бактериям (за исключением псевдомонад), так и в отношении стафилококков. Чувствительность *E. coli* к пefлоксацину отмечена на уровне МПК<sub>90</sub> 0,12–2 мкг/мл, *Klebsiella spp.* – 0,12–2 мкг/мл, *Proteus spp.* – 0,25–2 мкг/мл, *S. aureus* – 0,5–2 мкг/мл, *Staphylococcus* (коагулазонегативные) – 0,5–4 мкг/мл, *Enterococcus spp.* – 4–8 мкг/мл.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что при применении пefлоксацина в крови и тканях печени больных создаются концентрации препарата, достаточные для подавления роста потенциальных возбудителей послеоперационной инфекции.

Пefлоксацин хорошо переносится больными. Аллергических реакций при назначении пefлоксацина не отмечено.

## Выводы

1. Применение пefлоксацина с профилактической целью в качестве препарата выбора у хирургических больных с очаговыми образованиями печени является необходимым мероприятием, способствующим снижению развития послеоперационных гнойных осложнений.

2. Внутривенное введение 400 мг пefлоксацина перед хирурги-

ческим вмешательством у больных с очаговыми образованиями печени создает в крови и тканях печени достаточные бактерицидные концентрации на весь интраоперационный и ближайший послеоперационный период.

3. Пefлоксацин является активным антибактериальным препаратом в отношении как грамположительной микрофлоры, так и большинства грамотрицательных возбудителей.

4. Пefлоксацин имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится больными.

## Литература

1. Федоров ВД, Журавлев ВА, Вишневский ВА. Решенные и нерешенные вопросы хирургии печени. Новые технологии в хирургической гепатологии. Материалы 3-й конференции хирургов-гепатологов. СПб, 1995; 5–13.
2. Рахимов БМ, Лескин АС, Федоров АП. Хирургическое лечение очаговых поражений печени. Анн. хирургич. гепатол. 1998; 3 (1): 19–22.
3. Шихман СМ. Анализ летальности после операций по поводу альвеококкоза печени. Вестн. хирур. 1982; 7: 32–7.
4. Альперович БИ. Хирургия печени. Тамск, 1983; 350 с.
5. Альперович БИ. Резекция печени при опухолях. Вopr. онкол. 1986; 32 (1): 98–102.
6. Альперович БИ, Цхай ВФ, Резников АТ. Осложнения после резекций печени. Хирургия. 1986; 7: 106–9.
7. Альперович БИ, Казанцев НИ, Кошель АП. Лечение абсцессов верхнего этажа брюшной полости после операций на печени. Хирургия. 1993; 11: 59–65.
8. Альперович БИ. Хирургия очаговых поражений печени. Бюл. сибир. мед. 2002; 1: 20–5.
9. Гилевич ЮС и др. Осложненный эхинококкоз печени. Хирургия. 1983; 1: 54–60.
10. Гаврилин АВ, Вилевин МЮ, Сивков ВВ и др. Ультразвуковое исследование в диагностике гнойно-воспалительных осложнений после операций на печени. Материалы 2-й конференции хирургов-гепатологов. Киров, 1994; 43–4.
11. Pace R, Blenkharn JJ, Edwards WJ et al. Intra-Abdominal Sepsis after Hepatic Resection. Ann Surg 1989; 3 (209): 302–6.
12. Choi TK, Lai Edward CS, Fan ST et al. Results of surgical resection for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterol 1990; 37: 172–5.
13. Fortner JG, Lincer RM. Hepatic resection in the elderly. Ann Surg 1990; 211 (2): 141–5.
14. Fan ST, Lai ECS, Wong J. Hepatic resection for hepatolithiasis. Arch Surg 1993; 128: 1070–4.
15. Северцев АН, Миронов НП, Иванова ЕН и др. Послеоперационные осложнения и эффективность использования антибиотика макситима при операциях на печени у больных с высоким риском инфекционных осложнений. Кремлев. мед. клин. вестн. 2001; 1: 48–52.
16. Северцев АН, Щуплова ЕН, Бакай ИВ и др. Циторедуктивная хирургия печени: объем оперативного вмешательства

и резекции печени при распространенных злокачественных очаговых поражениях печени. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. Материалы III Российско-Германского симпозиума. М., 2001; 143–6.

17. Северцев АН, Щуплова ЕН, Бакай ИВ и др. Циторедуктивная хирургия печени с использованием СРТ-11 "КАМТО" (оптимальные методы химиотерапии при метастатическом колоректальном раке печени). Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. Материалы III Российско-Германского симпозиума. М., 2001; 147–9.

18. Милонов ОБ, Османов АО. Рецидивный и резидуальный эхинококкоз органов брюшной полости. Хирургия. 1985; 1: 37–41.

19. Гальперин ЭИ, Карагулян СР, Мочалов АИ. Опыт анатомических атипичных резекций печени. Хирургия. 1987; 7: 56–63.

20. Сафин ИА, Мушаратов АХ, Соколов ВП и др. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени. Актуальные проблемы гепатологии. Сборник материалов Межрегиональной конференции, посвященной 70-летию ИА. Сафина. Уфа, 2002; 97–100.

21. Земсков ВС, Радиковский АП, Панченко СН. Хирургия печени. Киев: Наукова Думка, 1985; 151.

22. Вишневский ВА. Совершенствование методов хирургического лечения очаговых поражений печени. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1990.

23. Andronlakis GA. Surgical management of complicated hydatid cysts of the liver. Eur Surg Res 1986; 18 (3–4): 145–50.

24. Diagro AV, Dier MM, Ubiato MF. Traitement chirurgical de l'hydatidose hepatique. Lion Chir 1987; 83 (4): 264–6.

25. Demirci S, Eraslan S, Anadol E et al. Comparison of the results of different surgical techniques in the management of bidatid cysts of the liver. World J Surg 1989; 13: 88–91.

26. Янченко ВА, Бахтин ВА, Русинов ВМ. Опыт хирургического лечения гемангиом печени. Новые технологии в хирургической гепатологии. Материалы 3-й конференции хирургов-гепатологов. СПб, 1995; 156–7.

27. Федоров ВД, Одарюк ТС, Шелыгин ЮА. Одномоментные радикальные операции у больных раком прямой кишки с метастазами в печень. Хирургия. 1990; 4: 50–3.

28. Кузин МИ, Вандяев ГК, Вишневский ВА и др. Профилактическое применение антибактериальных препаратов в хирургии. Метод. указания. М., 1985; 19.

29. Хлебников ЕП, Блатун ЛА, Макаренко РВ и др. Антибиотикопрофилактика в плановой хирургии. Антибиотики и химиотерапия. 1990; 5: 42–3.

30. Хлебников ЕП, Елагина ЛВ, Кубышкин ВА и др. Профилактическое применение антибиотиков в плановой абдоминальной хирургии. Материалы XXV научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии. Рос. гастроэнтерол. журн. 1997; 4: 132–3.

31. Хлебников ЕП. Антибиотикопрофилактика послеоперационных инфекционных осложнений в плановой абдоминальной хирургии. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.



32. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логатка, 1998.

33. Кречиков В.А. Место пefлоксацина в клинической практике хирурга и уро-

лога. Хирургия. Прил. Cons Med 2005; 2 (7): 1–6.

34. Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Activity in vitro of the quinolones. In: Quinolone Antimicrobial Agents, 2nd ed, eds: Hooper DC, Wolfson JS, Washington, 1993; 161–93.

35. Gonzales IP, Henwood JM. Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1989; 37: 628–68.

36. Philips I, King A, Shannon K. In vitro properties of the quinolones. In: Quinolones, ed. Andriole VT, Acad. Press, 1988; 83–117.

## Роль нарушений липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом различной этиологии

О.Г.Малкова, И.Н.Лейдерман, С.П.Нитенко, А.Л.Левит

ГУЗ Свердловская областная клиническая больница №1, Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

### Введение

На современном этапе развития реаниматологии и интенсивной терапии общепризнанной является главенствующая роль реакций системного воспалительного ответа в формировании критического состояния любой этиологии. Шоковый синдром, моно- и полиорганная дисфункция – наиболее яркие клинические проявления критического состояния – классической постагрессивной реакции. Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют системную воспалительную реакцию (СВР), или синдром системного воспалительного ответа – ССВО [1–3].

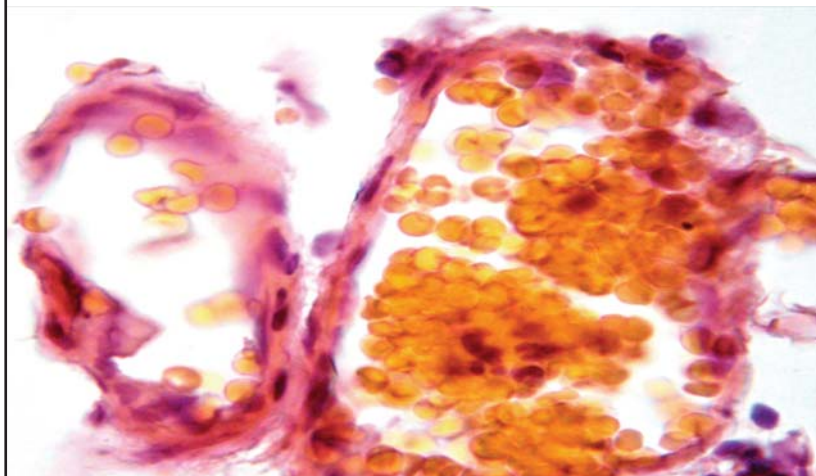
Наименее изученной частью комплекса универсальных патофизиологических сдвигов, характеризующих критическое состояние, остается метаболическая составляющая, хотя наиболее часто в литературе упоминается о таких особенностях обмена веществ при СВР, как: гиперметаболизм, неадекватное потребление энергосубстратов и пластического материала, белковый катаболизм, резистентность к экзогенному введению обычных (натуральных) питательных веществ – макро- и микронутриентов [4–8].

Жирные кислоты играют две важные физиологические роли в организме: служат строительными блоками фосфолипидов и гликолипидов – важных компонентов биологических мембран, и

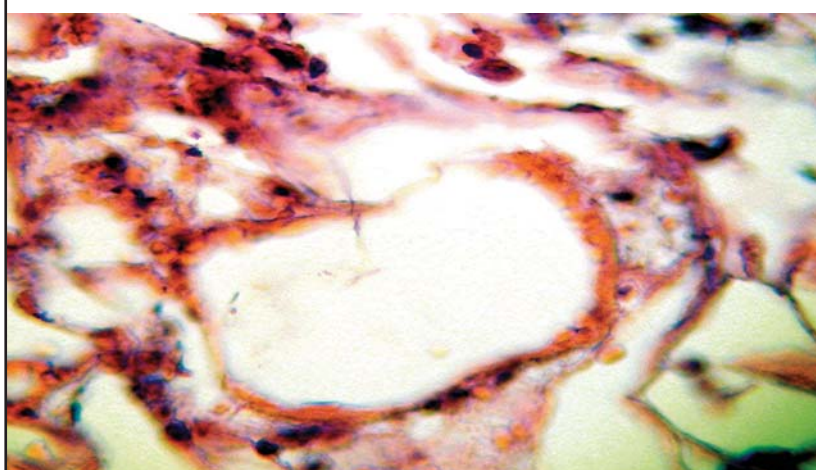
являются молекулами, выполняющими роль топлива [9]. Известно, что при развитии СВР для обмена липидов характерно усиление

липолиза и торможение липогенеза. Увеличивается оборот жирных кислот с длинной и средней цепью. Изменяется плазменный

**Рис. 1. Просвет капилляров: отек, набухание, лейко- и эритродиapedез. Окраска гематоксилином и эозином, 20×40.**



**Рис. 2. Просвет капилляров: истончение базальной мембраны, лейко- и эритродиapedез. Окраска гематоксилином и эозином, 20×40.**



профиль жирных кислот: концентрация фолиевой кислоты увеличивается, а линоленовой и арахидоновой снижается. Клиренс триглицеридов (ТГ) с длинной цепью уменьшается за счет подавления активности липопротеинлипазы жировой ткани и скелетной мускулатуры. Жировая ткань распадается на жирные кислоты, попадающие в системный кровоток, а затем и в печень. Неадекватная перфузия тканей может тормозить процесс липолиза. Выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и ТГ за счет подавления активности липопротеинлипазы. Особенности обмена ТГ и жирных кислот исследовались в работах Б.Р.Гельфанда (1986–1992 гг.) у пациентов с инфекционно-токсическим шоком и свидетельствовали о снижении концентрации ТГ и жирных кислот в гипердинамическую фазу шока и о повышении ТГ и жирных кислот в гиподинамическую фазу инфекционно-токсического шока [10]. С клинической точки зрения сепсис приводит к росту концентраций свободных жирных кислот в ранние сроки каталитической реакции. Однако данное наблюдение не всегда проявляется при различной этиологии катаболизма. Высокие концентрации свободных жирных кислот являются результатом выброса этих субстанций из депо в жировой ткани, что подтверждает факт преобладания скорости липолиза над процессами реэстерификации. Так называемый сепсисиндуцированный липолиз возникает в результате прямого воздействия катехоламинов, повышающих активность гормоночувствительной липазы. Это может быть объяснено подавлением за счет интенсивной  $\alpha_2$ -вазоконстрикции выброса жирных кислот из депо липидов. Повышенные плазмен-

ные уровни инсулина также существенно снижают выраженность липолиза, что уменьшает концентрации циркулирующих свободных жирных кислот. А захват жирных кислот из кровотока не контролируется гормональными факторами. Скорость захвата свободных жирных кислот периферическими тканями прямо пропорционально зависит от плазменной концентрации этих субстанций. Повышенная мобилизация липидных молекул используется организмом на фоне катаболической реакции для обеспечения метаболических потребностей как сердечной, так и скелетной мускулатуры, а также для сокращения расходования тканями моносахаридов (глюкозы) [6, 11].

В дополнение к упомянутому процессу нужно отметить, что альбуминсвязанные неэстерифицированные свободные жирные кислоты, ТГ представляют собой второй очень важный источник липидов – самых энергетически плотных субстанций. Большинство клинических и экспериментальных исследований показывает, что в септических условиях гипертриглицеридемия возникает в результате повышенной внутрипеченочной продукции липопротеинов очень низкой плотности и/или снижения клиренса этого типа липидных субстанций из системного кровотока. Данный дефект удаления липопротеинов из циркуляции связывают со снижением активности фермента липопротеинлипазы жировой ткани. Напротив, активность липопротеинлипазы в сердечной мышце и скелетной мускулатуре существенно повышается при большинстве стрессовых ситуаций. Данные факты подтверждают значимость респираторного коэффициента у больных с сепсисом вне нутритивной терапии, равные 0,8, что говорит о преобладании

окисления жиров в общей структуре окислительно-восстановительных процессов. Энергия, получаемая в результате окисления липидов, расходуется преимущественно на внутрипеченочный синтез глюкозы из 3 атомных предшественников, таких как лактат (получаемый в результате распада мышечного гликогена и гликолиза) и аланин (продукт мышечного протеолиза) [6, 12].

Часть публикаций свидетельствует о роли жирных кислот в регуляции СБР. В частности, в поддержании баланса между про- и противовоспалительными реакциями организма при развитии СБР (F.Grimminger и соавт., 2002). Другие свидетельствуют об их роли в повреждении эндотелия (A.Heller и соавт., 2000). Последнее представляет большой интерес, учитывая тот факт, что первичный липолиз происходит именно на поверхности эндотелия.

*Цель работы:* выявить изменения в показателях липидного обмена и определить взаимосвязь показателей липидного обмена и тяжести СБР, а также оценить морфологические изменения в состоянии сосудистой стенки (эндотелия) капилляра у пациентов с тяжелым сепсисом.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе реанимационно-анестезиологического отделения Свердловской областной клинической больницы № 1. Проведено проспективное обследование 56 больных с тяжелым сепсисом различной этиологии после разрешения Этического комитета больницы.

Критериями включения в исследование явились:

- наличие очага инфекции;
- признаки синдрома СБР;
- наличие и степень выраженности полиорганной недостаточности.

Диагностика патологических синдромов осуществлялась в соответствии с клинико-лабораторными критериями сепсиса, предложенными согласительной конференцией АССР/SCCM (1992 г.) и утвержденными согласительной конференцией РАСХИ (2004 г.).

В исследуемой группе оценивались такие показатели, как средний возраст пациентов, исходная тяжесть состояния больных с помощью шкал APACHE II и SOFA,

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=56)**

Показатель	Оценка
Средний возраст, лет	37,9±2,05
APACHE II, баллы	17,5±0,83
SOFA, баллы	6,6±0,58
MURREY, баллы	1,8±0,16
Средний койкодень в ОРИТ, сут	11,6±0,98
Средний койкодень ИВЛ, сут	9,7±0,95
Средний койкодень в стационаре, сут	27,9±2,67
Летальность, %	33,9
28-суточная летальность, %	26,8

степень легочного повреждения (ОЛП) по шкале MURREY, средний койкодень в стационаре и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также средняя продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), реанимационная летальность и 28-суточная летальность. Данные представлены в табл. 1.

Этиология сепсиса представлена в табл. 2.

Из показателей липидного обмена оценивались сывороточные уровни холестерина (ХС) и ТГ, за-

нимающие ключевую роль в липидном обмене и, что немаловажно, доступные для рутинного исследования. Оба этих показателя

имеют значение для “текучести мембран”. Известно, что малая длина цепи и наличие ненасыщенных связей повышают теку-

**Таблица 2. Этиология сепсиса**

Причина сепсиса	Число пациентов, %	Летальность, %
Абдоминальный сепсис	35,7	40
Акушерский сепсис	35,7	25
Пневмония	8,9	20
Инфекции мягких тканей	7,1	25
Инфекционный бактериальный эндокардит	5,4	66,7
Уросепсис	3,6	0
Гнойный менингоэнцефалит	3,6	100

**Таблица 3. Сравнительная характеристика тяжести состояния больных в зависимости от исходного уровня ХС и ТГ**

Показатель	Уровень ТГ/ХС	Сутки					p (между группами)
		1-е	3-и	5-е	7-е	10-е	
APACHE II, баллы	ТГ (норма), n=36	16,8±1,1	14,4±0,8	13,0±1,2	13,7±1,4	12,5±1,5	<0,05 (5-е сутки)
	<i>p</i>			<0,05		<0,05	
	ТГ (повышен), n=20	19,2±1,4	16,5±1,4	17,3±1,9	14,3±2,1	10,5±1,9	
	<i>p</i>			<0,05	<0,001	<0,001	
	ХС (норма), n=45	15,7±2,3	10,7±2,2	12,6±3,7	11,8±3,9	8,7±3,3	<0,05 (3-и сутки)
	<i>p</i>						
	ХС (снижен), n=11	17,9±0,9	15,1±0,9	15,1±1,1	14,5±1,2	12,9±1,3	
	<i>p</i>		=0,05		=0,05	<0,05	
SOFA, баллы	ТГ (норма), n=36	5,5±0,8	4,6±0,6	4,9±0,7	5,2±0,8	3,6±0,9	<0,05 (1, 3, 5-е сутки)
	<i>p</i>						
MURREY, баллы	ТГ (повышен), n=20	8,2±0,8	7,7±0,8	7,9±1,2	6,4±1,3	4,3±1,2	<0,05 (1, 3, 5-е сутки)
	<i>p</i>					<0,001	
	ТГ (норма), n=36	1,3±0,2	1,4±0,2	1,1±0,1	1,3±0,2	1,1±0,2	
	<i>p</i>						
	ТГ (повышен), n=20	2,2±0,2	1,98±0,2	1,7±0,2	1,2±0,2	0,9±0,3	<0,001
	<i>p</i>			=0,05	<0,001	<0,001	

Примечание. *p* – достоверность по отношению к 1-м суткам.

**Таблица 4. Сравнительная характеристика маркеров тяжести септического процесса в зависимости от исходного уровня ХС и ТГ**

Показатель	Уровень ТГ	Сутки					p (между группами)
		1-е	3-и	5-е	7-е	10-е	
СРБ, нг/мл	ТГ (норма), n=36	213,8±24,3	199,1±31,4	157,6±22,7	105,1±13,1	104,6±17,3	<0,05 (5-е сутки)
	<i>p</i>			<0,05	<0,001	<0,001	
	ТГ (повышен), n=20	168,5±86,7	158,4±43,1	90,8±12,6	68,9±14,1	136,1±55,4	
	<i>p</i>			<0,05	<0,001	<0,001	
	ХС (норма), n=45	69,6±25,9	72,9±58,3	73±26,7	76,5±29,9	118,1±14	<0,001 (1, 3, 5-е сутки)
	<i>p</i>						
	ХС (снижен), n=11	216,2±24,1	202,2±27,1	145±17,7	100,8±11,4	110,3±18,4	
	<i>p</i>			<0,05	<0,001	<0,001	
Лактат, ммоль/л	ТГ (норма), n=36	5,1±0,8	3,3±0,4	3,1±0,6	2,7±0,6	3,8±0,9	<0,05 (1-е сутки)
	<i>p</i>		<0,05	<0,05	<0,05		
	ТГ (повышен), n=20	2,4±0,1	2,9±0,5	4,1±1,2	2,9±0,4	4,3±1,2	<0,001 (5-е сутки)
	<i>p</i>						
Оксид азота, нмоль/л	ТГ (норма), n=36	8,2±0,5	7,2±0,8	6,7±0,7	6,7±0,7	7,2±0,6	<0,001 (5-е сутки)
	<i>p</i>						
	ТГ (повышен), n=20	9,5±0,9	8,8±1,5	9,1±0,3	6,2±0,9	6,4±0,2	=0,05 (1, 3-и сутки)
	<i>p</i>						
Гликемия, ммоль/л	ТГ (норма), n=36	7,3±0,4	7±0,4	7,6±0,5	8,2±0,7	6,8±0,5	=0,05 (1, 3-и сутки)
	<i>p</i>						
	ТГ (повышен), n=20	8,8±0,7	8,3±0,6	8±0,6	8,5±1,2	8,1±1,4	<0,001
	<i>p</i>						

Примечание. *p* – достоверность по отношению к 1-м суткам.



часть жирных кислот и их производных, а холестерол снижает текучесть мембран [13].

Из маркеров системного воспаления и дополнительных критериев тяжести сепсиса исследовались уровни IL-6 и IL-8, С-реактивного белка (СРБ), оксида азота (NO), лактата и утренней гликемии. Забор сыворотки проводили на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки от момента поступления в ОРИТ. Количественную оценку концентрации в плазме крови данных показателей проводили иммунохемилюминесцентным способом (закрытая автоматическая система "Immulite" фирмы DPC).

Сравнительный анализ параметрических количественных признаков после теста на равенство дисперсий проводили с помощью критерия Стьюдента. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков – с помощью критерия Манна–Уитни. Качественные призна-

ки сравнивались критерием  $\chi^2$ , при необходимости использовали точный критерий Фишера.

С целью подтверждения повреждения эндотелия при СВР проведено морфологическое исследование образцов стенки капилляра у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

### Результаты и обсуждение

Поскольку эндотелий рассматривается в современной концепции СВР как ключевое звено патогенеза, а также является важнейшей структурой, отвечающей за метаболизм липидов, нами было проведено этапное морфологическое исследование стенки капилляра у пациентов с тяжелым сепсисом.

Морфологические этапы изменения состояния сосудистой стенки у пациентов с тяжелым сепсисом последовательно представлены на рис. 1–4. У пациентов с тяжелым сепсисом последова-

тельно развиваются отек и набухание стенки капилляра с начальным лейко- и эритродиapedезом. Следующим этапом происходит истончение базальной мембраны с дальнейшим проникновением клеток крови в межтканевое внесосудистое пространство. Далее нарастает клеточная инфильтрация интерстициального пространства с повреждением стенки капилляра по типу аутоиммунного лимфоцитарного васкулита.

При исследовании исходных уровней ХС и ТГ у этих же пациентов были выявлены две закономерности (n=56):

1. Уровень ХС был либо низким ( $2,1 \pm 0,2$  ммоль/л), либо в пределах нормальных показателей ( $4,4 \pm 0,1$  ммоль/л).

2. Уровень ТГ – высоким ( $2,9 \pm 0,2$  ммоль/л) или в пределах нормальных значений ( $1,3 \pm 0,1$  ммоль/л).

Высокого уровня ХС или низкого уровня ТГ не выявлено ни у одного пациента.

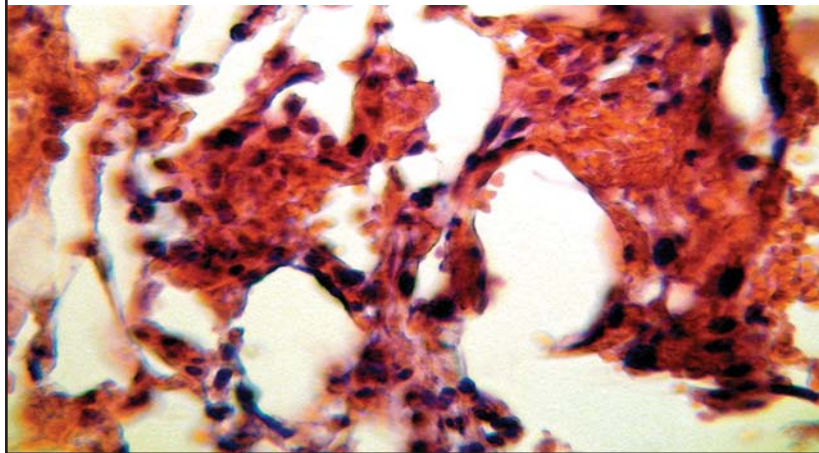
Далее сравнение показателей тяжести состояния, степени ОЛП, СРБ, лактата, NO, гликемии проводилось в зависимости от исходных уровней ХС или ТГ.

При сравнительной оценке исходной тяжести состояния по APACHE II в группе с низким уровнем ХС пациенты были более тяжелые, чем в группе с нормальным (табл. 3). Достоверная разница между группами отмечена на 3-и сутки ( $p < 0,05$ ).

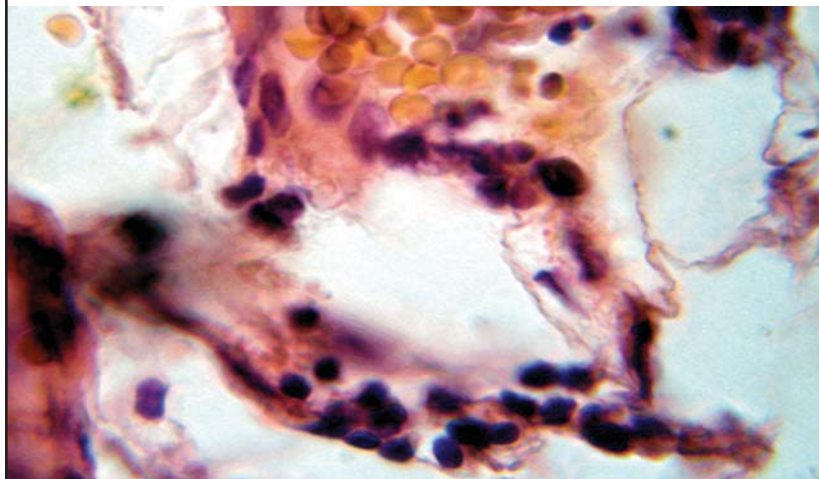
В группе с исходно высоким уровнем ТГ тяжесть больных с оценкой по APACHE II была выше, чем с нормальным уровнем ТГ. Достоверное снижение баллов отмечено в этой группе к 7-м ( $p < 0,05$ ) и 10-м ( $p < 0,001$ ) суткам по сравнению с группой с нормальными значениями ТГ, в которой положительная достоверная динамика отмечена уже к 5-м суткам ( $p < 0,05$ ).

При оценке тяжести больных по шкале SOFA в группе с высоким уровнем ТГ отмечены достоверно более высокие значения в 1, 3 и 5-е сутки по сравнению с группой, в которой исходно был нормальный уровень ТГ ( $p < 0,05$ ). Динамика баллов по SOFA в группе с высоким уровнем ТГ отмечена к 10-м суткам по сравнению с 1-ми ( $p < 0,001$ ), а в группе с нормальным уровнем ТГ достоверных изменений не выявлено. Достоверных отличий в оценке тяжести

**Рис. 3. Просвет капилляров: клеточная инфильтрация интерстиция. Окраска гематоксилином и эозином, 20×40.**



**Рис. 4. Просвет капилляров: аутоиммунный лимфоцитарный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином, 20×40.**



пациентов по шкале SOFA в зависимости от уровня ХС также не выявлено.

Тяжесть легочного повреждения (ОЛП) по шкале MURREY достоверно выше у пациентов в группе с высокими ТГ в 1, 3 и 5-е сутки по сравнению с группой с нормальным уровнем ТГ ( $p<0,05$ ). Достоверная динамика показателей по ОЛП отмечена к 5-м ( $p<0,05$ ), 7 ( $p<0,001$ ) и 10-м ( $p<0,001$ ) суткам в группе с высокими ТГ. В группе с нормальными показателями ТГ достоверных изменений по уровню ОЛП не выявлено. При анализе данного показателя в группах в зависимости от уровня ХС достоверных изменений также не выявлено.

Итак, тяжесть состояния больных по шкалам APACHE II, SOFA и MURREY исходно выше у пациентов в группе с повышенной концентрацией ТГ и динамика этих показателей происходит достоверно медленнее, чем в группе с нормальной концентрацией ТГ. Одновременно мы не выявили достоверных различий между пациентами с различной концентрацией ТГ в показателях реанимационного койкодня, длительности ИВЛ и средней продолжительности пребывания в стационаре.

Изменения уровней СРБ, лактата, NO и гликемии в зависимости от уровня ТГ и ХС представлены в табл. 4.

Уровень СРБ достоверно был выше в 1, 3, 5-е сутки ( $p<0,001$ ) в группе с низким уровнем ХС и достоверно снижался к 5-м ( $p<0,05$ ), 7-м ( $p<0,001$ ) и 10-м ( $p<0,001$ ) суткам. В группе с нормальным ХС достоверных изменений уровня СРБ не выявлено.

При исследовании изменений концентрации СРБ в группах с различным уровнем ТГ отмечена достоверная разница между группами на 5-е сутки. В группе с повышенными ТГ уровень СРБ достоверно снижался к 5-м ( $p<0,05$ ) и 7-м ( $p<0,001$ ) суткам. В группе с нормальными ТГ уровень СРБ достоверно снижался к 7–10-м суткам ( $p<0,001$ ). В целом концентрация СРБ ниже в группе с высокими уровнями ТГ, чем в группе с нормальным уровнем ТГ.

Особое значение для нас имело исследование таких маркеров повреждения эндотелия и тканевой гипоксии, как лактат и NO, и вы-

явление их взаимосвязи с показателями липидного обмена.

Среди всех больных ( $n=56$ ) отмечено достоверное снижение NO от 1-м к 7-м суткам (рис. 5).

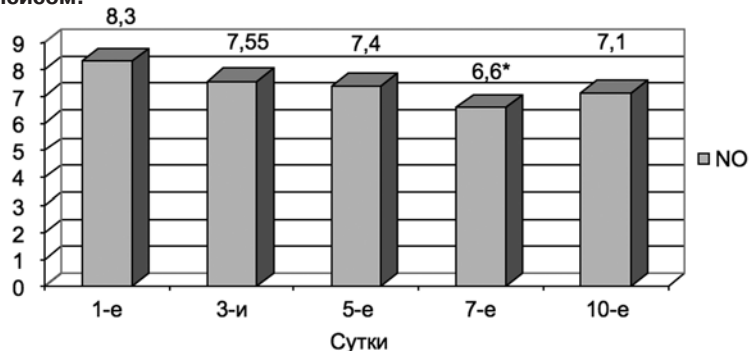
При сравнении групп с нормальным и повышенным уровнем ТГ отмечен достоверно более высокий уровень NO на 5-е сутки в группе с высокими ТГ (см. табл. 4). В группе с повышенными ТГ снижение уровня NO достоверно отмечено с 1-х к 7-м ( $p<0,05$ ) и 10-м ( $p<0,05$ ) суткам, а в группе с нормальными ТГ – с 1-х к 5-м суткам. Снижение концентрации NO в

группе с высокими ТГ происходит достоверно медленнее, чем в группе с нормальными ТГ.

Уровень лактата среди всех пациентов ( $n=56$ ) достоверно снижается с 1-х к 3-м и 7-м суткам (рис. 6).

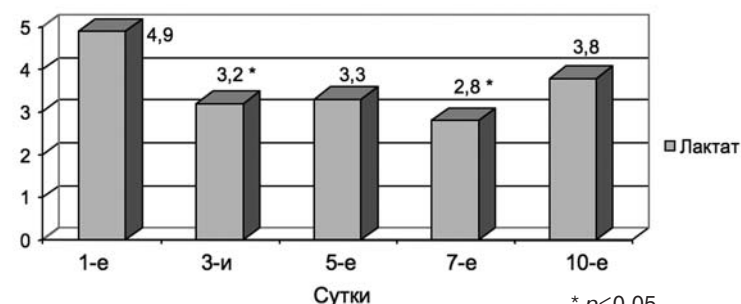
В группе с повышенными ТГ достоверных изменений лактата нет, но есть четкая тенденция к повышению лактата от 1-х к 5-м суткам: от  $2,3\pm 0,14$  до  $4,1\pm 1,2$ . В группе с нормальным уровнем ТГ концентрация лактата достоверно снижается от 1-х к 3, 5 и 7-м суткам ( $p<0,05$ ). При сравнении

**Рис. 5. Изменение уровня NO в сыворотке крови у больных с тяжелым сепсисом.**



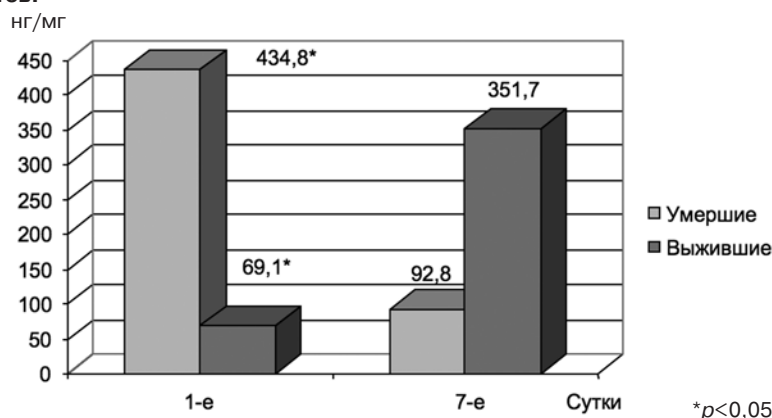
\*  $p<0,05$  (разница между 1-ми и 7-ми сутками)

**Рис. 6. Изменение уровня лактата в сыворотке крови у больных с тяжелым сепсисом.**



\*  $p<0,05$

**Рис. 7. Изменения уровня IL-8 среди выживших и умерших пациентов.**



\*  $p<0,05$



показателей лактата между группами имеется достоверное более высокое значение лактата в группе с нормальными ТГ в 1-е сутки (см. табл. 4). Достоверных изменений лактата в зависимости от уровня ХС не отмечено.

Гликемия рассматривается на современном этапе как дополнительный фактор тяжести септического процесса. Среди групп с различной концентрацией ТГ уровень гликемии достоверно выше ( $p=0,05$ ) в 1-е и 3-и сутки в группе с высокими ТГ (см. табл. 4). В группах сравнения по уровню ХС достоверных различий не выявлено.

Исходный уровень IL-8 был достоверно выше в группе умерших больных по сравнению с выжившими (434,8 и 69,1 нг/мл соответственно) и достоверно снижался к 7-м суткам (от 434,8 до 92,8 нг/мл). В группе выживших пациентов уровень IL-8 к 7-м суткам достоверно повышался (от 69,1 до 351,7 нг/мл) при  $p<0,05$  (рис. 7).

Достоверных различий в исход-

ной концентрации IL-6 между группами выживших и умерших больных не выявлено, однако к 7-м суткам в группе умерших отмечено достоверное снижение уровня IL-6 (от 315 до 134 нг/мл) при  $p<0,05$ , а в группе выживших пациентов концентрация IL-6 достоверно не изменилась.

В группе с нормальным уровнем ТГ уровень IL-8 был ниже, чем в группе с высокими ТГ (68,3 и 613 нг/мл соответственно) и повышался к 7-м суткам (от 68,3 до 255 нг/мл,  $p<0,05$ ). В группе с высокими ТГ уровень IL-8 снижался к 7-м суткам – от 613 до 121 нг/мл (рис. 8).

Исходная концентрация IL-6 в группе с нормальным исходным уровнем ТГ достоверно снижалась к 10-м суткам (от 339 до 186 нг/мл) и была выше, чем в группе с высоким уровнем ТГ. В группе с высоким уровнем ТГ концентрация IL-6 повышалась к 5-м суткам и затем снижалась к 7–10-м суткам.

Самой неожиданной находкой для нас явилось выявленное дос-

товерное снижение реанимационной летальности в группе с нормальными значениями ТГ в сравнении с повышенными (рис. 9). Достоверного изменения летальности в группах в зависимости от уровня ХС мы не выявили.

Таким образом, нами выявлены достоверные изменения в показателях СРБ, лактата, NO, гликемии и IL-8 в зависимости от уровня ТГ.

## Заключение

Выявлена взаимосвязь тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II, степени выраженности полиорганной недостаточности по шкале SOFA и степени легочного повреждения по шкале MURREY с исходным уровнем ТГ: при высокой концентрации ТГ тяжесть пациентов достоверно больше.

В данном исследовании получено достоверное увеличение реанимационной летальности у пациентов с высоким уровнем ТГ.

При исследовании маркеров тяжести септического процесса выявлено также, что высокое содержание ТГ в сыворотке крови у пациентов с тяжелым сепсисом сопровождалось достоверным повышением концентрации NO и утренней гликемии и снижением IL-8 и лактата.

При исходно низком уровне ХС выявлены достоверно более высокие значения тяжести пациентов по шкале APACHE II и концентрации СРБ.

## Выводы

1. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при тяжелом сепсисе имеются существенные изменения липидного обмена, которые проявляются в повышении уровня ТГ и снижении уровня ХС.

2. Исходно повышенный уровень ТГ в сыворотке крови можно рассматривать как предиктор неблагоприятного исхода.

3. Дальнейшие исследования должны определить роль нарушений липидного обмена в патогенезе повреждения эндотелия при СВР.

## Литература

1. Biffl W, Moore E, Moore F. Gut-derived mediators of multiple organ failure: platelet-activating factor and interleukin-6. *Br J Hosp Med* 1995; 16 (5): 134–8.
2. Bone R. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 1992; 18: 1503–10.

Рис. 8. Изменение уровня IL-8 у пациентов в зависимости от уровня ТГ.

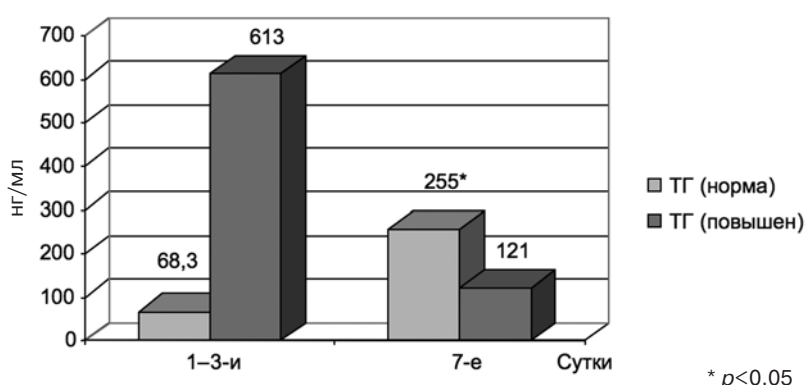
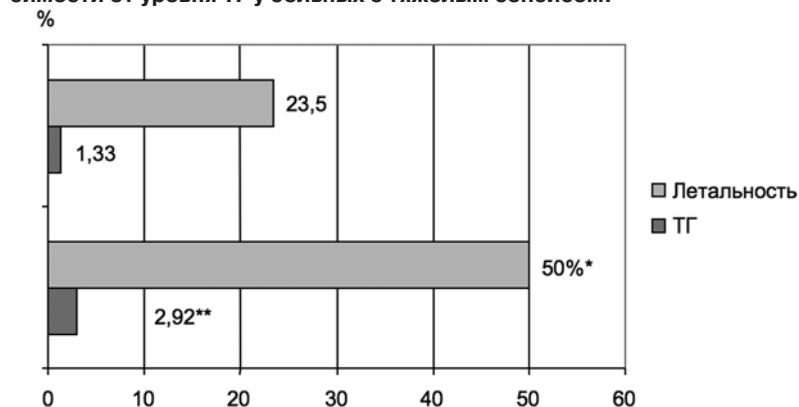


Рис. 9. Изменение показателя реанимационной летальности в зависимости от уровня ТГ у больных с тяжелым сепсисом.



\*  $p<0,05$  – достоверная разница между показателями летальности;

\*\*  $p<0,001$  – достоверная разница между показателями ТГ.

3. Bone R. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163–72.  
 4. Карли Ф. Метаболический ответ на острый стресс. Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: Сб. научн. тр. Архангельск, 1996; 31–3.  
 5. Bandt JP, Lim SK, Plassart F. Independent and combined actions of IL-1 beta, tumor necrosis factor alpha and glucagon on amino acid metabolism in the isolated per-

fused rat liver. *Metabolism* 1994; 43: 622–9.  
 6. Barton R. Nutrition Support in Critical Illness. *NCP* 1994; 9: 127–39.  
 7. Carr C, Ling EKD, Boulos P. Randomised trial of safety and efficacy of immediate post-operative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *BMJ* 1996; 312: 869–71.  
 8. Cerra F. Hypermetabolism, organ failure and metabolic support. *Surgery* 1987; 101: 1–14.  
 9. Страйер Л. Биохимия. Т.2 М.: Мир, 1985.  
 10. Гельфанд БР. Инфекционно-токсический шок при перитоните (клиника, па-

тогенез, интенсивная терапия). Дис. ... докт. мед. наук. М., 1986.  
 11. Kinney JM. Metabolic response of the critically ill patient. *Crit Care Clinics* 1995; 11 (3): 569–685.  
 12. Rixen D, Siegel JH, Friedman HP. "Sepsis/SIRS", physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness. *J Trauma* 1996; 41 (4): 581–98.  
 13. Страйер Л. Биохимия. Т.1 М.: Мир, 1984.

## Антибиотикопрофилактика и лечение инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава

А.Б.Бут-Гусаим<sup>1</sup>, А.В.Скорогляд<sup>1</sup>, Е.А.Войновский<sup>2</sup>, В.А.Карлов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет, <sup>2</sup>Министерство внутренних дел РФ,

<sup>3</sup>Национальный медико-хирургический центр, Москва

Развитие перипротезной (или "глубокой") инфекции после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТБС) является одним из самых тяжелых осложнений, которое трудно поддается лечению, неизбежно приводит к неоднократным оперативным вмешательствам, сопряжено с длительной госпитализацией и огромными материальными расходами. Все авторы приводят сходные цифры, характеризующие частоту ее развития – 0,2–1% и более [1–4]. В США ежегодно регистрируют около 2000 случаев перипротезной инфекции и сепсиса, а затраты на лечение 1 больного в среднем составляют 75 000 дол. [1, 4, 5].

По степени риска развития инфекционных осложнений ТЭТБС относится к категории "чистых" (до 5% осложнений) или "условно чистых" (до 10%) операций [6]. Основными факторами, определяющими возникновение хирургической инфекции [7–9], являются:

1. Число микробов в 1 г ткани раны и их вирулентность. Источником инфицирования могут быть как объекты внешней среды, так и организм самого больного.

2. Состояние хирургической раны (ишемия и/или наличие некротизированных и нежизнеспособных тканей, гематомы), инородных тел (эндопротез – ЭП, шовный материал) и недренируемых пространств.

3. Состояние местных и системных факторов иммунной защиты организма.

К факторам риска развития осложнений при любых типах хирургического вмешательства относят: ожирение; длительное пребывание в стационаре до операции; инфекционное поражение других участков тела; инфекционный (или гнойный) процесс в ране при первичной операции; продолжительность операции более 3 ч; возраст старше 70 лет; плохую технику операции (малый опыт хирурга) и местное состояние тканей. Сочетание 2 факторов риска и более резко повы-

шает вероятность развития нагноения послеоперационной раны [9].

При выполнении ТЭТБС выделяют и другие факторы риска (также статистически достоверные): сахарный диабет, белковое истощение (или нарушения питания); прием иммунодепрессантов и стероидов для лечения основного заболевания (ревматоидный артрит и др.), наличие ВИЧ-инфекции, предшествующие операции в этой области и/или внутрисуставные инъекции, кровопотерю более 1000 мл [1, 2, 5, 6, 10]. Н.В. Корнилов и соавт. (1997 г.) [6] показали, что у больных с инфекционными осложнениями в 71% случаев имели место технические трудности; в 77,8% применялись биологические и синтетические материалы; в 90% операция длилась более 3 ч; в 69,2% кровопотеря превысила 1000 мл. Следует заметить, однако, что усовершенствование имплантатов, костного цемента и техники операции уже позволяет в наши дни не учитывать перечисленные факторы. На

современном этапе практически исключены и нарушения асептики и антисептики при выполнении операций.

Обратим внимание на роль системных и локальных (первая линия защиты против микробов) факторов иммунитета, нарушения которых также относят к факторам риска [5]. Доказано, что изменения их уровня носят вторичный характер и зависят от течения основного (ревматоидный артрит, особенно при стероидной терапии) и сопутствующих системных заболеваний (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), возраста и степени изменения тканей в области пораженного тазобедренного сустава (ТБС). Эти факторы и заболевания приводят к нарушениям хемотаксиса и фагоцитоза, угнетают антителообразование (В-лимфоциты, гуморальный иммунитет) и митогениндуцированные Т-лимфоциты, а также соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, играющее ведущую роль в клеточном иммунитете [5, 8]. В то же время использование каких-либо методов иммунопрофилактики не приносит успеха, а при лечении уже свершившихся инфекционных осложнений, осложненных тяжелым сепсисом, доказанный эффект имеют только препараты Пентаглобин (содержит иммуноглобулины IgG, IgM и IgA) и человеческий рекомбинантный активированный С-протеин (дротрекотин-альфа) [8].

Объективная оценка факторов риска и условий для развития инфекционных осложнений определяет комплекс профилактических мероприятий, который должен включать:

1. Сведение к минимуму продолжительности пребывания больного в стационаре.

2. Уменьшение массы тела у больных с ожирением.

3. Устранение очагов инфекции другой локализации.

4. Удаление волос непосредственно перед операцией.

5. Сведение к минимуму длительности операции.

6. Правильное профилактическое применение антибиотиков.

7. Реализацию программы микробиологического контроля послеоперационных ран с постоянным информированием хирургов о частоте положительных посевов и изменениях чувствительности микрофлоры для коррекции комплекса профилактических мероприятий.

8. Комплексную терапию основного и сопутствующих соматических заболеваний; при оперативном вмешательстве – восполнение кровопотери и адекватное дренирование раны.

Ведущую роль в данном комплексе мероприятий играет периоперационная антибиотикопрофилактика (АБП), которая снижает вероятность развития раневой инфекции с 3 до 1% и менее [9–13]. Основная задача АБП – создание необходимой концентрации антибиотика в тканях и поддержание ее в течение всей операции и нескольких часов или суток после нее для снижения числа микробов (ниже “критического” уровня) или их полного удаления. Следует помнить, что АБП становится менее эффективной, если препараты применяют слишком рано или слишком поздно от начала оперативного вмешательства, а проведение антибактериальной терапии (АБТ) за 2–3 сут до операции ухудшает результаты вмешательства [13].

Представляется справедливой концепция И.Ф. Ахтямова и И.И. Кузьмина [1], которые разделяют больных на тех, кому выполняют

первичную операцию, и пациентов, оперируемых повторно (после удаления металлоконструкций) или имеющих инфекционные осложнения в анамнезе, или получавших ранее АБТ. В первом случае показано проведение АБП цефалоспорины или амоксициллином (амоксиклав), во втором – применение 2 препаратов широкого спектра действия [1, 6, 10–12] (табл.1).

Одним из перспективных направлений является использование костного цемента, содержащего антибиотик. Рутинное использование этого метода способствует развитию антибиотикорезистентности, возникновению аллергических и токсических реакций на препараты [14]. Тем не менее его применение обеспечивает самую эффективную профилактику развития инфекционных осложнений при проведении артропластики, а в комбинации с системной АБП снижает риск их возникновения в большей степени, чем другие способы [1, 3, 8, 9, 11, 12, 15].

При развитии перипротезной (“глубокой”) инфекции перед хирургом стоит выбор: либо сохранение стабильного ЭП, либо проведение ревизионной операции. Попытку сохранить ЭП мы считаем бесперспективной и неоправданной, она допустима лишь при наличии абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству. Такого же мнения придерживаются зарубежные авторы, указывающие на очень низкую эффективность антибактериальной терапии без выполнения радикального хирургического вмешательства [16].

Методы хирургического лечения заключаются в выполнении одно- (со спейсером или без него) или двухэтапной операции эндопротезирования, они деталь-

**Таблица 1. Периоперационная АБП при эндопротезировании крупных суставов**

Препарат	Режим введения
Цефазолин	2 г в/в при вводимом наркозе, затем по 1 г каждые 8 ч в течение первых суток
Цефуоксим	1,5 г в/в при вводимом наркозе, затем по 0,75 г каждые 8 ч в течение первых суток
Цефтриаксон	1–2 г при вводимом наркозе однократно
Амоксициллин (амоксиклав)	1–1,5 г при вводимом наркозе однократно
Ванкомицин *	1 г за 15 мин до операции
Тейкопланин *	10 мг/кг в/в за 15–30 мин до операции
Линезолид *	0,6 г в/в за 20 мин до операции
Цефуоксим + ципрофлоксацин	1,5 г в/в за 60 мин до операции, затем по 0,75 г 3 раза в сутки в течение 48 ч
	0,4 г в/в 2 раза в сутки в течение 3–5 дней

Примечание. \* – при частой встречаемости MRSA/MRSE в стационаре, при аллергии на β-лактамы; в/в – внутривенно.

Таблица 2. Антибактериальная терапия при инфекции протезированного сустава

Основные возбудители	Препараты выбора (средства 1-го ряда)	Альтернативные препараты
<i>S. aureus</i> , включая MRSA	Ванкомицин + цефотаксим (цефоперазон, цефтазидим)	Ванкомицин + амикацин (гентамицин, нетилмицин)
<i>S. epidermidis</i>	Ванкомицин + цiproфлоксацин (офлоксацин, пefлоксацин)	Клиндамицин (линкомицин) + амикацин (нетилмицин)
Грамотрицательные бактерии, включая <i>Ps. aeruginosa</i>	Оксациллин + гентамицин (амикацин, нетилмицин) Длительность терапии: 4–6 нед до полного купирования признаков местного и системного воспаления	Цiproфлоксацин или оксациллин + рифампицин

но описаны в современных работах P.Kay, A.Gambhir и A.Toms и соавт. [16, 17]. В обоих случаях проводят длительную направленную антибактериальную терапию (табл. 2), удаляют ЭП и выполняют радикальную хирургическую обработку (debridement), а затем – первичную или этапную артропластику. Показания к проведению одно- или двухэтапного вмешательства определяют индивидуально; при развитии остеомиелита бедренной кости и/или вертлужной впадины, наличии сложных гнойных свищей и выделении резистентной микрофлоры выполняют радикальную

операцию Girdlestone с секвестрэктомией и/или резекцией бедренной кости [17].

A.Toms и соавт. [17] обобщили сведения литературы, посвященные результатам операций реэндопротезирования (из-за небольшого числа наблюдений в большинстве своем они не репрезентативны). Данные последних 20 лет показывают, что двухэтапное вмешательство дает несколько лучшие результаты как при использовании цемента, содержащего антибиотики, так и без таковых. Отмечено, что эффект операции более выражен при применении цемента с антибиотиками,

особенно если к ним чувствительна раневая микрофлора. При одномоментном вмешательстве чаще возникают рецидивы гнойно-септических осложнений (по разным данным, в 10–12% случаев против 5–6%). Частота возникновения вывихов после реимплантации сустава в связи с инфекционными осложнениями может возрасти от 6 до 18% при любом типе повторного вмешательства. Очень важен тот факт, что результаты операций заметно лучше, если повторное вмешательство проведено более чем через год после первичной операции по поводу осложнения.



**Flexi-Seal**  
FMS

## Больше, чем просто уход за пациентом

Снижение риска нарушений кожи

Снижение риска инфекции

Облегчение ухода за пациентом



### Прогрессивный подход к уходу за пациентами с недержанием кала и диареей

Flexi-Seal® FMS — безопасная и эффективная система дренирования и герметизации жидких каловых масс, разработанная для решения проблем, связанных с недержанием кала и диареей. Для получения дополнительной информации обращайтесь по телефону Всероссийской бесплатной линии КонваТек: 8 800 200 80 99, время работы: пн–пт 9.00–17.00 (время московское).

С подробной информацией можно ознакомиться в инструкции по применению.





Один из авторов представленной работы обладает опытом выполнения 12 операций Girdlestone. Во всех наблюдениях достигнуты хорошие ближайшие результаты. Через 1 год после операции болевой синдром отсутствовал, при ходьбе пациенты пользовались тростью; 2 пациентам через 1,5–2 года успешно выполнено реэндопротезирование (в зарубежных клиниках). Отдаленные результаты проследить не удалось.

## Результаты

Мы провели анализ результатов лечения и исследования 709 больных, находившихся в клиниках учреждений Москвы в период с 2000 по 2007 г., которым были выполнены 767 операций ТЭТБС (58 – с обеих сторон). В 508 (71,5%) наблюдениях диагностировали дегенеративно-дистрофические заболевания ТБС (деформирующий и диспластический коксартроз, ревматоидный артрит, асептический некроз головки бедренной кости – АНГБК, болезнь Бехтерева), в 201 (28,5%) – травматические повреждения. У 86 (12,1%) пациентов патологический процесс был двусторонним. Отметим, что у всех больных коксартрозом констатировали 2-ю и 3-ю стадии, а при АНГБК – 3-ю и 4-ю стадии заболевания.

В 72,7% наблюдений диагностировали сочетание 2 факторов и более риска развития послеоперационных осложнений: возраст свыше 70 лет, ожирение, осложненное течение основного заболевания и длительный прием стероидов. Подготовку больных к операции, как правило, проводили амбулаторно или в условиях терапевтического (ревматологического) отделения, что исключало длительное пребывание в хирургическом стационаре до опе-

рации. Средняя продолжительность операций составила 104 мин, величина кровопотери – 480,0 мл (максимальная 1650 мл – в 1 наблюдении, минимальная 165 мл), техника операции была нарушена только в 1 случае (преждевременная полимеризация костного цемента). Таким образом, мы исключили ряд факторов риска развития осложнений.

Основой профилактики развития послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных, послужила разработанная нами система восстановительного лечения на всех этапах оказания помощи пациенту, которая включала:

- рациональное планирование операции;
- комплекс предоперационной подготовки: терапия основного заболевания, купирование болевого синдрома и воспалительных явлений в области пораженного ТБС лекарственными средствами и при помощи физиотерапии, психологическая подготовка больного, обучение правилам и упражнениям лечебной гимнастики (ЛГ) и начало ее проведения;
- антибактериальная профилактика;
- тщательное соблюдение техники операции и проведение вмешательства постоянной бригадой во главе с опытным хирургом и анестезиологом;
- восстановительное лечение в раннем, ближайшем и позднем послеоперационных периодах (до 1 года) вплоть до полной физиологической и социальной реабилитации пациента.

Периоперационную антибактериальную профилактику проводили по типу короткой или длительной от момента премедикации путем внутривенного введения антибиотиков (как правило, цефалоспоринов II–III поколения

или амоксицикла) в течение 3–5 дней.

В результате проведенного комплекса профилактических мероприятий раны зажили по типу первичного натяжения у всех оперированных больных (за исключением 2 летальных исходов вследствие тромбоэмболии легочной артерии, развившейся в течение 1–2 сут после операции). Случаев поверхностного нагноения ран или образования свищей не наблюдали. У 2 (0,28%) больных диагностировали развитие периэндопротезной (“глубокой”) инфекции через 7 и 10 дней после операции. Таким образом, частота развития инфекционных осложнений в наших наблюдениях была минимальной по сравнению с данными литературы (табл. 3). В обоих случаях мы выполнили радикальную хирургическую обработку с удалением ЭП и установкой армированного спейсера, импрегнированного антибиотиками. Достигнут хороший ближайший результат, запланирована повторная артропластика.

Таким образом, успех любого способа профилактики и лечения инфекционных послеоперационных осложнений при ТЭТБС определяется:

- объективной оценкой факторов риска развития гнойной инфекции, видовой структуры и степени микробной обсемененности операционной раны;
- применением комплекса профилактических мероприятий, включая тщательное планирование операции;
- адекватной хирургической тактикой и щадящей техникой оперативного вмешательства; строгим соблюдением правил асептики и антисептики;
- правильностью выбора антибактериального препарата, его дозы и длительности курса профилактики и лечения;
- проведением комплекса восстановительного лечения, начиная от этапа предоперационной подготовки и вплоть до полной физиологической и социальной реабилитации пациента.

## Литература

1. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава. Казань: Центр оперативной печати, 2006.
2. Загородний Н.В. Эндопротезирование при повреждениях и заболеваниях та-

**Таблица 3. Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений после операции ТЭТБС**

Число оперированных больных	Осложнения		Источник
	абс.	%	
252	3	1,2	Н.Загородний [3] A.Blom [11] C.Phillips [17] И.Ахтямов [1] Наши данные
>200 000		0,2–1	
*		до 1	
*		до 1	
709	2	0,28	

Примечание. \* – данные сводной статистики.

зобедренных суставов. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1998.

3. Blom AW, Taylor A, Pattison G et al. Infection after total hip arthroplasty: the Avon experience. *J Bone Jt Surg* 2003; 85B: 956–9.

4. Phillips CB, Barret JA, Losina E et al. Incidence rate of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six month after elective hip replacement. *J Bone Jt Surg* 2003; 85A: 20–6.

5. Hamilton WG, McAuley J. Sepsis: Etiology, Prophylaxis, and Diagnosis. In: J.J. Callaghan et al. (eds) *The Adult Hip*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Phil., 2007; 2: 1257–70.

6. Корнилов Н.В., Войтович А.В., Маишков В.М., Эпштейн Г.Г. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава. СПб., 1997.

7. Веницел В.П. Внутрибольничные инфекции. М.: Медицина, 1990.

8. Спивак Н.Я., Белоцкий С.М., Карлов В.А. Сепсис: иммунология и иммунокоррекция. Киев: Фитосоциоцентр, 2007.

9. Rosenberg A. Preventing Infection in TKA. AAOS, 2005.

10. Кузьмин И.И., Ахтямов И.Ф. Профилактика инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2001; 3: 105–10.

11. Интенсивная терапия тяжелого сепсиса и септического шока. Методические рекомендации РАСХИ. Под ред. Б.Р.Иельфанда и др. Калуга, 2004.

12. Engesaeter L, Lie S, Espebaug B et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 2003; 74 (6): 644–51.

13. Hanssen AD, Osmon DR. Prevention of prosthetic joint infection. In: *Joint replacement arthroplasty*. 3rd ed. B.F. Morrey, Churchill Livingstone, 2003; 79–91.

14. Neut D, Belt H, Tokroors I et al. Biomaterial-associated infection of gentamycin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 885–91.

15. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. М.: Изд-во МГУП, 2002.

16. Kay PR, Gambhir A. Sepsis: One-Stage Exchange. In: J Callaghan et al. (eds) *The Adult Hip*, 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Phil., 2007; 2: 1271–80.

17. Toms AD, Masri D, Duncan C, Salvati E. Two-Stage Exchange Arthroplasty in the Management of the Infected Total Hip Arthroplasty. In: J Callaghan et al. (eds) *The Adult Hip*, 2nd ed., 2007; 2: 1281–94.

## Диагностика и лечение грибковой инфекции нижних мочевых путей у урологических больных

Е.Б.Мазо, В.И.Карабак, С.В.Попов, И.Ю.Шмельков

Кафедра урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ГКБ№1 им. Н.И.Пирогова, Москва

### Введение

В этиологической структуре инфекций мочевых путей (ИМП) все большее значение приобретают грибковые возбудители [1–5]. Данное обстоятельство связано с ростом числа больных, входящих в группу риска возникновения грибковых инфекций, а также с широким распространением оперативных и инструментальных вмешательств на мочевых путях [2, 3, 5, 6]. В настоящее время инвазивные грибковые инфекции слизистых оболочек принадлежат к числу наиболее распространенных осложнений у больных с онкологическими заболеваниями и гемобластомами [4, 7]. В большинстве случаев возникновение фунгурии связано с появлением в моче грибов рода *Candida* (>80%) и является бессимптомным проявлением инфекции нижних мочевых путей (ИНМП) [1, 3, 4, 6]. В то же время кандидурия может быть единственным проявлением распространенной грибковой инфекции и выявлять-

ся у 20% больных с кандидемией в отделениях интенсивной терапии [8]. В настоящее время уровень летальности при кандидемии составляет 46–80% [7–9]. Наряду с увеличением частоты грибковых инфекций всех локализаций происходит изменение видового соотношения грибов рода *Candida*, при этом увеличивается число штаммов, резистентных к противогрибковым препаратам [4, 7]. Кроме того, в последние годы увеличивается частота выявления *Cryptococcus*, *Trichosporon* и других грибов, что может быть связано с развитием колонизации данными микроорганизмами желудочно-кишечного тракта, слизистых оболочек и кожных покровов у иммунокомпрометированных больных [1, 4, 5].

Важным фактором риска возникновения фунгурии является предшествующая антибактериальная терапия, в результате которой происходит усиление грибковой колонизации эпителиаль-

ных поверхностей половых органов и при наличии уретрального катетера или цистостомического дренажа обеспечивается доступ этих возбудителей к НМП [1–4, 6–8]. К основным факторам риска грибковой ИНМП относят также: сахарный диабет, нейтропению, длительный прием иммуносупрессоров или цитостатиков, урологические операции, нейрогенные расстройства мочеиспускания, аномалии НМП и пожилой возраст [1–4, 6–8].

Бессимптомная кандидурия при отсутствии факторов риска развития кандидозной инфекции не требует применения противогрибковых препаратов. Удаление или замена дренажа, а также прекращение антибактериальной терапии могут привести к самопроизвольному исчезновению кандидурии [1–3, 6, 10]. В связи с высоким риском развития распространенной инфекции, назначение противогрибковой терапии показано во всех случаях обнаружения в моче грибковых возбу-

телей, отличных от *Candida*, а также при кандидурии, сопровождающейся симптомами ИМП, или при наличии нескольких факторов риска развития кандидоза мочевых путей [1–4, 6, 10].

Наиболее предпочтительным препаратом для лечения кандидоза мочевых путей является флуконазол. Данный антимикотик в отличие от других представителей азолов растворим в воде и практически полностью выводится с мочой в неизмененном виде, кроме того, он обладает широким спектром действия и эффективен в отношении наиболее частых возбудителей грибковых ИМП. Применение флуконазола возможно у больных с нарушением функции почек с соответствующей коррекцией дозы препарата. Курс противогрибковой терапии флуконазолом в дозе 100–200 мг/сут должен продолжаться от 7 до 14 дней [6].

Целью нашего исследования явилось изучение этиологиче-

ской структуры грибковых ИМП, а также эффективности препарата Микофлюкан (флуконазол) при различных сроках терапии данных инфекций у урологических больных.

### Методы

В урологической клинике ГОУ ВПО РГМУ Росздрава обследовали 186 больных (120 мужчин и 66 женщин) в возрасте от 21 до 91 года (средний возраст 63,6 года) с факторами риска развития грибковой ИМП. Клиническое и микробиологическое обследование проводили больным, получавшим антибактериальную терапию, перенесшим инструментальные или оперативные вмешательства на НМП и предстательной железе, с дренажами в НМП, инфравезикальной обструкцией, конкрементами мочевого пузыря, нейрогенными нарушениями мочеиспускания, сахарным диабетом и аномалиями НМП. В исследование не включали больных с неф-

ростомическими дренажами, с признаками инфекции верхних мочевых путей и явлениями печеночной или почечной недостаточности. Перед получением образцов мочи удаляли или заменяли дренаж в НМП. Микробиологическое исследование мочи проводили в лаборатории клинической микробиологии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. Для улучшения условий обнаружения грибов модифицировали методику, предложенную Е.Копетан и соавт. [11], путем увеличения посевного объема и времени инкубации. При выделении чистой культуры возбудителя мочу в объеме 0,1 мл засеивали на плотную среду Сабуро с хлорамфениколом и инкубировали в течение 24 ч при 37°C, а затем в течение 72 ч при 30°C.

Диагностическим титром грибковых возбудителей считали показатели более  $10^3$  КОЕ/мл [1]. Для идентификации штаммов грибов использовали тест-систему Auxcolor ("Bio Rad", США). Чувствительность возбудителей к флуконазолу определяли с помощью тест-системы Fungitest ("Bio Rad", США). Все больные с выявленной грибковой ИМП были разделены на три группы в зависимости от продолжительности курса лечения и получали препарат Микофлюкан ("Д-р Редди's Лабораторис Лтд.") в дозе 150 мг 1 раз в сутки в течение 7, 10 и 14 дней. В 1 и 2-ю группы включили по 9, а в 3-ю – 8 больных. Трое больных были исключены из исследования, так как выделенные у них штаммы *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* и *Trichosporon asahii* оказались устойчивы к флуконазолу in vitro. Клинические и микробиологические результаты лечения оценивали после окончания курса приема препарата и через 1 мес после завершения терапии.

### Результаты и обсуждение

При проведении данного исследования мы выделили и идентифицировали 29 штаммов грибов в диагностическом титре из об-

**Таблица 1. Этиологическая структура грибковой ИМП у урологических больных**

Возбудитель	Количество выделенных штаммов
<i>Candida albicans</i>	8
<i>Candida parapsilosis</i>	6
<i>Candida zeylanoides</i>	5
<i>Candida kefyr</i>	2
<i>Candida tropicalis</i>	1
<i>Candida glabrata</i>	1
<i>Candida lipolytica</i>	1
<i>Trichosporon asahii</i>	3
<i>Geotrichum candidum</i>	1
<i>Cryptococcus unigutulatus</i>	1
Всего...	29

**Таблица 2. Предрасполагающие факторы развития грибковой ИМП у урологических больных**

Фактор риска грибковой ИМП	Число больных	
	абс.	%
Антибактериальная терапия	26	90
Дренажи в НМП	12	41
Сахарный диабет	9	31
Инфравезикальная обструкция	8	28
Перенесенное урологическое вмешательство на НМП	7	24
Конкремент мочевого пузыря	4	14
Дивертикул мочевого пузыря	1	3
Нейрогенный мочевой пузырь	1	3

**Таблица 3. Динамика клинических показателей на фоне лечения Микофлюканом у больных грибковой ИМП**

Время исследования	Болевые ощущения над лоном и в промежности	Дизурия	Гематурия	Фунгурия ( $\geq 10^3$ КОЕ/мл)
До лечения	10	16	2	26
После лечения	3	6	0	1
Через 1 мес после лечения	0	5	0	2

разцов мочи (у 22 мужчин и 7 женщин). У 16 больных обнаружили представителей *Candida non-albicans*: 6 – *Candida parapsilosis*, 5 – *Candida zeylanoides*, 2 – *Candida kefyr*, а также по одному *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* и *Candida lipolytica*. У 8 больных выявили *Candida albicans*, а у 3 – *Trichosporon asabii*. Мы также обнаружили по одному штамму *Geotrichum candidum* и *Cryptococcus unigutulatus*. Этиологическую структуру грибковой ИНМП у урологических больных демонстрирует табл. 1.

Наиболее распространенными predisposing факторами возникновения грибковой инфекции оказались длительная антибактериальная терапия в 26 случаях и продолжительное дренирование НМП у 12 больных (у 10 – уретральными катетерами и у 2 – цистостомическими дренажами). У 9 больных ранее был выявлен сахарный диабет, у 8 – инфравезикальная обструкция, у 4 – камень мочевого пузыря, 7 – перенесли урологические вмешательства на НМП. Мы также наблюдали 1 больного с нейрогенным мочевым пузырем и больную с дивертикулом мочевого пузыря. У 24 больных выявили два фактора или более, predisposing к возникновению грибковой ИНМП. Факторы риска грибковой ИНМП у исследованных больных продемонстрированы в табл. 2.

У 26 больных, включенных в исследование, грибковые возбудители были чувствительны к флуконазолу. При этом наблюдали следующие клинические проявления заболевания: учащенное мочеиспускание у 16, болевые ощущения над лоном и в промежности у 10 и гематурию у 2 боль-

ных. По данным микологического исследования средней порции мочи в исследованных группах, эрадикации возбудителя удалось добиться у 25 (96%) больных. У 1 больной с хроническим циститом, вызванным *Candida zeylanoides*, 2-недельный курс терапии Микофлюканом оказался неэффективным, после чего пациентке было рекомендовано исследование иммунологического статуса. В 24 (92%) случаях эрадикация грибкового возбудителя сохранялась и через 1 мес после окончания приема препарата. У 1 больного с доброкачественной гиперплазией простаты и явлениями инфравезикальной обструкции после эффективного курса терапии Микофлюканом в течение 7 дней, при контрольном обследовании через 1 мес наблюдали реинфекцию *Candida albicans*, возможно, связанную с катетеризацией мочевого пузыря. При обследовании больных после завершения терапии Микофлюканом отметили значительное уменьшение симптомов ИНМП во всех исследованных группах. У 3 больных после курса терапии сохранялись боли над лоном и в промежности, а у 6 – учащенное мочеиспускание. Следует отметить, что препарат хорошо переносился и при его применении не наблюдали побочных эффектов. Клиническая эффективность препарата Микофлюкан при лечении грибковой ИНМП у урологических больных представлена в табл. 3.

Таким образом, по предварительным данным продолжающегося исследования, в этиологической структуре грибковой ИНМП у урологических больных преобладают различные виды *Candida*

*non-albicans*, а также увеличивается частота обнаружения редких грибов *Cryptococcus unigutulatus*, *Trichosporon asabii* и *Geotrichum candidum*. Большинство выявленных случаев грибковой ИНМП возникло после антибактериальной терапии или было связано с наличием дренажей в НМП. Эффективность препарата Микофлюкан оказалась сравнимой во всех исследованных группах, что определяет целесообразность изучения возможности 7-дневного курса лечения грибковой ИНМП у урологических больных.

#### Литература

1. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD et al. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 14–8.
2. Lundstrom T, Sobel JD. Nosocomial Candiduria: A Review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1602–7.
3. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol* 1999; 17: 410–4.
4. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Багирова Н.С. и др. Грибковые суперинфекции в онкологии. *Рус. мед. журн.* 2003; 11 (11): 685–7.
5. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (Suppl. S1): i5–i11.
6. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–89.
7. Клясова Г.А. Кандидозные инфекции в хирургической практике. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (8): 548–51.
8. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS et al. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (6): 538–43.
9. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Гельфанд Е.Б. Кандидозная инфекция в хирургии и интенсивной терапии. *Инфекция и антимикр. тер.* 2000; 2 (1): 24–8.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Витом, 2003.
11. Карабак В.И., Попов С.В., Шмельков И.Ю. Грибковые инфекции нижних мочевых путей у урологических больных. *Тер. арх.* 2007; 79: 49–52.

— \* —



# Постинъекционные воспалительные осложнения наркомании

А.В.Сажин, А.А.Зверев, А.В.Льготина

Кафедра общей хирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Мировая статистика свидетельствует о неуклонном и повсеместном росте числа больных, страдающих наркоманией. Проблема наркомании и в России является чрезвычайно актуальной, представляет серьезную угрозу здоровью населения, экономике страны, социальной сфере и правопорядку. По данным из разных источников, в последние годы число этих больных возросло в 8–13 раз. По данным правоохранительных органов, в 2006 г. число больных наркоманией в России составило около 4 млн человек.

Употребление кустарно приготовленных наркотиков, основным путем введения которых является внутривенный, за последнее десятилетие увеличилось на 60%. В подавляющем большинстве случаев для инъекций применяются различные суррогаты

наркотических препаратов (маковая соломка, препараты эфедрина). Экстракция их осуществляется с применением высокоагрессивных растворителей, в частности ацетона, уксусной кислоты, растворителя для красок – 480, бензина и др. Значительную группу составляют и пациенты, употребляющие различные препараты опия – морфин, героин, кокаин и др.

С проблемой наркомании и ее последствий сталкиваются медицинские работники всех специальностей, в том числе и хирурги. Соответственно росту наркомании увеличивается и число больных с постинъекционными гнойно-воспалительными осложнениями. Если в период с 1999 по 2005 г. в отделениях общей гнойной хирургии и гнойной хирургии кисти ГКБ №4 таких больных было 137 человек, то только за по-

следние 2 года (2006–2007 гг.) – уже 199 человек, что составило 3,5% от общего количества больных, пролеченных в этих отделениях.

Нами проведен анализ результатов хирургического лечения 171 больного с гнойно-септическими заболеваниями, развившимися как осложнение инъекционного способа введения наркотических препаратов. Диагноз наркомании был установлен на основании осмотра и заключения психоневролога.

Из 171 больных мужчин было 109 (63,8%), женщин – 62 (36,2%). Возраст больных колебался от 15 до 47 лет, из них большинство (53,7%) составили лица в возрасте от 26 до 35 лет, при этом число подростков в возрасте от 15 до 18 лет составило 12,4%.

У 144 (84,2%) пациентов выявлены гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, возникшие как осложнения внутривенного введения наркотика (табл. 1).

Для больных наркоманией характерно позднее обращение за медицинской помощью, несмотря на быстрое прогрессирование гнойного процесса, у 17 (9,9%) из них произошло самопроизвольное вскрытие постинъекционных гнойников (рис. 1). Быстрее всего воспалительный процесс развивался при использовании первитина, в среднем к 4-м суткам после инъекции уже был сформирован гнойный очаг. По нашему мнению, это связано с тем, что помимо фактора бактериального обсеменения, большую роль в возникновении и развитии воспалительного процесса играют разнообразные компоненты, входящие в состав первитина, которые вызывают химический ожог тканей и аллергические реакции.

Микробный пейзаж гноя из очагов воспаления не отличался разнообразием. Преобладал *St. aureus*, высеянный в 68,8% случаев, у 17 (11,8%) больных – *St. epidermidis*, 4,8% – *Proteus spp.*, рост

**Таблица 1. Гнойные заболевания мягких тканей у больных наркоманией**

Вид заболевания	Количество наблюдений	
	абс.	%
Абсцесс	58	40,3
Флегмона	77	53,4
Воспалительный инфильтрат	6	4,2
Инфицированная колотая рана, осложненная лимфаденитом	3	2,1
Всего...	144	100

**Таблица 2. Постинъекционные сосудистые осложнения у больных наркоманией**

Характер сосудистого поражения	Количество наблюдений	
	абс.	%
Острая ишемия артерий верхней конечности, в том числе с формированием сухой гангрены пальцев кисти	22	12,9
Тромбофлебит поверхностных вен конечностей	8	4,7
Ложная инфицированная аневризма поверхностной бедренной артерии с развитием флегмоны бедра	10	5,8
Тромбоз общей бедренной вены	8	4,7
Ложная инфицированная аневризма подмышечной артерии с развитием флегмоны плеча	2	1,2
Ложная инфицированная аневризма плечевой артерии с развитием флегмоны плеча	1	0,6
Всего...	46	26,9

грибов *C. albicans* обнаружен в 3,5%, поливалентная микрофлора – в 6,3% случаев. Анаэробные флегмоны, протекавшие особенно тяжело, диагностированы у 4,8% больных.

У 46 (26,9%) пациентов выявлены различные сосудистые постинъекционные осложнения с признаками воспалительного процесса различной степени выраженности (табл. 2). Кроме того, большая часть пациентов, 113 (66,1%) человек, имели облитерированные вследствие хронического тромбоза поверхностные вены предплечий и голени.

У 21 (12,3%) больного наркоманией обнаружен аллергический дерматит, у 5 (2,9%) – крапивница. При рассечении тканей у 87 (50,9%) больных некротизированная клетчатка имела выраженный бензиновый запах.

У 98 (57,3%) из 171 пациентов были диагностированы сопутствующие заболевания, в том числе парентеральные инфекции – у 74 (43,2%) больных, причем у 18 (10,5%) пациентов определены маркеры как гепатита В, так и гепатита С. У 4 (2,4%) больных было сочетание ВИЧ-инфекции и гепатита В. У 2 (1,2%) ВИЧ-инфицированных пациентов отмечена клиника манифестирующего СПИДа, сопровождавшаяся слабостью, анемией, лейкоцитопенией, вирусной пневмонией.

Основываясь на анализе, все имевшиеся постинъекционные воспалительные осложнения у больных наркоманией мы классифицировали следующим образом.

#### Классификация постинъекционных воспалительных осложнений у больных наркоманией

##### 1. В зависимости от клинической картины наркомании:

- сопровождающиеся наркотическим опьянением или абстиненцией,
- без признаков наркотического опьянения или абстиненции.

##### 2. В зависимости от характера воспаления:

- негнойные,
- гнойные.

##### 3. В зависимости от локализации осложнения:

3.1. Постинъекционные воспалительные процессы в коже и подкожной жировой клетчатке:

- инфицированные колотые раны,
- гранулемы,
- гнойно-некротические язвы,
- абсцессы,
- флегмоны,
- сочетанные поражения.

3.2. Постинъекционные воспалительные поражения сосудов:

- патология вен – тромбоз магистральных вен, тромбозы (трофические язвы);
- патология артерий и капилляров – инфицированные ложные аневризмы, тромбозы и эмболии, спазм сосудов (ишемия, гангрена конечностей);
- патология лимфатических сосудов – лимфедема, лимфангит;
- сочетанные поражения сосудов.

3.3. Комбинированные поражения сосудов и мягких тканей.

#### 4. Генерализация инфекции с развитием сепсиса, бактериального эндокардита.

#### 5. Постинъекционные следы на коже – стигмы инъекционной наркомании: рубцы, инфицированные колотые раны, расчесы.

Причины воспалительных постинъекционных заболеваний у больных наркоманией можно разделить на три группы: а) несоблюдение правил асептики при выполнении инъекции (нестерильные инструменты, нестерильный препарат), б) неправильная техника введения, в) аг-

рессивное действие на ткань вводимого препарата.

Локализация гнойного процесса, возникшего как осложнение инъекции у больных наркоманией, зависит от кровеносного сосуда, используемого для инъекции, и стажа наркомании. Как правило, инъекции осуществляют в поверхностные вены верхней конечности (рис. 2). Достаточно редко (по нашим наблюдениям в 2,4% случаев) больные наркоманией делают инъекции в аксиллярную вену, вены шеи (рис. 3) или подключичную вену. Чаще, при длительном стаже наркомании и невозможности введения препарата в вену из-за их тромбоза или облитерации используют внутримышечное введение наркотика в ягодичную, бедренную или плечевую.

Свежие следы от инъекций – инфицированные колотые раны и подкожные экхимозы – мы обнаружили в 100% наблюдений. Множественные повторные уколы иглой оставляют на коже специфические рубцовые изменения и гранулемы, локальную гиперпигментацию, которые в сочетании со следами свежих инъекций и множественными экхимозами могут служить косвенным признаком внутривенной наркомании (рис. 4).

Локализация гнойного процесса, возникшего как осложнение инъекции наркотика, представлена в табл. 3.

Часто встречаются случаи множественного поражения кожи в виде гнойно-некротических язв на месте инъекционного введения раствора таблетированных препаратов в вены. Особенно ха-

Таблица 3. Локализация гнойного процесса в группе обследованных больных

Локализация гнойника	Количество наблюдений	
	абс.	%
Верхняя конечность		
плечо	14	8,2
предплечье	19	11,1
кубитальная ямка	21	12,3
аксиллярная ямка	1	0,6
кисть	56	32,7
Всего...	111	64,9
Нижняя конечность		
бедро	30	17,5
голень	7	4,1
стопа	10	5,8
Всего...	47	27,4
Шея	3	1,9
Ягодичная область	10	5,8
Итого...	171	100

рактерны эти изменения для инъекции раствора измельченных таблеток коаксила. Это были длительно не заживающие округлые язвы диаметром 0,5–1 см, глубиной до 0,3–0,4 см с ровными краями, незначительным перифокальным воспалением, дно которых было выполнено фибрином. Локализация язв соответствовала проекции как мелких, так и более крупных подкожных вен (рис. 5).

Клиника постинъекционного гнойного воспаления мягких тканей проявляется болезненным инфильтратом в зоне инъекции с разлитой гиперемией кожи над ним, отеком окружающих тканей, положительным симптомом флюктуации. В центре инфильтрата у 23 (13,5%) пациентов опре-

делялся выраженный в той или иной степени некроз кожи либо след инъекции в виде инфицированной точечной колотой раны. У 5 (2,9%) пациентов в области введения препарата отмечен локальный сквозной некроз кожи. Однако у 12 (7,0%) пациентов в зоне инъекции наркотика нами были выявлены абсцессы подкожной клетчатки конечностей без характерной для воспалительного процесса гиперемии кожи и локальной гипертермии. В этих случаях пальпаторно в месте гнойника имелся безболезненный инфильтрат, но часто определялся симптом флюктуации. В сомнительных случаях выполняли диагностическую пункцию, при которой получали гной. Характерно,

что эти пациенты вводили себе, как правило, стадол и (или) баралгин.

Объем вводимого раствора наркотика был, как правило, небольшим – от 1,5 до 6 мл. Воспалительный процесс в подкожной клетчатке развивался либо вследствие непосредственного попадания препарата под кожу, либо как осложнение гнойного флебита в зоне инъекции.

Гнойные процессы, возникшие как осложнение введения первитина, имели свои особенности. Над зоной гнойника определялся черный некроз истонченной «пергаментной» кожи. При рассечении кожи становилась видна клетчатка с участками расплавления и очагами некроза без четких границ черного и серого цвета. Ткани были пропитаны бурой жидкостью с резко выраженным бензиновым запахом. В послеоперационном периоде формировались новые участки некрозов тканей, что требовало выполнения повторных некрэктомий.

Наиболее тяжело протекали анаэробные флегмоны (7 пациентов, 4,15%). У 2 больных анаэробный гнойный процесс локализовался на верхней конечности и протекал на фоне впервые диагностированной в хирургическом отделении ВИЧ-инфекции и носительстве HCV-антигена. В 3 наблюдениях анаэробная флегмона сочеталась с гнойным поражением магистральных артерий.

У 10 (5,8%) пациентов были выявлены тромбозы поверхностных вен – у 8 (4,6%) верхних, и у 2 (1,2%) нижних конечностей, не потребовавшие оперативного вмешательства. Воспалительный процесс локализовался проксимальнее места инъекции. По ходу сосуда формировался болезненный плотный инфильтрат с умеренной гиперемией кожи над ним. Постоянная травматизация вены и рецидивирующий тромбоз приводят в дальнейшем к ее облитерации. Вена при этом определяется в виде плотного инфильтрата, спаянного с кожей. Кожа над ним инфильтрирована, гиперпигментирована, с синюшным оттенком. Больные наркомазией называют такие изменения «железной дорогой».

У пациентов с длительным стажем инъекционной наркомании (больше 5 лет) на фоне хрониче-

**Рис. 1. Самопроизвольно вскрывшаяся постинъекционная флегмона паховой области. Инструмент введен в полость гнойника через имеющийся свищ.**



**Рис. 2. Множественные постинъекционные подкожные абсцессы предплечий и кисти, 4-е сутки после вскрытия гнойников.**



ского тромбоза подкожных вен нижних конечностей формировались трофические, длительно не заживающие язвы небольших размеров (0,3–1 см), с поражением всей глубины кожи и ее гиперпигментацией. Периодически происходит воспаление зоны изъязвления и кровотечение из язв (рис. 6). При множественных повторяющихся инъекциях в вены верхней конечности развивается стойкий отек кисти, предплечья и плеча. Этот феномен, называемый “опухшей рукой”, или синдромом Абея (рис. 7), специфичен для наркоманов и является разновидностью лимфедемы, образующейся из-за склерозирующего действия наркотиков на лимфатические сосуды. Мы наблюдали подобные изменения у 12 (7,0%) пациентов.

В 2 (1,2%) случаях развились острые тромбозы общей бедренной вены как осложнение введения препарата в ее верхнюю треть в проекции паховой области или области верхней трети переднебоковой поверхности бедра (рис. 8). Поскольку пациенты пользовались этой локализацией для инъекции в течение 4–6 мес, то формировался наружный венозный свищ (по терминологии больных наркоманией, “колодец”, “шахта”, “пробойник”), инфицирование которого и было пусковым фактором в развитии тромбоза.

У 22 (12,9%) пациентов выявлены тромбозы артерий плеча, предплечья и пальцев кисти. Данное осложнение характерно для пациентов, вводящих внутривенно растворы таблетированных антидепрессантов и анальгетиков. Для инъекции пациенты использовали подкожные и глубокие вены верхней конечности. Во всех случаях попадание в артерию было случайным. Локализация инъекции представлена в табл. 4.

Местное течение заболевания у данных больных зависело от начала адекватной терапии после инъекции наркотика. Мы выделили три варианта течения заболевания. Первый вариант – полное восстановление функции кисти – у 13 (59,1%) больных. Второй вариант течения заболевания был у 8 (36,4%) человек, которые поступили в отделение в течение 10–24 ч после инъекции. У этих пациен-

тов в течение 10–12 сут отмечено сохранение отека на предплечье и кисти, в дальнейшем с его постепенным уменьшением и фор-

мированием ограниченных некрозов пальцев или дистальных отделов кисти (рис. 9). У 1 (4,6%) пациента при третьем варианте

**Таблица 4. Локализация внутриартериального введения препаратов, вызвавших тромбоз артерий верхних конечностей**

Локализация инъекции	Количество наблюдений	
	абс.	%
Плечевая артерия	6	3,5
Локтевая артерия	8	4,7
Лучевая артерия	6	3,5
Межпальцевые артерии	2	1,2
Всего...	22	12,9

**Рис. 3. Постинъекционные инфицированные колотые раны (“дорожка”) в проекции подкожной вены боковой поверхности шеи. Пациент употребляет наркотики в течение 3 лет.**



**Рис. 4. Постинъекционные колотые раны, экхимозы и рубцы на внутренней поверхности предплечья (стаж наркомании 6 мес).**





течения ишемии некроз кисти прогрессировал, переходя на предплечье, что привело в дальнейшем к ампутации конечности. Срок от момента инъекции наркотика до поступления в стационар у этого пациента был свыше 72 ч после инъекции.

При обследовании таких больных выполняли ультразвукографическое исследование сосудов верхней конечности и мягких

тканей. В ранние сроки от начала заболевания из-за выраженного отека мягких тканей вены предплечья не визуализировались, осмотр артерий был резко затруднен. Контрольное исследование проводили на 4 и 10-е сутки от начала заболевания, в динамике оценивая межмышечный и интерстициальный отек. Ультразвуковое исследование (УЗИ) показало уменьшение отека на пред-

плечье, что по времени совпадало с формированием демаркационной зоны некроза. По данным УЗИ, выполненном при уменьшении отека, патологии глубоких вен верхней конечности у этих больных не выявлено, а при визуализации артерий обнаружен резкий обрыв их контура либо на уровне проксимальных отделов фаланг, либо дистальной или средней трети кисти. Причинами развития ишемии конечности, с нашей точки зрения, являются спазм артерий и микроциркуляторного артериального русла в ответ на внутриаrтериальное введение раствора наркотика. Кроме того, нельзя исключить эмболию артерий мелкими нерастворенными частичками таблеток с последующим тромбозом их просвета.

Комбинированные гнойные осложнения у больных наркоманией связаны с поражением магистральных артерий и формированием одного из самых грозных инъекционных осложнений – ложной аневризмы (рис. 10). В результате множественной травмы сосуда происходит инфицирование аневризмы с ее разрывом и развитием обширных гнойных процессов в мягких тканях. Из 171 пациента у 12 (7%) были выявлены инфицированные ложные аневризмы магистральных артерий: в 8 случаях – наружной бедренной, у 3 больных – плечевой артерии, у 1 – подключичной. У пациентов со сформированными ложными аневризмами наружной бедренной артерии в анамнезе отмечены неоднократные попытки введения препарата в бедренную вену, но в результате случайной травмы артерии формировалась ложная аневризма с последующим ее инфицированием. Все пациенты поступали в тяжелом состоянии с обширным гнойным процессом нижней конечности. При исследовании серой шкалы УЗИ обнаруживался слепо заканчивающийся мешок, исходящий из артерии, что подтверждало диагноз (рис. 11). При дуплексном сканировании определялась полость ложной аневризмы с ритмичным кровотоком в ней. В экстренном порядке сосудистым хирургом были выполнены операции. Интраоперационно обнаружена обширная флегмона бедра, с большим количест-

**Рис. 5. Множественные гнойно-некротические язвы голени после введения коаксила.**



**Рис. 6. Гиперпигментация кожи и множественные язвы голеней после длительного (более 10 лет) введения героина.**



вом (до 500 мл) жидкого гноя и инфицированной крови. Подкожная, межфасциальная клетчатка и фасции были полностью лизированы (рис. 12). Мышцы были частично некротизированы, серого цвета, отечны. Выявление постинъекционного гнойного процесса в проекции магистральных сосудов требует особенно тщательного обследования пациента в дооперационном периоде с применением методов ультразвуковой верификации аневризм и участие в операции ангиохирурга из-за высокого риска сосудистой патологии. Клинически настораживающими моментами могут быть анамнестические указания на появление чувства жжения и резкой болезненности при очередной инъекции в бедренную или подмышечную вену, локализация воспалительного процесса в зоне крупной артерии. Минимальный объем исследования таких больных должен включать тщательный сбор анамнеза, пальпацию, аускультацию патологического очага и ультразвуковое исследование.

Установленный диагноз острого гнойного воспаления у больных наркоманией является показанием к экстренной операции под общим обезболиванием. В течение 1,5 ч от момента поступления в стационар были оперированы 135 (78,9%) пациентов. Отсрочка операции возможна только для дообследования больных при подозрении на патологию магистральных артерий и стабилизации состояния пациентов, поступивших в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. У 27 (15,8%) пациентов проведено консервативное лечение, в дальнейшем 8 (4,7%) из них были повторно госпитализированы для выполнения планового оперативного лечения после формирования сухой гангрены пальцев кисти.

По поводу абсцессов оперированы 58 (33,9%) больных. Хирургическое лечение абсцессов осуществляли по общепринятой методике. Разрезы выполняли над полостью гнойника с вовлечением в них, по возможности, имеющихся некрозов и ран. Все очаги некроза кожи иссекали в пределах здоровых тканей. Раны в области инъекции целесообразно экономно иссекать. Некрэктомия выполняли с иссечением

стенок абсцесса в пределах здоровых тканей, которые определяли по желтому цвету подкожной жировой клетчатки и активной кровоточивости. Рану промывали растворами антисептиков – 3% перекисью водорода и 0,02% водным раствором хлоргексидина. Обязательно осуществляли посев гнойного отделяемого для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам. Иссеченные некротические ткани исследовали гистологически. У 39 (67,2%) пациентов операция была завершена тампонированием раны марлевыми салфетками с антибактериальными мазями на водорастворимой основе “Левомеколь” или “Левосин”. У 19 (32,8%) больных с локализацией гнойного процесса на тыле и ладонной поверхности кисти было выпол-

нено наложение дренажно-промывной системы с использованием тонких (диаметром 0,3 см) перфорированных полихлорвиниловых трубок. Сквозной дренаж укладывали на дно раны и концы его выводили через контррапертурные проколы здоровой кожи. На рану этим больным были наложены кожные швы. У 7 (36,8%) из этих пациентов послеоперационный период протекал благоприятно, раны зажили первичным натяжением. В 12 (63,2%) случаях рана нагноилась, что повлекло за собой необходимость снятия швов и ведения их открытым способом.

Из 171 больных 77 (45,0%) были оперированы по поводу постинъекционных флегмон различной локализации. В 7 (9,1%) случаях флегмоны протекали особенно

**Рис. 7. Синдром Абея, или хроническая лимфедема плеча и предплечья.**



**Рис. 8. Инфицированный венозный наружный свищ области левого бедра (указан стрелкой).**



тяжело в связи с развитием анаэробного процесса. У этих больных выполняли широкие разрезы с иссечением некротизированной подкожной жировой клетчатки, фасций и мышц в пределах здоровых тканей. После некрэктомии выполняли санацию раны растворами антисептиков, обиль-

но промывали раствором 3% перекиси водорода, вакуумировали и обрабатывали ультразвуком низкой частоты. Рану всегда вели открыто, ее рыхло выполняли марлевыми салфетками с мазями на водорастворимой основе. При необходимости для вскрытия гнойных затеков и улучшения

дренирования выполняли контррапертурные разрезы. Мазевые повязки меняли ежедневно для поддержания их дренажной функции и предотвращения преждевременного закрытия раны.

Отличительной особенностью гнойных процессов у больных наркоманией является склонность к затяжному течению процесса с формированием новых очагов некроза. Для адекватной санации гнойника у 15 (19,5%) пациентов на следующий день после операции выполнили перевязку под наркозом, иссекли вновь возникшие некрозы. Неоднократные повторные некрэктомии выполняли в дальнейшем 12 пациентам. У 54 больных удалось ограничиться одной некрэктомией.

У 10 (12,9%) пациентов при небольших объемах поражения и отсутствии признаков анаэробной инфекции были наложены дренажно-промывные системы и первичные швы на рану. Однако у 3 (30%) из них возникло прогрессирование воспаления, что явилось обоснованием вернуться к открытому ведению ран, а 7 (70,0%) пациентов в связи с развитием абстинентного синдрома самовольно удалили дренажи и покинули стационар на 2–3-и сутки послеоперационного периода. Таким образом, наложение дренажно-промывной системы и первичных швов на рану у больных наркоманией признано нами нецелесообразным.

Комбинированное хирургическое лечение выполнено 8 (4,7%) пациентам с обширными анаэробными флегмонами, развившимися как осложнение разрыва инфицированной ложной аневризмы поверхностной бедренной артерии и 3 (1,8%) пациентам с глубокими флегмонами плеча в сочетании с разрывом ложной аневризмы плечевой артерии. Прогноз лечения и исход заболевания во многом определяется

**Рис. 9. Сухие некрозы ногтевых фаланг пальцев через 35 сут после тромбоза пальцевых артерий, развившегося на введение взвеси коаксила.**



**Рис. 10. Формирующийся некроз кожи правого бедра над областью разрыва ложной инфицированной аневризмы.**



**Таблица 5. Результаты лечения в зависимости от его начала и степени ишемии к моменту госпитализации**

Острая ишемия конечности (по В.С.Савельеву, 1987)		Сроки от внутриартериального введения взвеси коаксила до начала лечения		Оперативное вмешательство
степень ишемии	количество наблюдений	время, ч	количество наблюдений	уровень ампутации
I Б	13	0–4	8	–
II А	3	5–16	6	Средние фаланги пальцев кисти
II Б	5	17–24	4	Основные фаланги пальцев кисти
III Б	1	25–72	4	Нижняя треть плеча



объемом предоперационного обследования, в частности возможности дуплексного исследования при поступлении пациентов с гнойными процессами в проекции магистральных сосудов. Нагноившаяся ложная аневризма артерии, обнаруженная интраоперационно во время экстренного вмешательства, в 3 случаях привела к гибели больных от профузного кровотечения, несмотря на то что в 1 случае операцию продолжил сосудистый хирург. В последующем при локализации гнойно-воспалительных процессов в зоне крупных артерий УЗИ было обязательным. При признаках развития ложной аневризмы или подозрении на эту патологию в операционную бригаду в обязательном порядке должен быть включен ангиохирург. Косвенными признаками поражения сосуда являются упоминание в анамнезе на более чем 6-месячное внутривенное введение наркотического препарата в верхнюю треть бедренной вены и локализация гнойника в зоне крупного сосуда. Диагноз до операции в 6 случаях был подтвержден данными УЗИ.

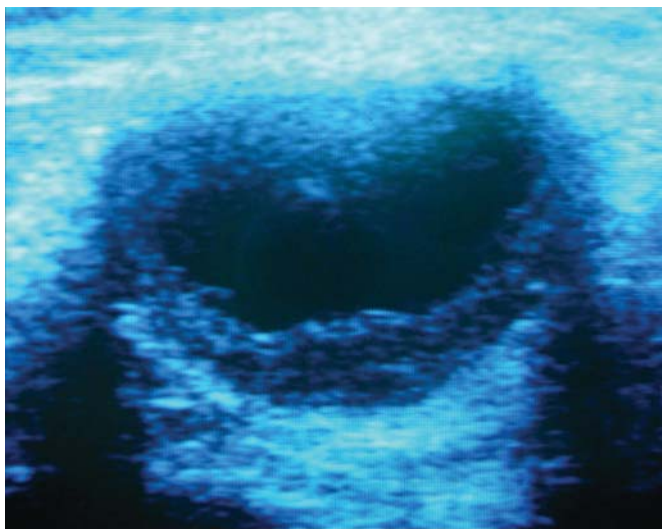
В условиях выраженного гнойного воспаления, тотального поражения подкожной жировой клетчатки, фасций и мышц реконструктивное вмешательство на сосудах считали нецелесообразным. Того же мнения придерживаются А.Н.Куликова (2000 г.), X.Zhao (1998 г.), S.Aroa (2001 г.), A.Behera (2003 г.) и др. Перевязка плечевой артерии во всех случаях не привела к фатальному нарушению кровоснабжения тканей предплечья и кисти (рис. 13).

На основе наблюдения за 22 больными наркоманией нами разработана схема обследования и лечения пациентов с острой ишемией после введения взвеси таблетированных препаратов в артерии верхних конечностей. При поступлении все пациенты были консультированы ангиохирургом, в течение суток выполнено УЗИ сосудов верхней конечности и мягких тканей. В дальнейшем проводили УЗИ-контроль через 3–4 дня. Лечение начинали с консервативной терапии в течение 10–12 сут дезагрегантами, антикоагулянтами, спазмолитиками. В 8 случаях для этой цели и из-за облитерации перифериче-

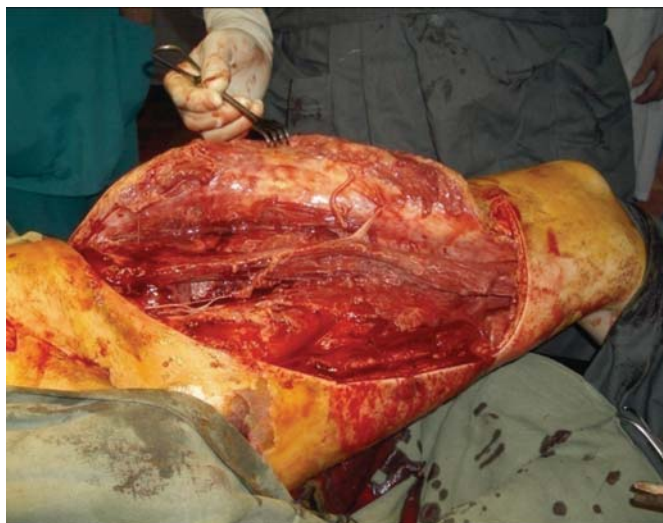
ских вен был установлен подключичный катетер. Раствор низкомолекулярного декстрана реополиглюкина 10%, который способствует восстановлению кровотока в мелких капиллярах и оказывает дезинтоксикационное действие, использовали в дозе 400 мл в сутки. Применяли ежедневно трентал (пентоксифиллин) в максимальной суточной дозе 1200 мг в 1,5 л раствора Рингера. Действие трентала выражается в торможении агрегации тромбоцитов и эритроцитов, повышении их эластичности, снижении концентрации фибриногена в плазме крови и усилении фибринолиза, способствуя снижению вязкости крови и улучшению ее реологических свойств. Применение пентоксифиллина способствует

улучшению микроциркуляции и снабжению тканей кислородом, в большей степени в конечностях. Гепарин по 5 тыс. МЕ (1 мл) 2 раза в сутки. Папаверин по 40 мг 4 раза в сутки – миотропное спазмолитическое средство, понижающее тонус и уменьшающее сократительную деятельность гладких мышц, оказывая тем самым сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. В комплексную терапию включали также антибиотики широкого спектра действия, витаминотерапию, физиотерапию и раннюю лечебную физкультуру. Местно использовали полуспиртовые повязки с ежедневной их сменой. При уменьшении отека, купировании болевого синдрома, отсутствии признаков гнойно-воспалительного

**Рис. 11. Полость ложной аневризмы поверхностной бедренной артерии.**



**Рис. 12. Тотальная флегмона левого бедра, развившаяся как осложнение разрыва инфицированной аневризмы общей бедренной артерии.**



процесса и прогрессирования некроза больных выписывали из стационара с рекомендациями амбулаторного лечения до формирования демаркационной линии некроза (2–3 нед). У 13 (59,1%) больных достигнут положительный эффект от консервативной терапии с восстановлением функции пальцев и кисти. При повторной госпитализации после четкого отграничения некроза через 17–22 сут 8 пациентам была выполнена плановая ампутация на разных уровнях I–V пальцев кисти. У 5 (22,7%) больных выполнены ампутации на уровне основных фаланг, у 3 (13,6%) – на уровне средних. Успех лечения таких больных во многом обусловлен сроками от внутриартериального введения препарата до начала терапии и степенью ишемии (табл. 5). Играет роль и плотность вводимой взвеси (т.е. количество использованных таблеток). Ишемия III Б степени была выявлена у 1 пациента, поступившего в клинику на 3-и сутки после введения в плечевую артерию взвеси из 90 таблеток коаксила. Не вызвала сомнения клиника формирующейся гангрены предплечья: пульсация лучевой артерии отсутствовала, отмечены интенсивные боли в руке, кожные покровы ее были бледными, с серым оттенком, четкая зона некроза не определялась, пассивных движений в кисти и локтевом суставе не было. При УЗИ кровоток по артериям предплечья не определялся. Была выполнена ампутация плеча на уровне нижней трети.

Таким образом, наш опыт свидетельствует, что стационарное лечение после внутриартериального введения взвеси лекарственных препаратов у больных наркоманией должно начинаться как можно раньше, поскольку это во многом определяет жизнеспособность конечности. Наиболее оправдана тактика дезагрегантной и спазмолитической консервативной терапии, направленной на снижение степени ишемии. Если некрозы пальцев еще не отграничились, но уменьшился отек их и отсутствуют гнойные осложнения, а состояние больных стабильно, пациенты могут быть отпущены на амбулаторное лечение. Оперативное лечение в таких случаях следует выполнить при повторной госпитализации после формирования четкой линии демаркации. Экстренные хирургические вмешательства в объеме ампутации возможны при развитии влажной гангрены на фоне ишемии III Б–III В степени.

В комплексе лечения гнойных постинъекционных осложнений у больных наркоманией общая терапия является необходимой составляющей, такой же важной, как и хирургическое вмешательство. Особое внимание приходится уделять купированию боли в послеоперационном периоде, а также состояниям, связанным с злоупотреблением психоактивными веществами.

Адекватное обезболивание в послеоперационном периоде ненаркотическими анальгетиками у наркоманов практически невоз-

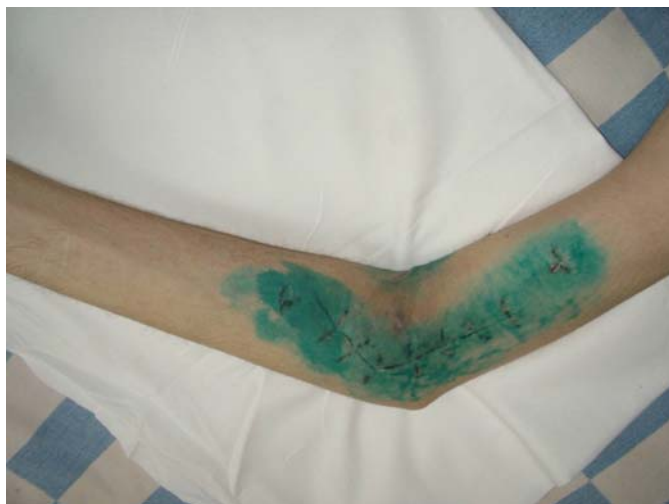
можно. Эффективным является использование нестероидных противовоспалительных препаратов – индометацина, диклофенака, вольтарена, которые обладают не только противовоспалительным, но и обезболивающим эффектом. Из опиоидных анальгетиков обосновано использование трамала (трамадола гидрохлорид) в суточной дозе не более 400–600 мг.

При специфических явлениях, сопутствующих наркомании, и развитии абстинентного синдрома использовали симптоматическую детоксикационную терапию (инфузионную терапию, раствор гемодеза, тиопентала натрия, проводили форсированный диурез), антидепрессанты (амитриптилин в суточной дозе до 150–200 мг), транквилизаторы (фенозепам, фенибут), нейролептики (тиаприд – оказывает антидофаминергическое действие, назначается внутрь по 0,2–0,4 г в сутки с постепенным снижением дозы, аминазин внутримышечно в разовой дозе 150 мг, но не более 1 г в сутки), антиконвульсанты (конвулекс в суточной дозе 600 мг). Назначение специфической терапии осуществляли после консультации психоневролога. Лечение 3 и 4-й фаз абстиненции на фоне гнойного процесса проводили в отделении интенсивной терапии, при возможности – с переводом в специализированные клиники.

При работе с больными наркоманией как с потенциальным источником инфицирования вирусами гепатитов В, С, ВИЧ пристальное внимание следует уделять защите медицинского персонала. Особые меры необходимо предпринимать в течение оперативного вмешательства. Хирурги и персонал, имеющие повреждения на коже, к работе с данным контингентом больных допускаться не должны. Необходимо исключить пребывание в операционной лиц, не участвующих в операции. Весь персонал должен быть в двух парах одноразовых резиновых/латексных перчаток (либо специальных), непромокаемых фартуках, одноразовых халатах, защитных щитках (очках). В ходе операции необходимо избегать передачи острых инструментов из рук в руки.

Общая летальность составила 4,6% на 171 пациента. Из 8 умер-

**Рис. 13. Пациент на 13-е сутки после перевязки плечевой артерии в связи с развитием ложной аневризмы, разрыва ее и развития флегмоны плеча.**



ших 7 были оперированы по поводу обширных анаэробных флегмон. Послеоперационная летальность составила 4%. Причиной смерти 6 (85,7%) пациентов из этой группы стала интоксикация с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности. От аррозивного кровотечения из подмышечной артерии погиб 1 (14,3%) пациент. Тяжелый ангиогенный сепсис с полиорганными проявлениями послужил причиной смерти еще 1 пациентки. Таким образом, в 6 случаях из 8 летальный исход был обусловлен значительной распространенностью гнойного процесса, характером флоры и сопутствующей патологией.

По поводу гнойно-воспалительных заболеваний, развившихся после инъекции наркотических препаратов, в первые сутки после госпитализации было оперировано 144 пациента. У 15 (10,4%) пациентов с обширными флегмонами различной локализации в последующем выполнены 42 этапных некрэктомии. Средняя продолжительность госпитализации в этой группе составила  $25,0 \pm 3,3$  койкодня.

Следует отметить, что больные наркоманией стремятся покинуть стационар как можно раньше, часто не дожидаясь купирования воспалительного процесса. Из 58 больных, оперированных по поводу абсцессов, 17 (29,3%) самостоятельно покинули стационар в первые 3 сут после операции. У остальных (41 пациент) средняя продолжительность госпитализации составила  $8,0 \pm 2$  койкодня. В группе оперированных по поводу флегмон с неосложненным течением (51 пациент) 7 (13,7%) также покинули стационар в первые 3 сут после операции. У оставшихся 44 больных средняя продолжительность госпитализации составила  $15 \pm 2,7$  койкодня.

Оценка отдаленных результатов у больных наркоманией также затруднена из-за характерологических и социальных особенностей. Из 163 выписанных пациентов спустя 7 мес 75 (46,0%) больных были потеряны для оценки отдаленных результатов – они либо сменили место жительства, либо отказались от осмотра и опроса.

Из 88 пациентов, у которых удалось собрать катамнез или осмот-

реть их спустя 7–18 мес после операции по поводу постинъекционных гнойно-септических заболеваний, умерли 34 (38,6%) человека из-за осложнений основного заболевания (передозировка и отравление психоактивными препаратами), 1 (1,1%) пациент погиб от СПИДа. Из оставшихся 54 больных 9 (16,6%) стали инвалидами II группы из-за выполненных ампутаций конечностей.

У 12 (22,2%) больных в течение 10 мес после выписки из стационара проведены повторные оперативные вмешательства по поводу постинъекционных гнойных процессов иной локализации в других лечебных учреждениях. У 33 (61,1%) пациентов отмечены хорошие функциональные и эстетические результаты лечения, из них только 12 (22,2%) не употребляют наркотические препараты в течение 6 мес и более.

## Выводы

1. Прогрессивно увеличивается число пациентов с гнойно-септическими постинъекционными осложнениями, развившимися на фоне наркомании. Это гнойно-воспалительные процессы мягких тканей (73,2% наблюдений), вен (7,4%) и артерий (19,8%). Генерализация воспалительного процесса приводит к развитию сепсиса в 2,4% случаев и бактериального эндокардита правых отделов сердца – в 1,8% наблюдений. Причины развития этих осложнений – приготовление препаратов для инъекций в антисанитарных условиях, использование нестерильных шприцов, нарушение техники внутривенных инъекций, плохое качество вводимых суррогатов из-за применения агрессивных сред-растворителей.

2. Клинические проявления гнойно-септических постинъекционных осложнений мягких тканей у наркоманов имеют свои особенности:

- у 7,4% пациентов гнойный процесс протекает на фоне нормальной температуры, без классических местных признаков воспаления;

- локализация гнойников, в том числе абсцессов и флегмон, соответствует проекции поверхностных вен либо крупных магистральных сосудов;

- типична многофокусность гнойных процессов;

- характерно наличие самопроизвольно вскрывшихся гнойных очагов;

- для гнойных процессов, развившихся как осложнение введения первитина, характерны некрозы кожи черного цвета “пергаментного” вида и клетчатки серого цвета, бензиновый запах экссудата;

- после операции часто возникают рецидивы гнойного воспаления с формированием новых очагов некроза;

- нередко наблюдается длительное заживление ран и развитие лимфедемы;

- типично сочетание общих симптомов воспаления с проявлениями наркомании (абстинентным синдромом или наркотическим опьянением);

- кожные поражения (гиперпигментация, язвы, расчесы, следы инъекций, рубцы по ходу облитерированных вен) настолько специфичны, что могут служить косвенным признаком наркомании.

3. Острый тромбоз артерий и ишемия тканей верхних конечностей, вплоть до развития гангрены – наиболее частое сосудистое осложнение у больных наркоманией, использующих для инъекций кустарно изготовленные взвеси таблетированных препаратов (коаксил).

4. При длительных инъекциях наркотических препаратов наиболее тяжелые изменения вен – это тромбоз общей бедренной вены. Самое грозное поражение артерии – образование ложной аневризмы с ее инфицированием и разрывом.

Результатами наших исследований стали следующие практические рекомендации:

1. После вскрытия гнойника и выполнения радикальной некрэктомии у больных наркоманией целесообразно открытое ведение ран в связи с существующими у них особенностями течения раневого процесса.

2. При гнойном процессе в проекции магистральных сосудов необходимо помнить об опасности развития осложненной аневризмы магистральной артерии, поэтому в алгоритм обследования необходимо включать УЗИ сосудов этой зоны и консультацию сосудистого хирурга с привлечени-



ем его, при подтверждении диагноза, в хирургическую бригаду.

3. При лечении пациентов с тромбозом артерий верхних конечностей как осложнения внутриапериартериального введения взвесей таблетированных форм препаратов необходимо придерживаться выжидательной тактики. В комплекс лечения обязательно включение дезагрегантов, антикоагулянтов, спазмолитиков, антибиотиков широкого спектра действия, витаминно- и физиотерапии, и лечебной физкультуры. Местное лечение должно включать в себя применение полуспиртовых повязок с ежедневной их сменой. При уменьшении отека, купировании болевого синдрома, отсутствии признаков гнойно-воспалительного процесса и признаков прогрессирования некроза пальцев больных выписывают на амбулаторное лечение до формирования зоны демаркации (2–3 нед). При повтор-

ной госпитализации выполняют ампутацию пальцев по линии демаркации некроза.

4. При диагностических и лечебных манипуляциях с больными наркоманией необходимо строгое соблюдение правил безопасной работы из-за высокого риска инфицирования вирусами гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции.

#### Литература

1. Береберийский С.Я., Паницкая Г.Е., Баранович С.Ю. Лечение гнойно-септических осложнений у наркоманов. Актуальные вопросы хирургии. Сб. науч. трудов, посвященный 90-летию проф. Богатова. Астрахань, 1998; 194–6.
2. Бубнова Н.А., Акинчик Л.Г., Тонз Р.В. Гнойная хирургическая инфекция у наркоманов и ВИЧ-инфицированных больных. Амбулатор. хирург. 2003; 3 (3): 24–6.
3. Дюжиков А.А., Карнов А.В., Филоненко А.В. Критическая ишемия конечностей как результат хронической травмы сосудов у наркоманов. Материалы III Международного конгресса стран и регионов. Петрозаводск, 1999; 89–90.
4. Куликова А.Н. Постинъекционные гнойно-воспалительные и травматические

сосудистые повреждения у больных наркоманией. Ангиол. и сосуд. хирург. 2000; 6 (4): 113–7.

5. Лосев Р.З., Гаврилов В.А., Царев О.А., Бузов Ю.А. Особенности хирургического лечения больных, страдающих наркоманией, с инфицированной тулсифирующей гематомой бедренной артерии. Сб. науч. трудов "Раневой процесс в хирургии и военно-полевой хирургии". Саратов, 1996; 182–5.

6. Arora S, Weber MA, Fox CJ et al. Common femoral artery ligation and local debridement: a safe treatment for infected femoral artery pseudoaneurysms. J Vasc Surg 2001; 33 (5): 990–3.

7. Fab F, Zimmerli W, Jordi M, Schoenenberger RA. Septic deep venous thrombosis in intravenous drug users. Swiss Med Wkly 2002; 132 (27–28): 386–92.

8. Feldman AJ, Berguer R. Management of an infected aneurysm of the groin secondary to drug abuse. Surg Gyn Obstet 1983; 157: 519–22.

9. Lechot P, Schaad H-J, Graf S et al. Group A streptococcus clones causing repeated epidemics and endemic disease in intravenous drug users. S J Infect Dis 2001; 33 (1): 41–6.

10. Schondorf J, Jungeblut M, Brochbagen HG et al. Infection of deep soft tissues of the neck in intravenous drug abuse. Laringorhinologie 2000; 3: 171–3.

## Результаты и осложнения лапароскопических операций при холедохолитиазе и стриктуре дистального отдела общего желчного протока

С.Н.Переходов, О.А.Долгов

Федеральное государственное учреждение III Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого, Москва; Государственное учреждение здравоохранения Ульяновская областная клиническая больница, отделение общей хирургии

**Ж**елчно-каменная болезнь (ЖКБ) является распространенным заболеванием и встречается у 10–15% населения [1, 2, 3]. Самыми частыми осложнениями ЖКБ являются холедохолитиаз, который встречается у 8,1–26,8% больных, и стеноз дистального отдела общего желчного протока, который встречается у 3–40% больных с холедохолитиазом [4, 5]. Резидуальный холедохолитиаз встречается в 2–10% наблюдений [6]. Эти

осложнения остаются основной проблемой в лечении больных ЖКБ. Внедрение новых диагностических и хирургических технологий не решило многих вопросов этой проблемы [7, 8]. В настоящее время “золотым стандартом” лечения данной патологии является выполнение эндоскопической папиллосфинктеротомии с последующей лапароскопической холецистэктомией. Но выполнение ее не всегда возможно. Причинами являются неудачи ка-

нюляции большого дуоденального сосочка вследствие анатомических особенностей (папилломатоз, околососочковые дивертикулы), а также высокий риск развития панкреатита и панкреонекроза при манипуляциях на фоне панкреатита, недостаток высококвалифицированных эндоскопистов и оборудования.

#### Цель исследования

Оценить возможности лапароскопических операций в тех слу-



чаях, когда эндоскопические манипуляции не доступны, используя в основном одноэтапный метод лечения осложненных форм ЖКБ.

### Материал и методы

С 2002 г. в отделении общей хирургии Ульяновской областной клинической больницы используются эндохирургические способы лечения ЖКБ, осложненной холедохолитиазом и стенозом дистального отдела холедоха. За этот период выполнено 67 операций с применением лапароскопических методик.

Среди пациентов было 54 женщины и 13 мужчин в возрасте от 24 до 80 лет.

По экстренным показаниям госпитализировано 33 (49,3%) человека. Механическая желтуха осложняла течение ЖКБ у 32 (47,7%) пациентов. Острый холецистит сочетался с холедохолитиазом и стенозом дистального отдела холедоха у 29 (43,2%) больных. Резидуальный холедохолитиаз после ранее выполненной лапароскопической холецистэктомии встретился у 1 (1,5%) больного.

Всем больным проведены лабораторные исследования, выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с осмотром большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК). Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография выполнена 5 больным. Всем больным проводилась интраоперационная лапароскопическая холангиография.

### Результаты и обсуждение

Попытка лапароскопического лечения предпринята у 70 человек. Эндохирургические вмешательства были эффективными у 67 человек (95,7%).

У 24 больных были явления механической желтухи при поступлении или в анамнезе. Четких дооперационных данных за патологию холедоха при проведении УЗИ и ФГДС с осмотром БСДК не получено. Диаметр холедоха по данным УЗИ колебался от 5 мм до 1 см. Интраоперационная холангиография патологии холедоха также не выявила. Операция закончена лапароскопической холецистэктомией с оставлением дренажа в холедохе.

У пятерых больных во время проведения лапароскопической интраоперационной холангиографии выявлены конкременты гепатохоледоха. Диаметр его не превышал 5–6 мм. В связи с этим для избежания образования в послеоперационном периоде рубцовой стриктуры холедохотомия не проводилась. Этой группе больных проведена лапароскопическая холецистэктомия с наружным дренированием холедоха через культю пузырного протока. В последующем им проведены сеансы экстракорпоральной дистанционной литотрипсии.

У четырех больных с единичными конкрементами отмечен хороший эффект от лечения. У одной больной с множественными камнями холедоха качественного дробления и адекватного отхождения фрагментов камней в двенадцатиперстную кишку добиться не удалось. Этой больной в последующем произведена лапаротомия, холедохолитотомия, наружное дренирование общего желчного протока. У 29 больных при лапароскопической интраоперационной холангиографии выявлены конкременты гепатохоледоха и диаметром общего желчного протока от 0,7 до 1,5 см. У всех больных выявлены единичные конкременты диаметром от 0,5 до 1,5 см в диаметре.

Извлечение камней из холедоха выполняли различными способами. При удалении крупных конкрементов, которые хорошо визуализируются через стенку протока, применяли метод «сцеживания» граспером или диссектором. Ротикюлятор применяли для удаления камней, располагающихся в супрадуоденальной части и недостижимых граспером или диссектором. При расположении конкрементов в дистальном отделе холедоха смещали их к отверстию зондом Фогарти или корзинкой Дормиа. Малоподвижные камни дистального отдела холедоха, недостижимые ротикюля-

тором, вымывали напряженной струей физиологического раствора через трубку, введенную через холедохотомическое отверстие. Для контроля качества санации гепатохоледоха проводим холедохоскопию.

При выполнении холедохолитотомии у 2 больных не удалось эвакуировать конкременты из дистального отдела общего желчного протока. Им проведена конверсия. У еще одной больной конверсия проведена ввиду поломки иглодержателя.

Сочетание лапароскопической холецистэктомии с формированием лапароскопического холедоходуоденоанастомоза выполнено 11 больным.

Показаниями к формированию холедоходуоденоанастомоза являлись множественный холедохолитиаз с «замазкообразной» желчью и расширением холедоха более 1,5 см у 7 больных. У 4 больных показанием к формированию билиодигестивного анастомоза являлась продолжительная стриктура дистального отдела общего желчного протока (более 1 см), у 2 из них большой дуоденальный сосочек открывался в дно дивертикула двенадцатиперстной кишки.

У одной больной после ранее выполненной лапароскопической холецистэктомии выявлены камни общего желчного протока. Ей была проведена лапароскопическая холедохолитотомия, наружное дренирование холедоха по Вишневскому.

Доля послеоперационных осложнений после выполнения лапароскопических операций составила 10,4% (см. таблицу).

У 3 больных проведена релапароскопия (4,5%), у 2 по поводу обрыва билиарного дренажа. Им выполнена релапароскопия, удаления фрагмента дренажа и клипирования культи пузырного протока. У 1 больной развился

### Осложнения после выполнения эндохирургических вмешательств

Вид осложнений	Количество
Несостоятельность холедоходуоденоанастомоза с развитием перитонита	1
Обрыв билиарного дренажа	2
Подпеченочная гематома	2
Желудочно-кишечное кровотечение	1
Послеоперационный острый панкреатит	1
Итого...	7

послеоперационный острый панкреатит, который также потребовал релапароскопии, санирования, дренирования брюшной полости и сальниковой сумки.

У 1 больной развилась несостоятельность холедоходуоденоанастомоза, что потребовало проведения лапаротомии, ушивания дефекта, проведения наружного дренирования холедоха, санирования и дренирования брюшной полости.

У 2 больных диагностированы подпеченочные гематомы, у одного развилось желудочно-кишечное кровотечение из линии наложенного холедоходуоденоанастомоза. Эти осложнения купированы консервативными методами лечения.

Летальных исходов не было.

### Выводы

1. При невозможности выполнения эндоскопических вмешательств на БСДК, лапароскопиче-

ские операции высокоэффективны в лечении холедохолитиаза и стеноза дистального отдела общего желчного протока. Их можно выполнить в 95,7% случаев.

2. Показаниями к лапароскопическому вмешательству на холедохе являются единичный или множественный холедохолитиаз, продолжительная стриктура дистального отдела холедоха (около 1 см). Противопоказанием к эндохирургическим вмешательствам на холедохе является синдром "острой блокады" дистальных отделов общего желчного протока.

3. Экстракорпоральная ультразвуковая дистанционная литотрипсия показана для лечения резидуального холедохолитиаза в раннем послеоперационном периоде после лапароскопической холецистэктомии у больных с единичными камнями в узком общем желчном протоке. Операция должна завершаться обязатель-

ным дренированием холедоха через культю пузырного протока.

### Литература

1. Балалыкин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. М.: ИМА-пресс, 1996; 152 с.
2. Гальперин Э.И. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. Э.И.Гальперин, Н.В.Волкова. М.: Медицина, 1988; 268 с.
3. Ермаков Е.А. Мини-инвазивные методы лечения желчно-каменной болезни, осложненной нарушением проходимости желчных протоков. Е.А.Ермаков, А.Н.Лищенко. Хирургия. 2003; 6: 68–74.
4. Майстренко Н.А. Холедохолитиаз. Н.А.Майстренко, В.В.Стукалов. СПб.: ЭЛ-БИ-СПб, 2000; 500 с.
5. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001; 259 с.
6. Циммерман Я.С. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему. Я.С.Циммерман, Т.Г.Кунстман. Клин. мед. 2006; 8: 4–11.
7. Pasricha P.J. Therapy of sphincter of Oddi dysfunction. P.J.Pasricha, A. N.Rfloo. Gastrointest. Endosc Clin N Am 1996; 6 (1):117–25.
8. Misra S.P. Endoscopic management of choledocholithiasis: to cut, stretch or relax? S.P.Misra, P.M. wivedi. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13(12): 1180.

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

## Клинический пример трудной диагностики милиарного туберкулеза с множественными внелегочными очагами

А.О.Жуков, А.И.Щеголев, А.В. Гаврилин, Г.Г.Кармазановский, С.В.Федотов, Р.П.Терехова  
ГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздравсоцразвития РФ, Москва

В современных условиях туберкулез протекает более "агрессивно", растет количество остро прогрессирующих форм, увеличивается смертность во всех группах населения, но в большей степени среди лиц мужского пола трудоспособного возраста, безработных и асоциальных категорий граждан. Все чаще распространенные формы туберкулеза верифицируют впервые на аутопсии или незадолго до наступления смерти (Л.П.Капков, 1999).

Пациент С., 28 лет, поступил в отделение гнойной хирургии Института хирургии им. А.В.Вишневского 05.09.05 с жалобами на боль в правом коленном, левом тазобедренном суставах, наличие опухолевидных образований правой голени, в области волосистой части головы, наличие множественных свищей с гнойным отделяемым на туловище, шее, в области голеностопных суставов, слабость, повышение температуры тела до 38°C.

Считал себя больным с декабря 2003 г., когда в результате автомобильной аварии получил множественные тупые травмы мягких тканей туловища, конечностей. Через 3 нед повысилась температура тела, появились боли в поясничной области. В ЦРБ по месту жительства было выполнено вскрытие абсцессов левой ягодичной и поясничной области. Повторно госпитализирован в марте 2004 г. по поводу лихорадки, боли в области левого тазо-

бедренного сустава. Выполнено дренирование гнойных затеков в ягодичной и поясничной областях слева, в области левого тазобедренного сустава. В декабре 2004 г. выполнено вскрытие абсцесса в подчелюстной области справа, инфильтрата левой стопы. Последняя госпитализация с 16.03.05 по 13.05.05 в ГКБ Москвы, где находился с диагнозом: сепсис, септикопиемия, двусторонняя пневмония, пандактилит I пальца левой кисти, гнойный гонит и параартикулярная флегмона справа, флегмоны обеих стоп, артриты голеностопных суставов, множественные абсцессы шеи, грудной клетки, поясничной и ягодичной областей слева. Произведено вскрытие 20 гнойных очагов, ампутация I пальца левой кисти по поводу пандактилита. При микробиологическом исследовании получен рост *Staphylococcus aureus*. При гистологическом исследовании тканей гнойного очага морфологических признаков специфического воспаления не выявлено. Кроме того в 2002 г. пациент обследован по поводу длительно протекающей пневмонии в туберкулезном диспансере. Диагноз туберкулеза не был подтвержден, однако назначена специфическая терапия с положительным эффектом. В течение 5 лет пациент производил себе внутривенные инъекции героина, являлся носителем вируса гепатита С.

При поступлении в Институт хирургии состояние больного тяжелое. Истощен (рост 162, масса тела 55 кг). Сознание ясное. Частота дыхания (ЧД) 20 в 1 мин. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 уд/мин. Артериальное давление (АД) 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное. Движения в левом тазобедренном, правом коленном суставах резко болезненны, ограничены, выраженная крепитация суставных поверхностей, периартикулярный отек области правого коленного сустава, баллотирование надколенника. В области голеностопных суставов, на спине, передней грудной стенке, ягодицах имеется множество (всего 16) послеоперационных рубцов, большинство с гнойными свищами. Ампутационная культя I пальца левой кисти. Увеличены паховые лимфоузлы слева. На левой голени

ни в средней и верхней трети три опухолевидных образования 5×3 см, с флюктуацией, без гиперемии кожи. В теменной области определяется опухолевидное образование диаметром 3 см с флюктуацией. На заднелатеральной

поверхности правой голени рана длиной 4 см с обильным гнойно-геморрагическим отделяемым (рис. 1–8).

Общий анализ крови при поступлении: Нб 92 г/л, эритроциты  $3,7 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $15,8 \times 10^9/л$ ,

**Рис. 1. Гнойные свищи в области левого голеностопного сустава.**



**Рис. 2. Гнойные свищи в области правого голеностопного сустава.**



**Рис. 3. Послеоперационные рубцы и свищи на передней грудной стенке и шее.**





палочкоядерные 10,5%, сегментоядерные 79%, лимфоциты 6%, СОЭ 56 мм/ч. Прокальцитонин-новый тест 0,5 нг/л (норма – до 2 мг/л). Общий анализ мочи: уд. вес 1030, белок 0,27 г/л, сахар – нет, лейкоциты 2–4–6 в поле зрения, эритроциты 0–1–2 в поле зрения.

Рентгенография грудной клетки 05.09.05: признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии,

левосторонний осумкованный плеврит. Рентгенография: признаки костного анкилоза левого тазобедренного сустава, артроз правого тазобедренного сустава и правого коленного сустава, очаг деструкции в верхней трети правой большеберцовой кости.

УЗИ брюшной полости 05.09.05.: увеличение печени и селезенки. Диффузные изменения в парен-

химе печени. Наличие жидкости в плевральных синусах.

ЭхоКГ 05.09.05: размеры полостей сердца в норме, клапаны интактны. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Сократительная функция левого желудочка в норме.

05.09.05 выполнено вскрытие, дренирование гнойных очагов правой голени, теменной области, получен гнойно-геморрагический экссудат. При микробиологическом исследовании роста микрофлоры нет, при цитологическом исследовании скудная кокковая флора, воспалительный тип цитогаммы. Назначена антибактериальная терапия.

Клиническая картина заболевания и данные обследования в другом лечебном учреждении (микробиологическое исследование) не позволяли исключить редкую клинико-анатомическую форму сепсиса – септикопиемию, при которой определяющим диагностическим критерием является наличие вторичных, метастатических гнойных очагов. Однако для стафилококкового сепсиса характерно острое течение заболевания. За многолетний период работы мы не наблюдали случаев хронической септикопиемии. Таким образом, у данного пациента в дифференциальной диагностике на первое место вышел специфический характер воспаления, что потребовало выполнения повторных микробиологических исследований и биопсий.

12.09.05 консультация инфекциониста – хронический вирусный гепатит С низкой активности.

13.09.05 отмечено увеличение опухолевидного образования в левой паховой области, в верхней трети левого бедра. При УЗИ выявлено обширное жидкостное скопление. Под контролем УЗИ выполнена пункция, получено 200 мл гнойно-геморрагического экссудата. При цитологическом исследовании: обильная слизь, элементы воспаления, кокковая флора.

При КТ 14.09.05 выявлены признаки гнойно-деструктивного артрита левого тазобедренного сустава, жидкостные образования левой ягодицы, левого бедра (рис. 9–12). При пункции жидкостного образования левой ягодицы получен гнойно-геморрагический

**Рис. 4. Ампутационная культя I пальца левой кисти.**



**Рис. 5. Гнойный свищ лобной области.**



**Рис. 6. Послеоперационные рубцы с гнойными свищами на спине.**





экссудат. При бактериоскопии выявлена анаэробная микрофлора (*Clostridium spp.*).

15.09.05 вскрытие, дренирование гнойных очагов левой ягодицы, левого бедра. Эвакуировано 500 мл гнойно-геморрагического экссудата, произведен забор материала для гистологического исследования. Заключение патоморфологического исследования: мышечная ткань с кровоизлияниями, отеком, воспалительной инфильтрацией острого характера, мелкими некрозами. В присланном материале данных, подтверждающих микоз, туберкулез нет, среди некрозов встречаются мелкие фрагменты инородного тела (обрывки бесструктурных масс). Не исключены остатки лекарственного средства после инъекции. Продолжено местное лечение, антибактериальная терапия (тиенам 1 г 2 раза в сутки). Несмотря на проводимое лечение, состояние больного оставалось тяжелым, сохранялась лихорадка, лейкоцитоз до  $24 \times 10^9/\text{л}$ , обильное гноетечение из свищей и ран после дренирования гнойных очагов, продолжали формироваться новые очаги.

03.10.05 больной предъявил жалобы на боли в области шеи справа, повышение температуры тела до  $38^\circ\text{C}$ .

04.10.05 УЗИ мягких тканей шеи: выявлено 2 пиемических очага.

05.10.05 выполнено вскрытие, дренирование гнойных очагов передней поверхности шеи, левой голени, области правого локтевого сустава. Материал из всех гнойников направлен на микробиологическое и цитологическое исследования. Рост микрофлоры получен не был, при цитологическом исследовании данные о специфическом воспалении отсутствовали.

11.10.05 под контролем УЗИ выполнена пункция жидкостного образования в грудино-ключично-сосцевидной мышце слева, получено 10 мл гноя. Новых пиемических очагов не обнаружено.

18.10.05 при очередном цитологическом исследовании заподозрен актиномикоз. Актиномикоз – хроническая гранулематозная инфекция, в редких случаях осложняется гематогенной диссеминацией с образованием абсцессов и свищей (K.Schaal, G.Schofield, G.Pulverer, 1980).

Консультирован сотрудником инфекционной клиники. Реко-

мендована специфическая антибактериальная терапия (пени-

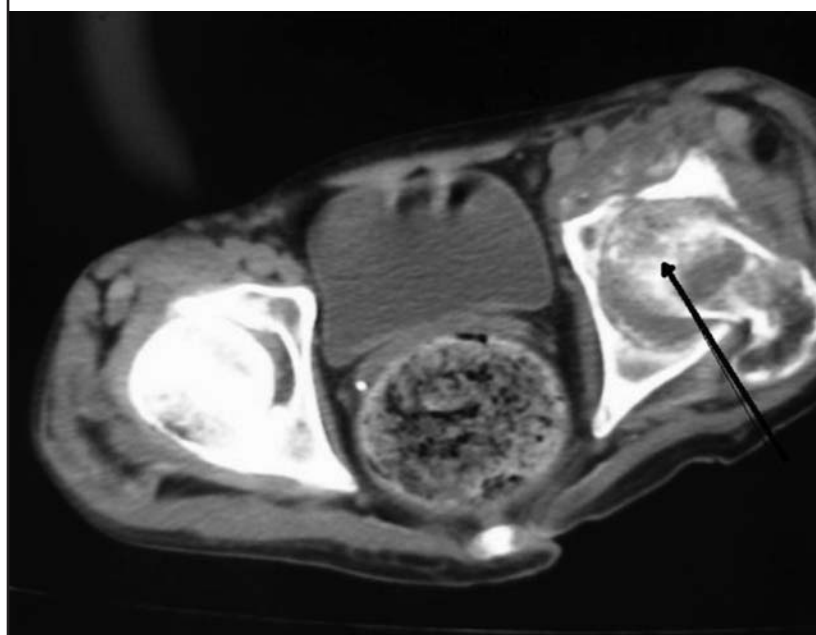
Рис. 7. Гнойный очаг на передней поверхности левой голени.



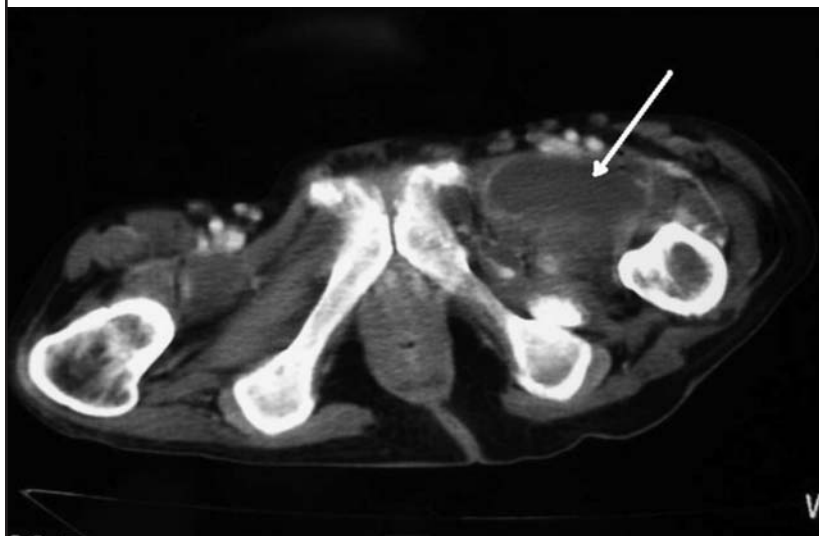
Рис. 8. Отек и участки флюктуации в области правого коленного сустава.



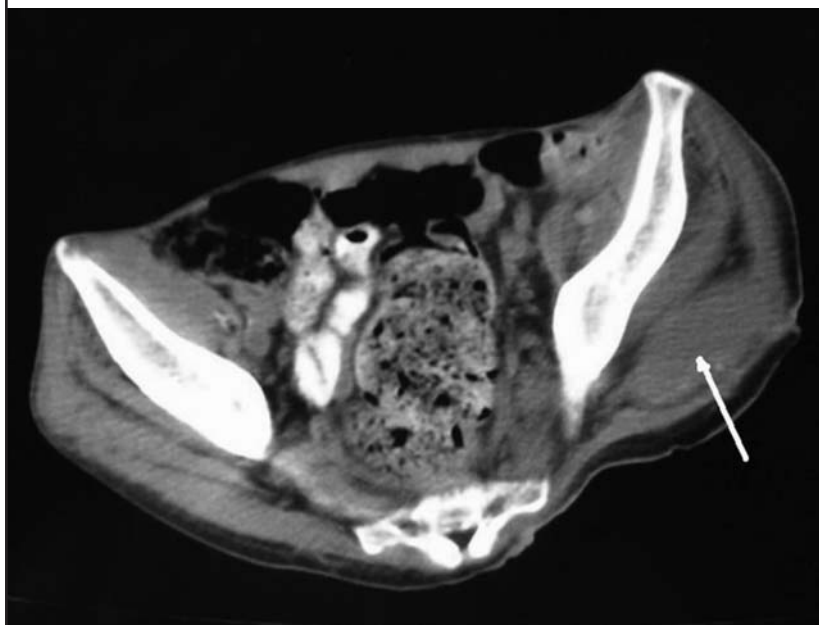
Рис. 9. Гнойно-деструктивный артрит левого тазобедренного сустава (стрелка).



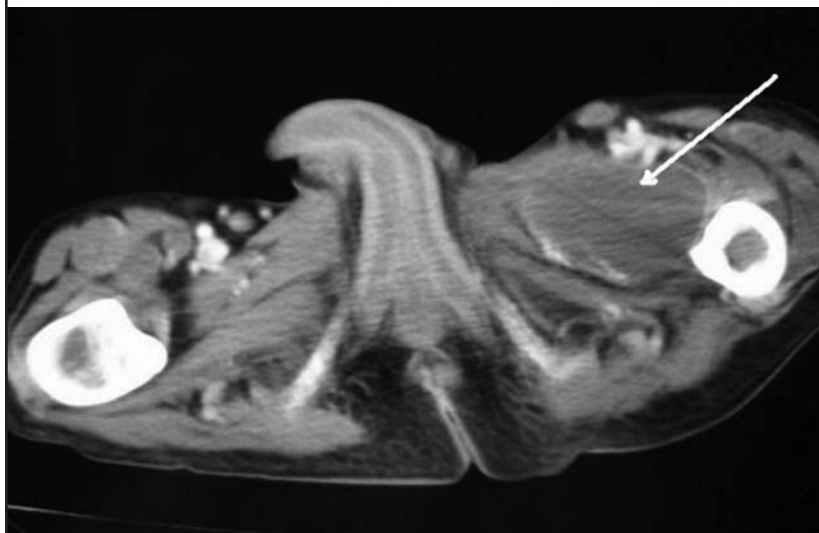
**Рис. 10. Жидкостное образование левой ягодицы в области средней ягодичной мышцы (стрелка).**



**Рис. 11. Жидкостное образование в верхней трети левого бедра (параоссальная флегмона).**



**Рис. 12. Жидкостное образование в верхней трети левого бедра распространяется каудальнее, при контрастном усилении четко дифференцируется капсула гнойника.**



циллин 3 млн ЕД 6 раз в сутки внутривенно, оксациллин 3 г 4 раза в сутки внутривенно).

19.10.05 увеличение периартикулярного отека в области правого коленного сустава, усиление болей. Рентгенологическое исследование показало признаки артрита, при пункции получен гнойно-геморрагический экссудат (рис. 13). Выполнено дренирование сустава.

На фоне продолжающейся терапии пенициллином отмечено улучшение состояния, снижение температуры до  $36,4^{\circ}\text{C}$ – $36,7^{\circ}\text{C}$  в течение 14 дней с однократным подъемом до  $38^{\circ}\text{C}$  вечером 23.10.05. Однако в подлопаточной области слева, на левой кисти, левой голени, левом верхнем веке выявлены гнойные очаги, при вскрытии которых получен гной (рис. 14, 15). При исследовании полученного материала в институте паразитологии РАМН актиномикоз не подтвержден.

28.10.05 отмечено появление влажных хрипов в верхних и нижних отделах обоих легких. При рентгенографии 29.10.05 обнаружены признаки верхнедолевой пневмонии справа, интерстициального отека легких. Осумкованное скопление жидкости в правой плевральной полости.

31.10.05 в связи с выраженной болью в области шеи выполнено КТ-исследование черепа, шеи, грудной клетки (рис. 16–18). Заключение: верхнедолевая пневмония справа. Множественные пиемические очаги в легких. Очаги деструкции грудных и шейных позвонков. Абсцессы в мышцах шеи и паравертебральная флегмона на уровне  $T_1$ – $T_{III}$ .

01.11.05 консультирован невропатологом. Заключение: после появления болей в шейной области отмечается гиперрефлексия, дизартрия. Одновременно появился гемипарез справа, без болевых знаков. Патологических рефлексов на стопах нет. Резкая болезненность мышц шеи и грудной клетки. Можно диагностировать бульбарный синдром с дислокацией зубовидного отростка II шейного позвонка вверх. Назначена иммобилизация шейным воротником. Общий анализ крови: Hb 64 г/л, лейкоциты  $38,6 \times 10^9$  л, юные 4%, сегментоядерные 46%, палочкоядерные 42,5%, лимфоциты 3%, моноциты 4%, СОЭ 74 мм/ч.



02.11.05 произведено УЗИ и лечебно-диагностическая пункция плевральных полостей. Эвакуировано 50 и 40 мл гноя с включением крошковидных масс желтовато-белого цвета.

02.11.05 больной консультирован специалистом отделения костного туберкулеза НИИ фтизиопульмонологии РАМН: характер течения заболевания, клинкорентгенологические проявления не укладываются в классическую картину туберкулеза позвоночника и суставов. Для исключения атипично протекающего туберкулеза целесообразны повторное исследование отделяемого из свищей на микобактерии туберкулеза, полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови и отделяемого из свища, цитологическое исследование соскобов со стенок свищевых ходов. Назначена антибактериальная терапия препаратами, имеющими двойную направленность (рифампицин 450 мг внутрь 1 раз утром, таваник 500 мг 1 раз в сутки).

Произведен забор материала (отделяемого из ран и свищей) для микробиологического исследования в специализированной лаборатории НИИ туберкулеза РАМН.

Несмотря на проводимую интенсивную антибактериальную терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, нарастали явления полиорганной недостаточности, неврологическая симптоматика, связанная с деструкцией шейных позвонков. 04.11.05 наступил летальный исход.

По результатам патологоанатомического исследования выявлен генерализованный туберкулез с поражением легких (милиарный туберкулез), селезенки, левого тазобедренного, коленных суставов, костей свода черепа, шейного и грудного отдела позвоночника, а также кожи туловища, лица, шеи и конечностей (рис. 19, 20).

Посмертно получены данные микробиологического исследования: рост кислотоустойчивых бактерий.

За время госпитализации (60 дней) длительность лихорадки составила 26 дней, было выполнено вскрытие и дренирование 9 гнойных очагов, 3 гнойных очага дренированы под контролем УЗИ. Проведено 11 рентгенологических исследований, а также 4

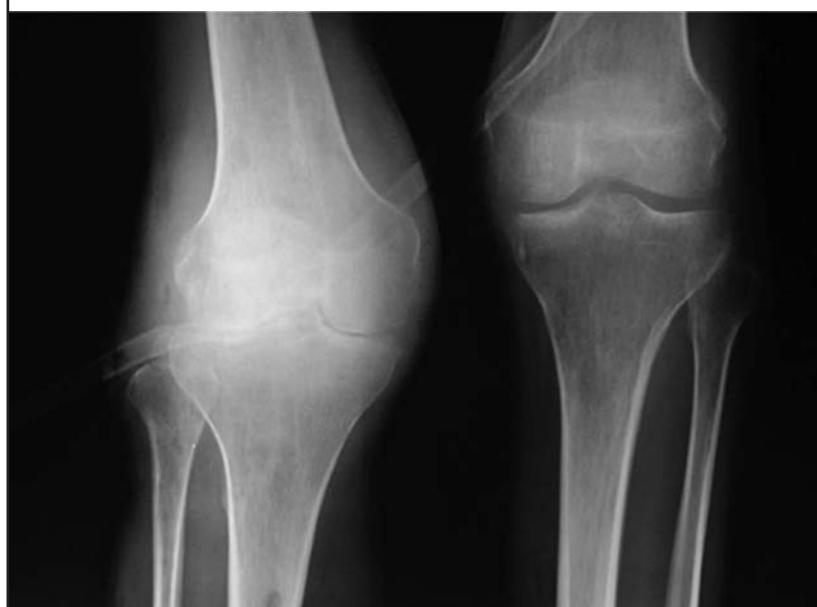
**Рис. 13. Гнойный очаг тыльной поверхности левой кисти.**



**Рис. 14. Гнойный очаг в области левого верхнего века.**



**Рис. 15. Гнойно-деструктивный артрит правого коленного сустава.**



КТ, 5 УЗИ, 26 микробиологических исследований (9 посевов из свищей и ран, 6 пунктатов с од-

ним положительным результатом – *Clostridium spp.*, 8 посевов крови с одним положительным резуль-

татом – *Serratia maps.*), 3 бактериоскопии пунктатов из тазобедренного сустава (*B. fragilis* – единичные во всех исследованиях; *Fusobacterium spp.* и *Clostridium spp.* – от 14.09.08, аэробная флора не выявлена), 10 цитологических исследований (в 9 – кокковая флора, грибы и бактерии Коха не обнаружены), 5 биопсий – микоз, туберкулез не выявлены, признаки воспаления и некроза, местных кровоизлияний. 80% прижизненных микробиологических исследований оказались отрицательными.

Таким образом, несмотря на длительный период заболевания, неоднократные обследования в специализированных медицинских учреждениях, многочисленные цитологические, микробиологические и гистологические исследования, диагноз генерализованного туберкулеза установлен только посмертно.

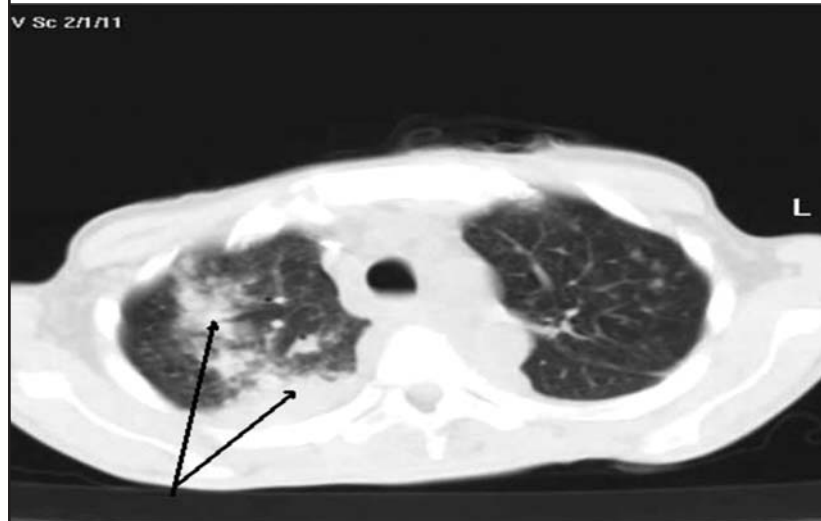
Костный и суставной туберкулез составляет 10–15% нелегочных форм заболевания с вовлечением позвоночника (50%) и широкого диапазона других костей и суставов (50%). Рентгенологические признаки костного туберкулеза неспецифичны (M.Abd El Bagi, B.Sammak и соавт., 1999).

Чувствительность прижизненной бактериоскопии на туберкулез составляет 25–75%, в то время как чувствительность ПЦР колеблется от 27,3 до 100% в зависимости от наличия микобактерий в исследуемом материале – положительные или отрицательные данные бактериоскопии (A.Kilic, W.Drake, 2006).

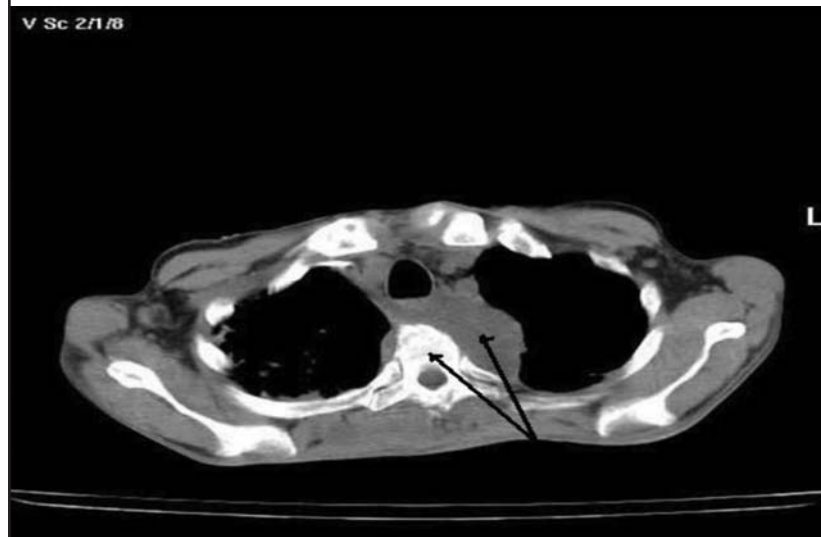
Молекулярные методы пока не могут заменить традиционные микробиологические и морфологические методы диагностики туберкулеза (T.Frieden и соавт., 2003).

При аутопсии умерших от распространенных форм туберкулеза в подавляющем большинстве случаев выявляется острейшая фаза прогрессирования процесса с преобладанием экссудативно-некротических проявлений реакции гиперчувствительности немедленного типа при минимальной или полном отсутствии специфической гранулематозной клеточной реакции, что затрудняет патоморфологическую диагностику (Д.Л.Ондрашов, 2006).

**Рис. 16.** КТ грудной клетки. Верхнедолевая пневмония справа, эмпиема плевры.



**Рис. 17.** Деструкция грудных позвонков с образованием натечника.



**Рис. 18.** Деструкция I–IV шейных позвонков.

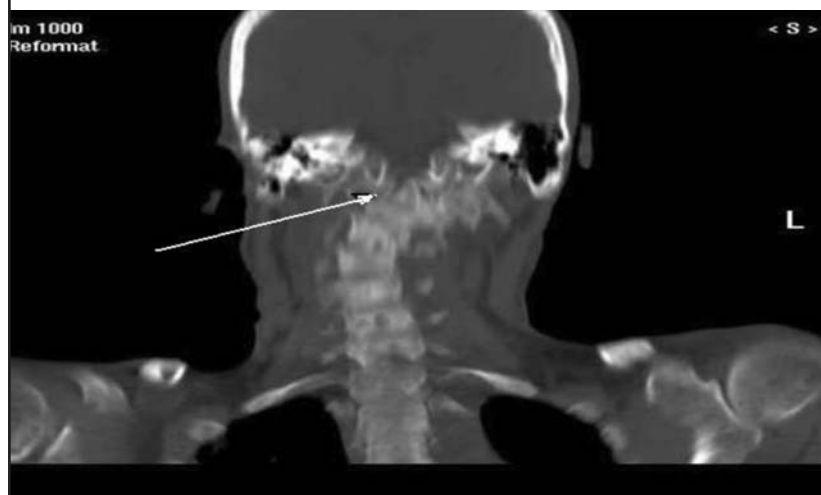




Рис. 19. Гранулема в ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

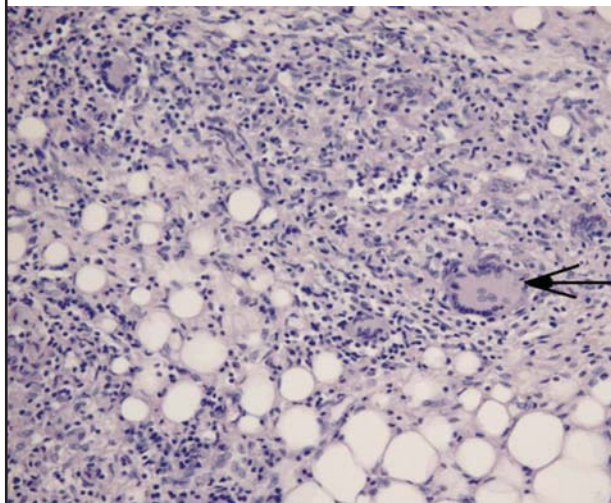
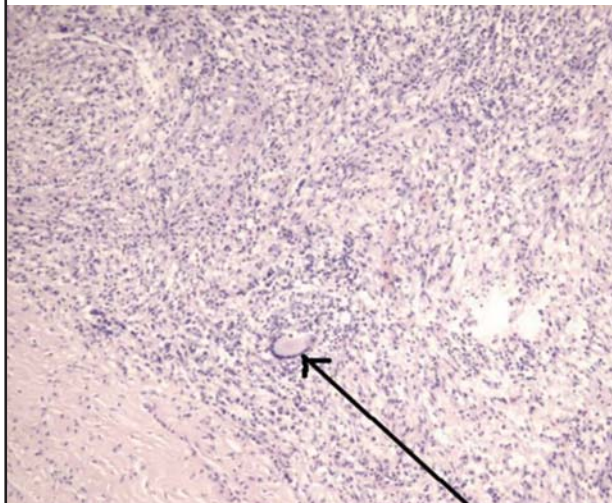


Рис. 20. Туберкулез мягких тканей левого бедра. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.



#### Литература

1. Капков Д.П. Пробл. туберк. 1999; 5: 4–7.
2. Коретская Н.М., Горло С.В. Причины смерти пациентов с туберкулезом. Пробл. туберк. 2001; 2: 43–5.
3. Кондрашов Д.Л. Патологоанатомическая и танатогенетическая характе-

- ристика туберкулеза по данным судебно-медицинской экспертизы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2006.
4. Abd El Bagi ME, Sammak BM et al. Rare bone infections "excluding the spine". Eur Radiol 1999; 9: 1078–87.
5. Frieden TR et al. Tuberculosis. Lancet 2003; 13 (362): 887–99.

6. Kilic A, Drake W. Advanced in Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis and Detection of Drug Resistance. 2006.
7. Schaal KP, Schofield GM, Pulverer G. Taxonomy and Clinical Significance of Actinomycetaceae and Propionobacteriaceae. Infection 1980; 8 (Suppl. 2): 122–30.

## Особенности комплексного хирургического лечения нейропатической формы синдрома диабетической стопы

### Клиническое наблюдение

А.М.Светухин, А.Б.Земляной, В.А.Колтунов

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

Пациентка Н., 27 лет, поступила в отделение гнойной хирургии Института хирургии им. А.В.Вишневского 29.08.07 с жалобами на наличие гнойных ран пяточной области и подошвенной поверхности правой стопы.

При поступлении состояние средней тяжести. Аускультативно в легких дыхание проводится во все отделы, единичные сухие хрипы. Частота дыхательных движений 18 в 1 мин. Область сердца и крупных сосудов не изменена, патологической пульсации нет. Границы сердца соответствуют возрастной норме. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 90 уд/мин, артериальное давление

130/90 мм рт. ст. Язык влажный. Живот не вздут, равномерно участвует в акте дыхания. Перкуторно: скопления жидкости в отлогах местах нет. При пальпации живота болезненности нет, перитонеальных симптомов нет. Перистальтика активная. Стул самостоятельный 1 раз в сутки. Область почек не изменена, при пальпации безболезненна. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отмечается снижение объема суточного диуреза до 1000 мл, мочеиспускание не нарушено. Больная в сознании, контактна, адекватна, менингеальных симптомов нет, данных за очаговую неврологическую симптоматику нет.

**При поступлении** (рис. 1): правая стопа отекая. На подошвенной поверхности имеется гнойная рана пяточной области. Отделяемое из раны скудное, серозно-гнойное. В проекции проксимальных головок плюсневых костей имеется абсцесс с формирующимися свищами, с обильным гнойным отделяемым.

**Из анамнеза.** В мае 2007 г. пациентка отметила появление трещины стопы, лечилась самостоятельно – без эффекта. В связи с развитием флегмоны стопы с 28.06.07 пациентка находилась в ЦРБ г. Перхушково.

После купирования острого инфекционного процесса проводились попытки пластического за-

крытия раны, не имевшие положительного эффекта (частичный лизис лоскута). Выписана с остаточной гранулирующей раной подошвенной поверхности правой стопы.

Повторно находилась в ЦРБ г. Перхушково с 07.08.07 по 15.08.07 в связи с нагноением раны и формированием абсцесса. Выполнено вскрытие и дренирование абсцесса. Проводились этапные некрэктомии с последующей аутодермопластикой. Однако вновь отмечен лизис пересеженных лоскутов. Выписана с остаточной гнойно-гранулирующей раной в правой пяточной области, гранулирующей раной подошвенной поверхности правой стопы.

Поступила в отделение гнойной хирургии Института хирургии им. А.В.Вишневского для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

#### **Перенесенные заболевания.**

В течение 18 лет – сахарный диабет типа 1. Уровень гликемии колеблется от 3 до 37 ммоль/л. Коррекция гликемии инсулином. В анамнезе: в 2002 г. двусторонняя факэктомия по поводу катаракты. Справа – дополнительно – витреозэктомия с протезированием стекловидного тела.

Учитывая наличие острой хирургической патологии – абсцесса стопы – пациентке после первичного необходимого дообследования планировалось выпол-

нить вскрытие и дренирование гнойного очага.

#### **Анализ при поступлении.**

Общий анализ крови: Нб 70 г/л; эритроциты  $2,95 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты  $1,29 \times 10^9$ /л; палочкоядерные 10,5%; сегментоядерные 58%; лимфоциты 18,5%; скорость оседания эритроцитов 25 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес 1015, белок 1,61 г/л, сахар 8 ммоль/л, лейкоциты 2–4–6 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: белок общий 61 г/л, альбумин 22,6 г/л; креатинин 235 мкмоль/л; глюкоза 17,86 ммоль/л.

По данным коагулограммы отмечено снижение фибринолитической активности до 300 мин, увеличение концентрации фибриногена до 5,8 г/л, снижение тромбинового времени до 12 с. Общее количество тромбоцитов составило  $3,85 \times 10^9$ /л при значительном повышении степени их агрегационной активности (до 86,6%).

Группа крови АВ (IV) четвертая, Rh положительный.

30.08.07 пациентке проведено вскрытие и дренирование абсцесса подошвенной поверхности правой стопы (рис. 2). Обнаружены некрозы, распространяющиеся до уровня I и II плюснефаланговых суставов, с вовлечением в процесс подошвенного апоневроза.

По данным бактериологического исследования от 30.08.07 биоптата из раны стопы, выделены *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Ввиду наличия у пациентки нефропатии с исходом в хроническую почечную недостаточность II степени, несмотря на то что по результатам бактериологического исследования выявлен метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus*, решено отказаться от курса антибиотикотерапии с применением ванкомицина.

В послеоперационном периоде проводились перевязки с 1% йодопионом, антиагрегантная, гипотензивная терапия.

По данным эхокардиографии от 03.09.07: размеры полостей сердца в норме. Зон акинезии и гипокинезии в левом желудочке не обнаружено. Сократительная и диастолическая функции миокарда левого желудочка в норме. Ударный объем сердца снижен.

**Рис. 1. Больная Н., 27 лет. Состояние правой стопы при поступлении.**



**Рис. 2. Больная Н., 27. Операция: хирургическая обработка гнойного очага правой стопы.**





По данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 03.09.07: ультразвуковые признаки хронического пиелонефрита.

В связи с формированием вторичных некрозов на подошвенном лоскуте (рис. 3) 04.09.07 проведена повторная хирургическая обработка гнойного очага правой стопы.

В послеоперационном периоде проводилось лечение в прежнем объеме (рис. 4).

По данным клинического анализа крови от 05.09.07 у пациентки отмечено снижение уровня гемоглобина до 60 г/л, в связи с чем 06.09.07 проведена трансфузия 320 мл отмытых эритроцитов АВ (IV) группы, резус-положительных. Проведен курс эритропоэтина (20 МЕ/кг 3 раза в неделю).

По данным клинического анализа крови от 07.09.07 отмечено повышение уровня гемоглобина до 84 г/л. По данным бактериологического исследования биоптата из раны стопы от 14.09.07: роста нет.

По данным цитологического исследования раневого экссудата от 17.09.07: деструкция нейтрофилов 60%, нейтрофилы 20%, лимфоциты 2%, полибласты 3%, макрофаги 8%, фибробласты 7%, микрофлора смешанная, скудная, тип цитогаммы воспалительно-регенераторный.

По результатам цитологического исследования принято решение о использовании повязок Aquacel® Ag Hydrofiber® (рис. 5).

На 02.10.07 правая стопа не отекает. По подошвенной поверхности имеется гранулирующая рана, идущая практически по всей медиальной стороне стопы. Длина раны 20 см, ширина – до 1,5 см. Рана выполнена грануляциями, отделяемое скудное, серозное. В дистальной части раны имеется участок размерами 0,5х0,5 см, с единичными вторичными некрозами.

Данные цитологического исследования раневого экссудата: деструкция нейтрофилов 70%, нейтрофилы 15%, лимфоциты 4%, полибласты 2%, макрофаги 2%, фибробласты 7%, микрофлора скудная кокковая, тип цитогаммы смешанный, воспалительно-регенераторный.

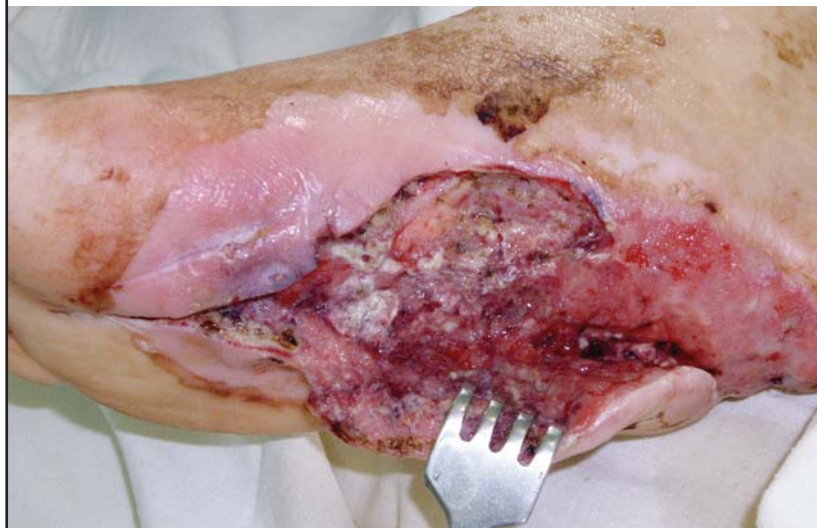
11.10.07 у пациентки появились жалобы на выраженную тошноту, рвоту до 15 раз в сутки. При до-

полнительном опросе выявлено, что данное состояние у пациентки возникало и ранее. По данному поводу не обследовалась, не лечилась. Ввиду развития водно-электролитных нарушений в связи с

частой рвотой пациентка переведена в палату интенсивной терапии.

По данным фиброзофагогастродуоденоскопии от 12.10.07: острые эрозии нижней трети пи-

**Рис. 3. Больная Н., 27 лет. Вид раны на 3-и сутки после хирургической обработки: вторичные некрозы раны стопы.**



**Рис. 4. Больная Н., 27 лет. Вид раны на 10-е сутки после повторной хирургической обработки: гранулирующая рана.**



**Рис. 5. Больная Н., 27 лет. Перевязка с Aquacel® Ag Hydrofiber®.**



**Рис. 6. Больная Н., 27 лет. Состояние правой стопы при выписке.**



**Рис. 7. Больная Н., 27 лет. Состояние правой стопы через 5 мес после выписки.**



щевода. Деформация желудка. Атрофический гастрит. Недостаточность кардии.

По данным рентгенографии желудка с контрастированием от 15.10.07: эрозии нижней трети пищевода. Рентгенологические признаки гастрита. Недостаточность кардии.

К терапии пациентки добавлены антацидные препараты, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, Тиоктаcid, противорвотные препараты, производилась коррекция водно-электролитных нарушений с положительным эффектом.

Пациентка выписана 24.10.07 г. в удовлетворительном состоянии.

На момент выписки рана стопы зажила, жалобы на тошноту, рвоту отсутствовали (рис. 6).

Диагноз при выписке из стационара: синдром диабетической стопы. Абсцесс подошвенной области, гнойно-гранулирующая рана пяточной области правой стопы после хирургического лечения флегмоны. Сахарный диабет типа 1, тяжелого течения, декомпенсация. Диабетическая нефропатия с исходом в хроническую почечную недостаточность II степени. Гастроинтестинальная форма автономной нейропатии. Артериальная гипертензия. Ретинопатия III степени. Состояние после двусторонней

факэктомии по поводу катаракты, витреоэктомии справа, протезирование стекловидного тела справа.

Пациентка вызвана для повторного осмотра через 5 мес (рис. 7).

При осмотре – состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляла.

St. localis: отека нижних конечностей нет. Кожные покровы нормальной окраски. Рана правой стопы полностью зажила. Сформировался эластичный рубец.

Синдром диабетической стопы – патологическое состояние стопы при сахарном диабете, возникающее на фоне поражения периферических нервов, кожи и мягких тканей, костей и суставов и проявляющееся острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями и гнойно-некротическими процессами. Синдром диабетической стопы наблюдается у 10–25% больных сахарным диабетом. Ампутации нижних конечностей у данной группы пациентов производятся в 15 раз чаще, чем у остального населения. От 50 до 70% от общего количества всех выполненных ампутаций нижних конечностей приходится на долю больных сахарным диабетом.

Данное наблюдение является иллюстрацией того, что в условиях специализированного стационара при участии в лечении многих клинико-диагностических отделений и при использовании современных лекарственных препаратов и перевязочных средств возможно успешное лечение пациентов с синдромом диабетической стопы на фоне длительно текущего сахарного диабета типа 1, даже с развитием тяжелых осложнений (в представленном случае в виде нефропатии с исходом в хроническую почечную недостаточность II степени, ретинопатии III степени, гастроинтестинальной формы автономной нейропатии).

— \* —



1

## Контроль гликемии при критических состояниях: современная мода или обоснованная стратегия?

В.А.Руднов  
УГМА, Екатеринбург

2

### История проблемы

#### **XIX век**

Регистрация феномена гипергликемии у раненых и лиц с тяжелыми инфекциями

*цит. по: K.Lewis. Ann Pharmacopher 2004; 37: 1243*

3

### История проблемы

#### **XIX век**

*C.Bernard, 1878*

Зарегистрировал гипергликемию у пациента с геморрагическим шоком

*цит. по: K.Lewis Ann. Pharmacopher 2004; 37: 1243*

4

## История проблемы

### XX век

Гипергликемия – адаптивная реакция  
на повреждение

*цит по: E.A.Deitch et al. Sepsis and MODS 2002*

5

## Клинические последствия гипергликемии

### Послеоперационные инфекционные осложнения

Гипергликемия (>10 ммоль/л) достоверно  
повышает риск госпитальных инфекций  
различной локализации

*S.Golden. Diabetic care 1999; 22: 1408–14*

6

## Клинические последствия гипергликемии

### Ожоговая травма

Летальность у пациентов с гипергликемией  
(>7 ммоль/л) на 17,6% выше ( $p=0,04$ )

*A.Messaadi et al. Critical Care 2005; 9 (S1): 377*

### Пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля

Гипергликемия(>9 ммоль/л) в первые сутки  
пребывания в ОРИТ сопровождается более  
высокой летальностью

*A.Tasiou et al. Critical Care 2005; 9 (S1): 376*

7

## Клинические последствия гипергликемии

### Кардиология/кардиохирургия

Гипергликемия повышает электрическую нестабильность миокарда, погибшие пациенты имели более высокий уровень глюкозы при поступлении

*J.Krisnley et al. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1471–8*

8

## Причины гипергликемии при критических состояниях

Эпинефрин	↑ Устойчивость к инсулину, глюконеогенез, глюкогонолиз, депрессия инсулиновой секреции
Глюкокортикостероиды	↑ Глюконеогенез, глюкогонолиз
Норэпинефрин	↑ Глюконеогенез, липолиз
Фактор некроза опухоли	Повышение резистентности рецепторов к инсулину
Глюкагон	Повышение устойчивости к инсулину, глюконеогенез
Гормон роста	Глюконеогенез, повышение липолиза

9

## Повреждающие эффекты гипергликемии

- Снижение антиокислительной активности
- Повышение содержания супероксида, NO
- Стимуляция синтеза **пероксинитрита**
- Снижение функциональной активности преждевременной яичниковой недостаточности, фагоцитарной активности, опсонизации
- Повреждение эндотелия
- Структурно-функциональная альтерация митохондрий
- Гликозилирование IgG и коллагена



10

### Интенсивная инсулиноterapia у пациентов ОРИТ кардиохирургического профиля "Leuven study"

Поддержание гликемии на уровне 80–110 мг/дл  
сопровождилось **снижением летальности**:

- Общей у пациентов ОРИТ: 4,6% по сравнению с 8,0% ( $p<0,04$ )
- У пациентов ОРИТ с пребыванием более 5 дней: 20,2% по сравнению с 10,6% ( $p=0,005$ )
- У пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью на 34%

*G. Van den Berghe et al. NEJM 2001; 345: 1359–67*

11

### Протокол

- Шприц-дозатор 50,0 ФР + 50 Ед актрапида
- Первоначальная скорость введения определяется исходным уровнем гликемии:  
6,1–12,2 ммоль/л – 2 Ед/ч  
>12,2 ммоль/л – 4 Ед/ч
- Коррекция дозы в зависимости от повторных результатов оценки гликемии (1–2 ч):  
>7,8 ммоль/л – 1–2 Ед/ч  
6,7–7,8 → 0,5–1,0 Ед/ч  
6,1–6,7 → 0,1–0,5 Ед/ч

12

### Интенсивная инсулиноterapia у пациентов ОРИТ "Leuven study"

Поддержание гликемии на уровне **менее 110 мг/дл**  
сопровождилось **уменьшением**:

- Бактериемий на 46%
- Числа случаев превышения N значений маркеров системной воспалительной реакции (СВР)
- Острой почечной недостаточности (ОПН) и необходимости использования ГД и ГФ на 41%
- Количества перелитой эритроцитной массы на 50%
- Частоты полинейропатий на 44%
- Затрат на антибиотики

*G. Van den Berghe et al. NEJM 2001; 345: 1359–67*

13

### Интенсивная инсулинотерапия у пациентов ОРИТ "Leuven study"

#### Особенности нутритивной поддержки

1-е сутки – 200–300 г глюкозы, в/в  
2-е сутки – комбинированное ЭП + ПП  
(18–19 ккал/кг/сут; 0,15 г азота;  
20–40% ккал за счет липидов)  
с дальнейшим переходом к полному ЭП

*G. Van den Berghe et al. NEJM 2001; 345: 1359–67*

14

### Интенсивная инсулинотерапия у пациентов ОРИТ "Leuven study"

#### Особенности нутритивной поддержки и выживаемость

Повышение выживаемости регистрируется  
в субпопуляции больных как на комбинированном  
питании (18,8% по сравнению 10,2%),  
так и на ПП (22,3% по сравнению с 11,1%);  $p < 0,05$   
Расход инсулина был значительно меньше  
на энтеральном и комбинированном питании

*G. Van den Berghe et al. NEJM 2001; 345: 1359–67*

15

### Контроль гликемии в поливалентном ОРИТ

Строгий контроль гликемии в период пребывания  
в ОРИТ (не более 7,8 ммоль/л) сопровождался  
снижением летальности у пациентов  
с гипергликемией ( $>11$  ммоль/л) –  
14,8% по сравнению с 20,9% ( $p = 0,002$ )

*Krinsley et al. Mayo Clin Proc 2004; 79: 922–1000*

16

## Интенсивная инсулинотерапия у пациентов в ОРИТ соматического профиля

*Van den Berghe et al. NEJM 2006; 354: 449*

**1-я группа** – глюкоза 10–11 ммоль/л

**2-я группа** – 4,4–6,1 ммоль/л

Старт инсулина (актрапид) – 50 IU/50 мл ФР перфузор, контроль – 1–4 ч; изменение дозирования инсулина по протоколу в зависимости от уровня гликемии

Калораж: 22–30 ккал/кг/сут; азот – 7–17,0

Липиды – 20–40%

Летальность: общая – 40% по сравнению с 37,5% ( $p>0,05$ ) у пациентов с длительности пребывания в ОРИТ >3 сут – 52,5% по сравнению с 43% ( $p=0,009$ )

17

## Клинические последствия гипергликемии

### Кардиохирургия

Уровень гликемии при поступлении в ОРИТ у детей, погибших после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением (2–60 дней), был выше ( $212\pm54$  мг/дл), чем в общей популяции ( $148\pm54$  мг/дл)

*A.J.Smerling et al. Crit Care Med 2006; 34, 12 (Suppl.): A57*

18

## Эффективность строгого контроля гликемии

ПКИ: 266/257 больных

Контроль гликемии (4,4–6,1 ммоль /л) у пациентов поливалентного ОРИТ не сопровождался снижением летальности, но число гипогликемических состояний увеличилось

*Y.Arabie et al. Crit Care Med 2006; 34, 12 (Suppl.): A65*



19

### Клинические последствия гипергликемии

#### Тяжелая черепно-мозговая травма

Ассоциация гипергликемии с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой повышает летальность больных до 50%

*A.Mohr et al. Crit Care Med 2006; 34, 12 (Suppl.): A65*

20

### Метаанализ исследований по контролю гликемии

*A.Pittas et al. Arch Intern Med 2004; 164: 2005*

Снижение относительного риска смерти (RR)

RR=0,85 (0,75–0,97) – для всех категорий больных

RR=0,58 (0,22–0,62) – для хирургических больных

21

### Что оказывает больший позитивный эффект: уровень глюкозы или доза инсулина?

Низкий уровень глюкозы, а не доза инсулина коррелирует с выживаемостью, снижением числа полинейропатий, бактериемий и содержанием маркеров системного воспаления

*Van den Bergh et al. Crit Care Med 2003; 31 (2): 634–5*

22

## Проблемы, связанные с интенсивной терапией инсулином

### Гипогликемические состояния(<2,2 ммоль/л)

- Частота гипогликемий – 5,2% (Van den Berghe, 2001), 18,7% (Van den Berghe и соавт., 2006)
- Повышение риска неврологических расстройств и летальности у пациентов с гипогликемией
- Остановили многоцентровые исследования из-за высокого процента гипогликемий:
  - VISEP
  - Glucontrol (JC Preiser, ESICM, 2006)

23

## Причины гипогликемий

S.B. Clayton et al. Crit Care Med 2006; 34: 2974–8

### Связанные с лечением

Гемодиализация  
Остановка  
искусственного  
питания

### Нарушение протокола введения инсулина

Неадекватный  
мониторинг гликемии  
Отсутствие коррекции  
скорости инфузии  
инсулина

24

## Проблемы, связанные с интенсивной терапией инсулином

### Гипогликемические состояния (<2,2 ммоль/л)

Стертость или отсутствие клинических проявлений на фоне искусственной вентиляции легких, седации и миоплегии

25

### Проблемы, связанные с работой персонала

Низкая комплаентность медицинских  
сестер при выполнении протокола

*B. Taylor Am JCM Surg 2006; 202: 1–9*

26

### Оценка мнения персонала и дополнительных затрат

Большинство медицинских сестер понимали  
необходимость протокола

Дополнительные затраты на контроль  
гликемии в госпитале – 240 988\$ в год

*D. Aragon et al. AmJ Crit Care Med 2006; 15: 370*

27

### Отношение медицинских сестер к протоколу

*SB Clayton et al. Crit Care Med 2006; 34*

Проблема	1-й этап (через 6 мес)	2-й этап (через 12 мес)
Трудности соблюдения, %	100	45
Сомнения в пользе для пациента, %	50	40



28

## Возможные пути улучшения контроля гликемии и снижения числа осложнений

29

## Совершенствование протокола и обучение персонала

*SB Clayton et al. Crit Care Med 2006; 34*

Этап	Число больных (n=70)	Количество измерений	Гипогликемии, % (измерения)	Гипогликемии на 1 пациента
0-й	5	304	7,2% (22)	4,4
1-й	12	849	2,9% (25)	2,1
2-й	17	1171	1,8% (21)	1,2
3-й	13	861	1,5% (13)	1,0
4-й	23	1715	0,3% (5)	0,21

30

## Повышение порогового значения уровня гликемии для коррекции

Yale insulin infusion Protocol >7,7 ммоль/л

Surviving Sepsis Campaign >8,3 ммоль/л

31

### Компьютерориентированный протокол

При использовании компьютерориентированного протокола интенсивной инсулинотерапии частота гипогликемий сравнима с тактикой подкожного введения препарата, при которой не удавалось достичь требуемого уровня гликемии

*A.B.Cavalcanti et al. Crit Care Med 2006; 34,12 (suppl.): A64*

32

### Роль нутритивной поддержки в контроле гликемии

Больше инсулина или меньше калорий?

33

Пациенты ОРИТ с политравмой, ожогами, сепсисом и длительностью пребывания в ОРИТ более 4 дней с калорической поддержкой **9–18 ккал/кг/сут** имели меньше осложнений и более высокую выживаемость

*J.A.Krishnan et al. Chest 2003; 124: 297–305*

34

### Эффект калоража парентерального питания на частоту гипергликемии

C.L. Ahrens et al. Crit Care Med 2005; 33 (11): 2507

Калораж	Липиды/ углеводы, %	Потребность в инсулине, %	Летальность, %
20 ккал/кг/сут	30/70	0	20
30 ккал/кг/сут	20/80	~30	30 $p > 0,05$

35

### Риск ятрогенной гипергликемии

Обсервационное исследование в медицинских центрах США  
P.Schloerb JPEN 2004; 28: 447–52

- 44 госпиталя США
- 61% используют концентрированные растворы глюкозы (**20% и более**), 15,9% используют скорость введения **более 4 мг/кг/мин**
- **RQ>1** – стимуляция липогенеза, гликозилирование белков

36

### Роль глюкозы в парентеральном питании: обсервационное исследование в медицинских центрах США

P.Schloerb JPEN 2004; 28: 447–52

Для предупреждения ятрогенной гипергликемии

#### Рекомендации

1. (15% декстроза, 4,25% аминокислоты, 20% жировая эмульсия 200,0) технология "Все в одном"
2. Общее количество глюкозы до 300 г/сут
3. Скорость введения глюкозы до 4 мг/кг/мин



37

### Адаптационная нагрузка глюкозой

у пациентов перед плановыми операциями специальными смесями *"Preop"* снижает резистентность рецепторов к инсулину  
GIOUT-4

38

### Снижение гипергликемии через повышение утилизации глюкозы Глутамин-аланин (Дипептивен)

Повышает утилизацию глюкозы (35% по сравнению с 54%) и снижает частоту госпитальных инфекционных осложнений

*P.Dechelotte et al. Crit Care Med 2006; 34: 598*

Глутамин-аланин снижает инсулинорезистентность у больных с политравмой

*B.Bakalar et al. Crit Care Med 2006; 34: 381–6*

39

### Потенциально полезные эффекты глутамина

- Снижение содержания IL-8
- Повышение уровня IL-10
- Снижение инсулинорезистентности
- Повышение IgA
- Уменьшение кишечной проницаемости

*P.Dechelotte et al. Crit Care Med 2006; 34: 598*

40

### Снижение пика постпрандиальной гликемии

- Специализированные диеты для больных сахарным диабетом (*Диазон, Нутрикомп, Глюцерна и др.*) с более низким гликемическим индексом (ГИ) по сравнению со стандартными
- Нутризон с пищевыми волокнами по сравнению со стандартным ГИ –  $19,4 \pm 1,8$  по сравнению с  $42,1 \pm 5,9$ ,  $p=0,004$

*Z.Hofman et al. Asia Pac J Clin Nutr 2006; 15: 4127*

41

### Заключение

Контроль гликемии имеет клиническое значение для отдельных групп пациентов, но соблюдение и реализация базовых принципов интенсивной терапии в хирургии имеет несомненный приоритет

42

### Заключение

- Контроль гликемии у пациентов ОРИТ необходим
- Гипергликемия не только маркер тяжести, а один из факторов, усугубляющих течение патологического процесса
- Интенсивная инсулинотерапия сложна и небезопасна, применима не во всех ОРИТ
- Пути снижения риска ятрогенной гипергликемии
  - Гипокалорическое ПП (20 ккал/кг/сут)
  - Комбинированные смеси для ПП («Все в одном»)
  - Специализированные энтеральные смеси (*Диазон, Файбер, Нутрикомп-диабет*)
  - Глутамин-аланин

