

Том 7, 2009 г., №2

инфекции в хирургии



РАСХИ

www.sia-r.ru

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



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

**Издательский холдинг
«Медиа Медика»**

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

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

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

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

Все права защищены.
©2009 «Медиа Медика»



инфекции в хирургии

Том 7

№2, 2009

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Реостеосинтез грудины с применением фиксаторов с эффектом памяти формы после срединной стернотомии в условиях хронического стерномедиастинита
АА.Вишневский, АА.Печетов, ВВ.Головтеев, ЛА.Блатун, АА.Звягин, ИА.Коряков, МЮ.Коллеров, ДЕ.Гусев

5

Основные направления диагностики и профилактики папилломавирусной инфекции

ВВ.Бояринцев, НА.Самойлова, АС.Самойлов, АП.Серета

10

Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии: использование антибиотиков в костном цементе

НА.Ефименко, АА.Грицюк, АП.Серета, ДВ.Давыдов, АС.Самойлов

15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концентрация прокальцитонина и морфологические изменения тканей ожоговых ран

АУ.Лекманов, ЛИ.Будкевич, ВВ.Сошкина, ЕГ.Колокольчикова

27

Проблемы диагностики сепсиса в остром периоде тяжелой термической травмы

АВ.Лыков, ПИ.Мионов, ВА.Руднов

32

Интраабдоминальные инфекционные осложнения в неотложной хирургии

АП.Фаллер, БК.Шуркалин, ВА.Горский, ОИ.Мазурова, БЕ.Титков, АМ.Череватенко

36

Способность возбудителей флегмон мягких тканей формировать биопленки

СБ.Фадеев, НВ.Немцева, НБ.Перунова, ВС.Тарасенко, ОВ.Бухарин

41

Диагностическая и прогностическая роль белков острой фазы при остром панкреатите

ВА.Зурнаджьянц, ЭА.Кчибеков

45

Значение синдрома ишемии-реперфузии в развитии эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости

ПЕ.Пермяков, АА.Жидовинов, ВА.Зурнаджьянц, В.Л.Красилов

47

Этапное лечение посттравматического перитонита у пострадавших с повреждениями живота при сочетанной травме

ВВ.Багдасаров, ЕА.Багдасарова, ВШ.Рамшвили, ДН.Проценко, ДА.Шатино

51

Факторы риска летального исхода при политравме

РМ.Габдулхаков, МВ.Тимербулатов, ЕБ.Гельфанд, БР.Гельфанд, ДН.Проценко, АИ.Ярошецкий

55

Сравнительное хромато-масс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и перитонеальном экссудате брюшной полости при гангренозно-перфоративном аппендиците

НБ.Бойко, ГА.Оситов, НВ.Белобородова, ВА.Курачов

58

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Гангрена Фурнье, осложненная тотальной забрюшинной флегмоной (случай из практики)

АВ.Калиниченко, СА.Гельфанд, ГП.Спасов, МБАгеенко, ВЕ.Пак

62

Этапное лечение больной с распространенным перитонитом, высокой кишечной непроходимостью, послеоперационными несформированными кишечными свищами, потерей массы тела около 50% (клиническое наблюдение)

ЕГ.Тригорьев, ГП.Спасов, МВ.Садах, ВИ.Капорский, СА.Гельфанд, МБАгеенко, АЮ.Козлова

64

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Катетеризация мочевого пузыря

АК.Чепуров

66

ПРЕЗЕНТАЦИЯ

Антибиотики в хирургии и интенсивной терапии

БЗ.Белоцерковский, ЕБ.Гельфанд, ДН.Проценко, ТВ.Попов, ВГ.Краснов

70

ЮБИЛЕЙ

Профессор Юсиф Абульфатович Амирасланов (к 60-летию со дня рождения)

77

ИНФОРМАЦИЯ

78

Реостеосинтез грудины с применением фиксаторов с эффектом памяти формы после срединной стернотомии в условиях хронического стерномедиастинита

А.А.Вишневский, А.А.Печетов, В.В.Головтеев, Л.А.Блатун, А.А.Звягин, И.А.Коряков,
М.Ю.Коллеров, Д.Е.Гусев
ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздравсоцразвития России

В последние 20 лет благодаря достижениям современной антибактериальной терапии, успехам реаниматологии и анестезиологии смертность от острого медиастинита значительно снизилась. Однако число больных с осложнениями после срединной стернотомии остается достаточно велико и потребность в их лечении по-прежнему высокой – 0,75–4,0% (F.Robiscek, 2004; M.Puc, 2004; D.Song, 2004).

При несостоятельности шва грудины после срединной стернотомии и присоединении инфекции клиническая ситуация расценивается как стерномедиастинит, поскольку составляющими раны являются как органы средостения, так и грудная кость, реберные хрящи и ребра (С.В.Сафроний, 1990). В отдельных случаях больные не получают должного объема хирургического лечения при таких тяжелых патологических состояниях и болезнь принимает рецидивирующий и затяжной характер, принося немалые страдания пациентам.

В своей работе мы повседневно сталкиваемся с осложненными и запущенными клиническими случаями стерномедиастинита. Разработка новых подходов к лечению таких пациентов является одним из приоритетных направлений отделения торакальной хирургии в Институте хирургии им. А.В.Вишневского.

В связи с этим в последнее время при определенных показаниях при лечении хронического стерномедиастинита мы используем реостеосинтез грудины с применением фиксаторов из сплава с эффектом памяти формы (ЭПФ).

Показаниями к такому виду лечения была категория больных со

стерномедиастинитом, у которых грудная кость поражена воспалительно-деструктивным процессом не тотально, без поперечных фрагментаций (переломов), без выраженного остеопороза.

Фиксаторы с ЭПФ изготавливаются из биологически инертного материала на основе никелида титана с гетерофазной микроструктурой, которая обеспечивает заданные и стабильные характеристики эффекта запоминания формы и сверхупругости (Д.Е.Гусев, 2001).

Большое число работ посвящено применению таких имплантов для остеосинтеза грудины при проведении операций на сердце и в торакальных операциях (Р.Х.Мустапаев, 1997; А.В.Федоров и соавт., 2009; А.Ильин и соавт., 1999; А.Negri и соавт., 2002).

Предлагаемый способ лечения данной категории больных заключается в этапном хирургическом и консервативном лечении хронического стерномедиастинита.

Материалы и методы

Мы располагаем опытом лечения 9 больных (8 мужчин, 1 женщина) страдающих хроническим стерномедиастинитом после срединной стернотомии, которым выполнен остеосинтез с применением фиксаторов с ЭПФ (2005–2008 гг.).

Возраст пациентов варьировал от 48 до 63 лет. Больные поступили по поводу нестабильности фрагментов грудины, хронического стерномедиастинита, свищевой формы. Сроки от операции на сердце до поступления в институт с клинической картиной стерномедиастинита составили от 1 до 18 мес.

Все больные были оперированы по поводу заболевания сердца. Наибольшее число (7 человек) составляли больные, которым была выполнена операция прямой реваскуляризации коронарных сосудов (аортокоронарное шунтирование, маммарно-коронарное шунтирование). Одному больному трансстернальный доступ выбран для хирургического лечения констриктивного перикардита; 1 больной оперирован по поводу врожденного порока митрального клапана.

Сроки госпитализации больных в отделение составили от 1 до 3 мес, число операций, перенесенных больными, – от 2 до 4.

Основные жалобы при поступлении больные предъявляли на наличие раны и/или наружных свищей на передней грудной стенке с серозно-гнойным отделяемым и боль, усиливающуюся при физической нагрузке.

Больным выполняли обследование с обязательным применением компьютерной томографии, ультразвукового исследования пораженной области передней грудной стенки. У больных со свищевой формой стерномедиастинита после многократных попыток хирургического лечения развившегося остеомиелита грудины и ребер сложно определить истинный объем поражения костных и мягких структур. Обязательным было выполнение предоперационной фистулографии, сцинтиграфии костей скелета.

Бактериологическое исследование качества и количественного состава микрофлоры с определением чувствительности к антибиотикам выполняли всем больным в 1-е сутки после поступления в стационар.

Первым этапом выполняли первичную хирургическую обработку раны. В последующем в течение 10–14 дней проводили консервативное лечение.

После консервативной подготовки раны, достижения ее активной грануляции больным выполняли II этап оперативного вмешательства в объеме реостеосинтеза грудины с применением фиксаторов с ЭПФ.

Методика установки фиксаторов с ЭПФ

Использовали комплект инструментов (рис. 1): деформирующий зажим фирмы «ЗАО Клинические имплантируемые материалы с памятью формы» (КИМПФ), измерительный инструмент фирмы «КИМПФ», зажим москит, фиксаторы из никелида титана (фиксаторы №2–7, из никелида титана, фирмы «КИМПФ», по 4 фиксатора каждого размера, 2 стандартные тупферы). Применяли стерильный холодный раствор (лед $t 0^{\circ}\text{C}$) и горячий стерильный раствор ($t 80\text{--}90^{\circ}\text{C}$).

Техника операции

По окончании основного этапа операции проводили мобилизацию больших грудных мышц с обнажением латерального края грудной кости с обеих сторон так, чтобы определялись межреберные промежутки.

После мобилизации межреберий края грудной кости сближали с помощью бельевой цапки. После сближения измеряли расстояние между латеральными краями грудины на уровне межреберий измерительным инструментом и подбирали подходящий фиксатор (рис. 2).

Заранее охлажденные фиксаторы помещали в деформирую-

щий инструмент и задавали форму, пригодную для установки фиксатора. После установки фиксатор для быстрого принятия заданной формы прогревали горячим физиологическим раствором, после чего фиксатор принимал первоначальную форму. При этом края грудины прочно соединяли в месте установки фиксатора (рис. 3).

Ввиду анатомических особенностей рукоятки грудины (грудно-ключично-реберное сочленение) и мечевидного отростка (межреберные синдесмозы VI–VII–VIII ребер) в данные участки грудины фиксаторы не устанавливали и прошивали лигатурами. Мягкие ткани на передней грудной стенке ушивали послойно, швы на кожу.

При возникновении экстренных ситуаций, требующих неотложной рестернотомии (кровотечение, остановка сердца, требующая прямого массажа), после разведения швов с мягких тканей передней грудной стенки следует извлечь фиксаторы за боковые петли двумя жесткими инструментами (иглодержателем Гегара). Фиксаторы благодаря пружинным свойствам легко извлекаются из межреберий. Время рестернотомии – 20–30 с.

Обсуждение

Известно, что раневой процесс имеет три фазы клинического течения.

I фаза раневого процесса – фаза воспаления, включает сосудистые реакции (вазоконстрикцию, меняющуюся вазодилатацией), экссудацию с выходом плазменных белков, миграцию и выход форменных элементов крови в зону повреждения, выпадение фибрина с отграничением зоны по-

вреждения, отек и инфильтрацию окружающих тканей. В последующем фибрин подвергается фибринолизу и происходит очищение раны от некротизированных тканей и микроорганизмов с участием лейкоцитов и их ферментов.

На данном этапе проводили хирургическую обработку раны с ревизией и удалением наложенных ранее швов и резекцией некротических участков как костных структур, так и мягких тканей. Во время операции из раны в обязательном порядке брали посев отделяемого для исследования микрофлоры и чувствительности к антибиотикам. Рану оставляли открытой для продолжения лечения под повязкой с препаратом, соответствующим фазе раневого процесса.

Среди наблюдаемых 9 больных в 5 случаях при поступлении послеоперационные раны были с выраженной клинической картиной гнойно-воспалительного процесса (значительное количество гнойного отделяемого, отек и гиперемия окружающих рану тканей).

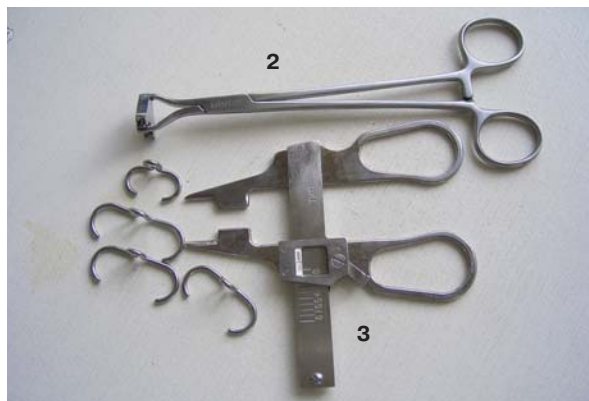
При бактериологическом исследовании биопсийного материала из раны получали, как правило, ассоциации грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Чаще всего это были ассоциации *P. aeruginosa* + *Acinetobacter spp.* (1 больной), *S. aureus* + *P. aeruginosa* (2 больных) и *P. aeruginosa* + MRSA (1 больной). Во всех случаях до операции в 1,0 г ткани раны количество микробов достигало $10^6\text{--}10^8$ микробных тел.

В комплексную терапию этих больных включали препараты с широким спектром антимикробной активности: Меропенем (3,0 г) – 1 больной, Сульперазон (2,0 г) – 2 больных, Амикацин (1,5 г) –

Рис. 1. Комплект инструментов для остеосинтеза грудины фиксаторами из сплава металла с ЭПФ.

1 – фиксаторы, 2 – деформирующий зажим, 3 – измерительный инструмент.



2 больных. Длительность системной антибактериальной терапии после хирургической обработки гнойного очага не превышала 10 сут.

Местное лечение этих 5 больных проводили под повязками с 5% Диоксидиновой мазью (2 больных), Офломелида (1 больной), Стелланина – ПЭГ (1 больной), Стрептолавена (1 больной). Через 7–10 сут системной и местной антимикробной терапии у всех больных исчезала клиническая картина острого гнойного процесса. Появление в ранах островков грануляционной ткани, краевого эпителия указывало на переход раневого процесса во II фазу.

Число микробов в биоптатах раны уменьшалось до 10^1 – 10^3 микробных тел. У 6 больных в ранах обнаруживались единичные колонии стафилококка. Дальнейшее лечение проводили под повязками с мазью Фузимет. В 2 случаях лечение продолжали под повязками с 1% раствором Йодопирона.

В 4 случаях у больных без клинических проявлений гнойно-воспалительного процесса в послеоперационном периоде проводили эмпирическую антибактериальную терапию с профилактической целью. У всех больных использовали Цефтриаксон как препарат с широким спектром антимикробной активности, хорошей тропностью к мягким тканям и костям. Местное лечение у этих больных проводили под повязками с 1% раствором Повидон-йода.

Широкий спектр антимикробной активности, достаточно высокая и длительная осмотическая активность, хорошая переносимость этих препаратов даже больными с отягощенным аллергологическим анамнезом позволяют значительно сократить сроки очищения ран от оставшихся после хирургической обработки фрагментов некротических тканей, подавить рост флоры.

При полном отсутствии микробных тел в ране или их минимальном количестве ($1,00 \text{ ЕД} + 0,1 \text{ КОЕ/мл}$) рану считали «чистой» и больного готовили ко II этапу операции.

У больных со стерномедиастинитом вследствие перенесенной операции, осложнившейся медиастинитом, а также длительным сохранением гнойно-воспалительного процесса такие показате-

ли, как гемоглобин, общий белок, значительно снижены либо находятся на нижней границе нормы, что несомненно отрицательно влияет на репаративный процесс в послеоперационной ране. В этих случаях необходимы инфузии белковых препаратов, кровезаменителей, парентерального питания, в объеме, обеспечивающем суммарно не менее 3000–4000 кал.

Больные со стерномедиастинитом, которым предстоит хирургическое лечение, требуют интенсивной терапии в пред- и послеоперационном периоде. В анамнезе у пациентов, как правило, хронические сердечно-сосудистые заболевания, состояние

после операции на сердце с осложненным послеоперационным периодом.

Предоперационное обследование должно включать клинические и биохимические анализы крови (мочевину, креатинин, билирубин, общий белок и альбумины, электролиты), определение гемодинамических резервов (электрокардиограмму – ЭКГ, эхокардиографию, а также по показаниям – ЭКГ с нагрузкой и суточное холтеровское мониторирование), определение показателей внешнего дыхания. Предоперационное обследование позволяет планировать выбор и объем дополнительного анестезиологического пособия (инфузию кар-

Рис. 2. Определение с помощью измерительного инструмента ширины грудины в проекции межреберий для выбора фиксатора.



Рис. 3. Все фиксаторы установлены. Рана готова для ушивания.



диотоников, вазопрессоров или нитропрепаратов).

Анестезиологическое пособие включает премедикацию, вводный наркоз с сочетанием Фентанила и Пропофола, релаксанты – Тракриум или Ардуан, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Поддержание анестезии проводили неингаляционными (Пропофол) или ингаляционными (Севофлюран) анестетиками в сочетании с анальгетиками и седативными препаратами (Реланиум, Дормикум).

Во время операции мониторинг включал неинвазивный контроль показателей гемодинамики и газообмена, кислотно-основного и водно-электролитного баланса, диуреза.

В послеоперационном периоде продолжали ИВЛ с переходом на поддерживающие режимы вентиляции и переводом на самостоятельное дыхание через 6–24 ч. Интенсивная терапия включала коррекцию анемии и гипопротемии, антибактериальную и метаболическую терапию под

контролем клинико-лабораторных показателей гомеостаза.

При наличии в анамнезе хронического бронхита, перенесенных пневмоний больным назначают ультразвуковые ингаляции с 0,01% раствором Мирамистина, 1% раствором Диоксидина, Флуимуцилом.

По достижении **II фазы раневого процесса** – фазы регенерации и пролиферации, которая характеризуется миграцией фибробластов, образованием ими коллагена и основного вещества, новообразованием сосудов и развитием грануляционной ткани в месте тканевого дефекта, рана готова к выполнению основного этапа операции – реостеосинтеза грудины. В обязательном порядке из раны брали посев на микробную флору.

При замедленном течении репаративного процесса и отсутствии грамотрицательных микроорганизмов в ране перевязки производили с мазью Фузимет, активно влияющей на репаративный процесс за счет введенного в состав метилурацила. Фузидин натрия, введенный в эту мазь, подавляет рост грамположительных бактерий, в первую очередь стафилококков и стрептококков, в том числе устойчивых к оксациллину/метициллину и пенициллину, а также некоторых анаэробов (клостридии, включая *C. difficile*, пептококки, пептострептококки).

Рис. 4. Внешний вид раны больного А., 62 года. В верхнем углу раны – мягкие ткани разведены, гранулируют. Видны половины рассеченной грудной кости, диастаз составляет до 1,0 см.



Рис. 5. Рентгенограмма больного А., 62 года: 14-е сутки после установки фиксаторов из нитинола. Фиксаторы из нитинола находятся на прежнем месте в «рабочем» состоянии.

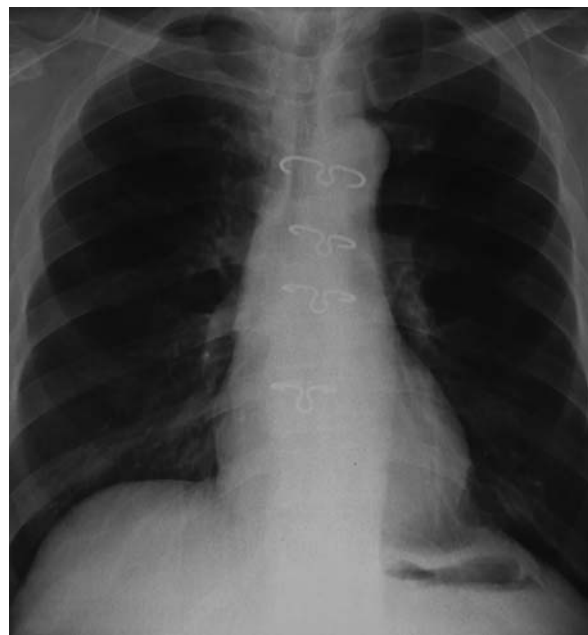


Рис. 6. Рентгенограмма больного А., 62 года: боковая проекция, 14-е сутки после установки фиксаторов.



Результаты

Все больные, перенесшие операции реостеосинтеза грудины с применением фиксаторов с ЭПФ, имели гладкое раннее послеоперационное течение. При контрольном рентгенологическом исследовании фиксаторы располагались в заданном месте. Дренаж, установленный ретростернально, находился от 3 до 6 сут, отделяемое – серозного характера до 50 мл. При последующем контрольном ультразвуковом исследовании обнаруженную жидкость в минимальном объеме (до 10,0 мл) эвакуировали пункционно, признаков воспаления в мягких тканях не наблюдалось.

Трем больным в отдаленном периоде (через 6 мес) выполнена компьютерная томография грудной клетки. Признаков воспаления не выявлено, грудина консолидирована на всем протяжении.

Особенности хирургического лечения и послеоперационного ведения таких больных демонстрирует клинический случай.

Клинический случай

Больной А., 62 года, при поступлении предъявлял жалобы на ощущение нестабильности в груди, боль в передних отделах грудной клетки, усиливающуюся при дыхании, наличие свищевого хода в проекции грудины с серозно-гнойным отделяемым.

Из анамнеза известно, что 17 мая 2007 г. по поводу ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения, поражения коронарных сосудов выполнено аортокоронарное шунтирование правой межжелудочковой артерии, ветви тупого края и правой коронарной артерии с последующим стентированием коронарного шунта и правой коронарной артерии. В послеоперационном периоде сформировался абсцесс в области послеоперационного рубца, присоединились признаки несостоятельности шва грудины и развился стерномедиастинит. В течение длительного времени проводили лечение в отделении гнойной хирургии, где были выполнены вскрытие, дренирование абсцесса мягких тканей грудной стенки, иссечение свища, некрэксвестракторомия, с последующим консервативным лечением. Однако полного излечения достичь не удалось.

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. По органам и системам без выраженной патологии.

Локально: на передней грудной стенке, на дне раны в проекции срединного послеоперационного шва, в верхней трети – края раны разведены, в просвете – костные структуры грудины, подвижные при дыхании, диастаз увеличивается при дыхании, кашле. Отделяемое из раны серозно-гнойного характера (рис. 4).

Компьютерная томография грудной клетки: на всем протяжении грудины определяется неравномерный диастаз 0,7–1,1 см костных фрагментов. Манубриостернальный синхондроз разрушен, диастаз – 0,8 см. Мягкие ткани в этой зоне отечны, инфильтрированы, неоднородной плотности. Прослеживается мягкотканый тяж, идущий к поверхности грудины. Свежих очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено. Кальцинат нижней доли правого легкого, диаметром 1,1 см.

Ультразвуковое исследование мягких тканей передней грудной стенки: инфильтративные изменения с жидкостным компонентом.

После подготовки выполнен I этап оперативного лечения.

06.06.2008 г. под общей анестезией выполнена резекция нижней трети тела грудины, несущей свищ, частичная пластика передней грудной стенки местными тканями. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана начала активно гранулировать. При бактериологическом исследовании отпечатка из раны роста микрофлоры не выявлено, рана покрыта свежими грануляциями.

Решено выполнить заключительный этап операции.

11.07.2008 г. II этапом под общей анестезией выполнен реостеосинтез грудины фиксаторами из никелида титана (n=2). Достигнута стабилизация фрагментов грудины.

В послеоперационном периоде проведен курс антибактериальной терапии. На 10-е сутки после операции развилась клиническая картина межреберной невралгии (*nn. intercostales* T⁶–T⁷), дорсопатии грудного отдела позвоночника. Пациент осмотрен неврологом, проведены противовоспалительное лечение, витаминотерапия с положительным эффектом.

Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 12-е сутки. При контрольной рентгенографии (рис. 5, 6): фиксаторы находятся в установленном месте в «рабочем» состоянии, т.е. по их форме перерастяжения или ослабления функции фиксации нет. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Преимущества реостеосинтеза грудины с применением фиксаторов из никелида титана очевидны:

- минимальная реакция тканей (нет эффекта фитильности, не прорезает и не разрушает грудную кость);
- нет необходимости прокалывать грудную кость при наложении основных швов, несущих наибольшую нагрузку;
- нет необходимости накладывать обвивной шов грудины;
- умеренная, щадящая компрессия рассеченной грудины.

Показания к реостеосинтезу грудины у больных со стерномедиастинитом:

- «чистая» рана (1,00+0,1 КОЕ/мл);
- наличие костных фрагментов грудины достаточных размеров для удержания фиксаторами.

Противопоказания: фаза активного воспаления с обширной деструкцией грудной кости, выраженный остеопороз, поперечная фрагментация (переломы) грудной кости.

Успешность разработанной операции во многом зависит от следующих факторов:

- тщательного предоперационного обследования больного с использованием современных методов диагностики степени поражения мягких тканей и костей;
- многокомпонентной терапии, включающей восполнение белкового баланса;
- системной и местной антимикробной терапии ран современными препаратами, соответствующими фазе раневого процесса и видового состава микроорганизмов.

Таким образом, разработанный способ вторичного позднего реостеосинтеза грудины в условиях стерномедиастинита оправдывает свое применение в хирургическом лечении данной категории больных и может быть внедрен в широкую практику лечебных учреждений страны.

Основные направления диагностики и профилактики папилломавирусной инфекции

В.В.Бояринцев¹, Н.А.Самойлова², А.С.Самойлов¹, А.П.Середа¹

¹Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва;

²клиника «Андромеда», Санкт-Петербург

Распространенность папилломавирусной инфекции

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к наиболее распространенной группе заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП). Более 50% сексуально активных женщин инфицируются ВПЧ в течение жизни. По предварительной оценке, в США в возрастной группе 15–24 лет в 2000 г. около 9 200 000 сексуально активных юношей и девушек (т.е. каждый четвертый) были инфицированы ВПЧ [18]. Рак шейки матки (РШМ), рак влагалища, рак вульвы – серьезные последствия инфицирования ВПЧ [11]. В США рак вульвы и влагалища приводит к летальному исходу у 1680 человек ежегодно [19].

Факторы риска развития папилломавирусной инфекции

Неоспоримо воздействие некоторых факторов внешней и внутренней среды, оказывающих непосредственное влияние на развитие патологии, вызванной ВПЧ. К факторам риска относятся раннее менархе, раннее начало половой жизни, высокая сексуальная активность, частая смена половых партнеров, ЗППП, последствия перенесенной травмы шейки матки (посабортной/послеродовой), воспалительные процессы органов малого таза, особенности репродуктивного анамнеза, нарушения гормонального гомеостаза, состояние иммунного статуса женщины, влияние табакокурения, производственные вредности и др. [18].

Пути передачи папилломавирусной инфекции

Папилломавирусы являются антропозоонозными возбудителями – т.е. передача их возможна только от человека к человеку. Есть вероятность сохранения вирусов в течение определенного времени в отшелушивающихся клетках кожи, поэтому для неко-

торых заболеваний, вызываемых вирусом, вероятен контактно-бытовой путь заражения (бородавки) при условии микроповреждений кожи. Основным путем заражения аногенитальными бородавками (остроконечными кондиломами) является половой путь заражения (включая орально-генитальные контакты и анальный секс) [3, 16]. Пик заболеваемости приходится на период вскоре после начала половой жизни. Вероятность заражения при половом контакте составляет 60–67%. Возможно заражение папилломавирусом новорожденных при родах, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у младенцев.

Инкубационный период

Инкубационный период длится от 1 до 20 мес (обычно 3 мес), однако может растягиваться на многие годы [1, 17]. Человек может одновременно заражаться несколькими типами папилломавирусов. Под влиянием различных факторов происходит активация вируса, его усиленное размножение и болезнь переходит в стадию клинических проявлений.

Один из 2 молодых людей, вступивших в половые отношения, заражается ВПЧ в возрасте до 25 лет, а к 50 годам инфицированность у женщин составляет 80%. При массовых исследованиях ВПЧ обнаружен у 40–50% молодых здоровых женщин, но у большинства спонтанно исчезает. ВПЧ вызывает хроническую инфекцию шейки матки, реже – вульвы и влагалища [18].

Вирусы папиллом: общие сведения

Микроскопически ВПЧ представляет собой икосаэдр (двадцатигранник) диаметром около 45–55 нм, состоящий из 72 капсомеров, не имеет внешней оболочки. Он относится к роду папилломавиру-

сов (*Papillomavirus*) и принадлежит к подгруппе А семейства *Papovaviridae* [53]. Имея характерный жизненный цикл, тесно связанный с дифференцировкой кератиноцитов, вирус инфицирует только пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя, тогда как сборка и формирование вирусных частиц происходят в дифференцированных верхних слоях эпителия [25].

Геном ВПЧ представляет собой кольцевую ДНК, содержащую до 8000 пар нуклеотидов, и состоит из 8 рамок считывания, которые кодируют до 10 протеинов [10, 16]. Вирусная ДНК может существовать в 2 формах – эписомальной (длительное время находясь в свободном состоянии в цитоплазме клетки) и интегрированной (когда ДНК вируса встраивается в геном клетки хозяина).

Формы существования папилломавирусов в зараженном организме

Заражение ВПЧ происходит путем инфицирования базального слоя эпителия, причем наиболее уязвимым участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий. Попадая в клетку, дальнейшее развитие папилломавирусной инфекции может пойти по двум направлениям. В зараженной клетке вирус может существовать в эписомальной (репродуктивной) форме (вне хромосом клетки), которая считается обратимой доброкачественной формой, при этом образуются остроконечные кондиломы, папилломы, множественные папиллярные выросты, наблюдается сравнительно низкая вероятность развития предрака и рака нижнего отдела генитального тракта [17]. В противном случае папилломавирус встраивается в геном клетки, вызывая развитие интросомальной (интегрированной) формы существования виру-

са, которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса, когда становится возможным опухолевое перерождение клетки. Эти стадии развития вирусной инфекции соответствуют двум различным клиническим формам заболевания – транзиторной и латентной [16].

Варианты течения папилломавирусной инфекции

1. Персистенция папилломавируса в организме (или латентное течение), когда вирус существует в эписомальной форме и не вызывает патологических изменений в клетках, при этом клинических проявлений нет и определить его существование возможно только методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [7].

2. Образование папиллом, когда вирус существует в эписомальной форме, однако происходит усиленное размножение клеток базального слоя, что ведет к появлению разрастаний, которые клинически определяются как бородавки или папилломы на коже лица, конечностей, гениталий. Вирус определяется методом ПЦР, ИФА, при гистологии – явления гиперкератоза [11].

3. Развитие дисплазии (неоплазии) шейки матки, когда вирус существует в интегрированной форме и при этом происходят характерные цитологические изменения в структуре клетки, получившие название койлоцитарной атипии. Койлоциты – клетки плоского эпителия неправильной формы, с четкими границами. Размеры койлоцитов различные, обычно они больше нормальных клеток. Ядра увеличены в разной степени, ядерная мембрана неровная, складчатая. Отмечается усиление окраски ядерного вещества, хроматин часто «смазанный», что придает вид матового стекла. В части клеток наблюдается кариорексис (сморщивание ядра). Все вышесказанное придает ядрам койлоцитов при обзорном изучении вид «изюма» [16, 17].

Поражения локализуются в так называемой переходной зоне трансформации шейки матки и выявляются при гистологическом (цитологическом) обследовании и кольпоскопии.

4. Перерождение в карциному, когда вирус существует в интегрированной форме, при этом появляются измененные «атипичные» клетки, свидетельствующие

о злокачественности процесса (инвазивная опухоль). Наиболее частая локализация – шейка матки (хотя возможны процессы озлокачествления на любом участке кожи и слизистой, инфицированном вирусом). Выявляется при кольпоскопии и гистологическом или цитологическом исследовании [12].

Разновидность папилломавирусов

ВПЧ – эпителиотропный вирус, способный поражать клетки эпителия эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки половых органов, ротовой полости) [10, 27]. В настоящее время известно около 100 различных типов ВПЧ, 30 из них вызывают поражения аногенитальной области (область заднего прохода, преддверие влагалища, стенки влагалища, шейки матки, наружное отверстие уретры) [29, 25].

По способности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак типы ВПЧ сгруппированы следующим образом: низкого онкологического риска (6, 11, 40, 42–44, 61); среднего онкологического риска (30, 33, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58); высокого онкологического риска (16, 18, 31) [5, 16]. Отмечено, что 16-й тип ВПЧ наиболее часто встречается в ткани плоскоклеточного рака, а 18-й тип ВПЧ – в ткани железистого рака [25]. Вирусы низкого онкологического риска выявляются преимущественно при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке. Вирусы высокого онкологического риска обнаруживаются в 95–100% преинвазивных и инвазивных форм РШМ [7, 16, 17].

Клинические проявления заражения неонкогенными папилломавирусами

Инфицирование неонкогенными папилломавирусами вызывает образование подошвенных бородавок, юношеских (плоских) бородавок и вульгарных бородавок. Никогда не вызывают озлокачествление вызванного ими процесса.

1. Вульгарные бородавки (*Common warts*). Вызываются ВПЧ 2-го типа (HPV-2). Заражение происходит контактно-бытовым путем, преимущественно в детском и подростковом возрасте. Представляют собой эпидермально-дермальные папулы (узелки) серовато-бурого цвета с характерной

«бородавчатой» поверхностью (сосочковые разрастания с ороговением). Преимущественная локализация – тыльная поверхность кистей и пальцев рук.

2. Плоские бородавки (*Plane warts*). Вызываются ВПЧ 3 и 5-го типов (HPV-3, 5), представляют собой узелки до 3 мм в диаметре с плоской поверхностью. Локализация – тыл кистей и лицо. Часто появляются в подростковом возрасте, поэтому получили название «юношеские». В большинстве случаев происходит самоизлечение.

3. Подошвенные бородавки (*Plantare warts*). Вызываются ВПЧ 1-го типа (HPV-1). Возникают на местах давления обувью. Представляют собой утолщение рогового слоя величиной 5–10 мм, неправильной формы, при надавливании болезненны. Самоизлечение происходит редко, требуется местное, чаще оперативное лечение.

Клинические проявления заражения папилломавирусами низкого онкогенного риска

1. Остроконечные кондиломы (*Condylomata acuminata*). Вызываются ВПЧ 6 и 11-го типа (HPV-6, 11) и представляют собой наиболее частое проявление папилломавирусной инфекции человека. Путь передачи преимущественно половой, поэтому согласно Международной классификации болезней (МКБ) отнесены к ЗППП. Представляют собой образования тестоватой консистенции, имеющие дольчатое строение, по форме напоминающие «петушиный гребень» или «цветную капусту» и расположены на узком основании («ножке»). Локализация у мужчин – крайняя плоть, венечная борозда головки полового члена, у женщин – преддверие влагалища, малые и большие половые губы, область заднего прохода [26].

2. Эндоуретральные кондиломы локализуются в уретре, часто сочетаются с обычными кондиломами. В основном встречаются у мужчин. Связи между ними и раком полового члена не выявлено [26, 27].

3. Кондиломы шейки матки часто сочетаются с генитальными кондиломами, выявляются при осмотре шейки матки и(или) кольпоскопии, различают:

- экзофитные кондиломы – не отличаются от аногенитальных бородавок, часто отмечаются при

интраэпителиальной дисплазии легкой и умеренной степени [30];

- эндофитные (плоские) кондиломы – обычно располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным глазом, однако их можно выявить при кольпоскопии [30].

4. Бородавчатая эпидермодисплазия (*Epidermodysplasia Verruciformis*). Проявляется плоскими множественными полиморфными папулами розового, красного цвета с умеренно бородавчатой поверхностью. Заболевание обычно возникает в юношеском возрасте. Считается, что предрасполагающим фактором является наследственность.

5. Ларингеальный папилломатоз (*Laryngeal papillomatosis*). Вызывается ВПЧ 11-го типа (HPV-11). Заражение происходит обычно при родах, хотя не исключен и путь передачи при орально-генитальных контактах. Наиболее часто заболевают дети в возрасте до 5 лет и младенцы.

Клинические проявления заражения папилломавирусами высокого онкогенного риска

Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска вызывают бовеноидный папулез и различные степени плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии шейки матки. Очень часто под влиянием различных факторов вызывают озлокачествление вызванного ими процесса.

1. Бовеноидный папулез (*Bowenoid papulosis*). Вызывается ВПЧ 16-го типа (реже 18, 31–35, 39, 42, 48, 51–54) и проявляется куполообразными и плоскими папулами и пятнами с гладкой, бархатистой поверхностью, цвет элементов в местах поражения слизистой коричневатый или оранжево-красный, серовато-белый, а поражения на коже имеют цвет от пепельно-серого до коричневаточерного. Бовеноидный папулез развивается у мужчин, имеющих множество половых партнеров, что свидетельствует о половом пути заражения. Течение обычно доброкачественное, часто происходит самоизлечение, тенденция к инвазивному росту отмечается редко [25].

2. Предраковые заболевания шейки матки (дисплазии). С целью единого понимания предраковых процессов шейки матки между цитологами и клиницистами в Национальном институте рака (США) была разработана и

предложена классификация, получившая название «Bethesda system» (1989, 1991, 2001). Согласно этой классификации изменения в шейке матки, связанные с дисплазией и преинвазивной карциномой, объединены под термином «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения» низкой и высокой степени градации (SIL – squamous intraepithelial lesions low and high grade). LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) объединяют в себя цервикальную интраэпителиальную неоплазию CIN (cervical intraepithelial neoplasia) I степени. HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesions) охватывает CIN II, CIN III и интраэпителиальный рак (in situ). Эти изменения выраженных каких-либо клинических проявлений не имеют и выявляются только при цитологических или гистологических исследованиях и проведении кольпоскопии [30, 53].

РШМ

РШМ (плоскоклеточная карцинома, Cervical cancer), по данным ВОЗ, занимает второе место среди всех раков женской половой сферы [54]. Ежегодно в мире регистрируется 47 600 новых случаев РШМ. Каждый день в мире от РШМ умирают более 650 женщин, т.е. 33 400 женщин в год [18]. Впервые связь между инфицированием папилломавирусами и онкологическими заболеваниями шейки матки была отмечена Meisels и Fortin (1976 г.) и Purolo и Sovia (1977 г.) [51]. Исследования под руководством Harald Zur Hausen в середине 80-х годов убедительно показали, что как минимум два типа ВПЧ (HPV-16 и HPV-18) выявляются при РШМ, в то время как при доброкачественных поражениях в основном были обнаружены типы HPV-6 и HPV-11. В дальнейших исследованиях еще несколько типов ВПЧ обнаружено при РШМ. В пресс-релизе ВОЗ от 3 июля 1996 г. окончательно подтверждено, что причиной возникновения РШМ являются инфицирование ВПЧ [50]. Harald Zur Hausen за открытие, что заражение ВПЧ может вызывать РШМ, Нобелевский комитет 6 октября 2008 г. присудил Нобелевскую премию в области физиологии и медицины. Таким образом, заражение ВПЧ высокого онкологического риска является необходимым условием для развития РШМ, но это не значит,

что заболеют все инфицированные женщины [18]. РШМ развивается только на фоне персистирующей вирусной инфекции, повторно выделяемой из организма пациентки более чем через 1 год после первичного обнаружения. В 80% случаев инфицирование ВПЧ заканчивается самоизлечением, под влиянием факторов иммунной системы может происходить полная элиминация вирусов [3, 18].

Механизм проявления трансформирующего потенциала папилломавирусов

Геном ВПЧ разделен на 2 функционально активных региона: ранний (early «Е») и поздний (late «L»). Поздние гены (L-1, L-2) кодируют структурные белки вириона. Ранний участок (регион Е включает ранние гены: Е-6, Е-7, Е-1, Е-2, Е-4, Е-5) составляет около 70% генома и контролирует реализацию двух его основных функций: репродукцию вируса и трансформацию пораженных клеток. В частности, за онкогенные свойства вируса и трансформацию пораженных клеток ответственны онкобелки Е-6, Е-7. Три ранних гена (Е-1, Е-2, Е-4) контролируют функции, необходимые для репродукции вируса, причем Е-2 обладает функциями регулятора транскрипции вирусной ДНК, которая начинается в регуляторной области LCR. Гены Е-5, Е-6, Е-7 обладают активностью, стимулирующей пролиферацию и трансформацию клеток [15, 16, 22]. Иницирующим фактором выступают мутации в различных участках Е-1, в результате чего ДНК ВПЧ внедряется в хромосомы клетки хозяина [17]. После интеграции циркулярная ДНК открыта в области Е-1 и Е-2 генов, что заканчивается их разрушением, приводящим к неконтролируемой экспрессии генов Е-6, Е-7 и соответственно к повышению синтеза белков Е-6, Е-7 [16, 53]. Гены Е-6 и Е-7 всегда выявляются в опухолевых клетках зараженных ВПЧ, в то время как другие фрагменты вирусного генома могут быть утеряны в процессе его длительной персистенции [22]. Протеины Е-6, Е-7 названы онкобелками, так как их мишенями являются белки – супрессоры опухолевого роста – p53 и pRb, участвующие в регуляции апоптоза [17, 44].

В норме апоптоз наряду с участием в органогенезе, формообразовании и поддержании посто-

яинства клеточного состава служит для удаления клеток, претерпевших неопластическую трансформацию либо имеющих генетические или иные нарушения, способные привести к развитию рака. Однако известны патологические состояния, при которых механизм программированной клеточной гибели оказывается заблокированным, что приводит к бурной пролиферации раковых клеток, не сдерживаемой konkurрирующим процессом апоптоза [28, 33], в частности это относится к развитию предраковых процессов и РШМ.

Методы оценки раковой трансформации клетки

1. Определение нарушений механизмов апоптоза. По-видимому, уровень апоптоза, достаточный для поддержания баланса между пролиферацией и элиминацией клеток в нормальной ткани, значительно снижается при раковой трансформации, что и приводит к развитию опухоли [26, 31, 38]. Очевидно, что эффективность терапевтического воздействия зависит от своевременного определения нарушений механизмов программированной клеточной гибели, которые предшествуют формированию цервикальной карциномы [33].

Наряду с морфологическим исследованием оценить нарушения механизмов программированной клеточной гибели можно либо путем определения многочисленных регуляторных факторов апоптоза (при этом результат анализа нередко не поддается интерпретации), либо путем определения активности осуществляющих деградацию клетки эффекторных молекул, которая прямо коррелирует с интенсивностью апоптоза. Одним из наиболее информативных современных методов оценки деградации ДНК является предложенный впервые в 1992 г. Y.Gavrieli и соавт. метод TUNEL (от англ. «terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated biotin-dUTP nick-end labeling»), суть которого заключается в визуализации путем световой микроскопии специфической окраски ядер в клетках с фрагментированным хроматином [32, 41].

2. Определение уровня онкобелков E-6 и E-7. По данным многочисленных публикаций, одним из ключевых моментов трансформации клеточного роста является взаимодействие бел-

ков высокоонкогенных типов ВПЧ (в первую очередь E-6) с онкосупрессором p53, что приводит к ингибированию последнего [43, 44]. Второй основной онкопротеин ВПЧ – E-7, являющийся наряду с E-6 фактором развития цервикального рака, оказывает свой эффект посредством связывания с онкосупрессором белка ретинобластомы (Rb) и его инактивации [49].

Определение уровня онкобелков E-6 и E-7 иммуногистохимическим методом является перспективным направлением для определения стадии вирусного развития (повышение синтеза онкопротеинов указывает на интеграцию инфекционного процесса, при которой вероятность спонтанной ремиссии очень мала). Уровни онкобелков достаточно значимо коррелируют с агрессивностью зарождающегося опухолевого процесса и могут рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак.

Иммуногистохимический метод основан на выявлении P16ink4a – клеточного протеина, участвующего в регуляции клеточного цикла. В нормальных эпителиальных клетках шейки матки протеин P16ink4a экспрессируется в очень малом количестве и иммуногистохимическими методами не выявляется. Нарушение регуляции P16ink4a, вероятно, связано с угнетением функции белка – супрессора опухолевого роста pRb в результате формирования инактивирующих комплексов с онкопротеином E-7 (E-7/pRb). Поэтому P16ink4a может рассматриваться как не прямой маркер активной онкогенной экспрессии ВПЧ высокого онкологического риска. В небольшом количестве клеток, особенно в клетках, подвергшихся плоскоклеточной метоплазии, P16ink4a может экспрессироваться физиологически из-за процессов трансдифференцировки. В гистологических препаратах различие между дисплазией и метоплазией эпителия заключается в характерном окрашивании P16ink4a – диффузно и локально соответственно [21, 23, 24, 30, 34–37, 39, 40, 45–48, 52, 53]. Иммуногистохимический метод применяют для исследования мазков и кусочков ткани. Данный метод можно использовать для определения дальнейшей тактики ведения пациентки, которая имеет патологию шейки матки, ассоциированную с ВПЧ.

Методы ВПЧ-тестирования

В настоящее время для идентификации вирусной ДНК используются различные методики гибридизации ДНК in situ и молекулярного клонирования (ПЦР) [20]. Чувствительность ВПЧ-тестирования значительно превышает таковую цитологического исследования, а специфичность почти не отличается от специфичности Pap-теста. К современным молекулярно-диагностическим тестам относится ПЦР с типоспецифическими и видоспецифическими праймерами, позволяющая выявлять вирусные последовательности в геноме клеток опухолей шейки матки в 95–100% случаев. Наиболее распространенным методом количественного анализа ВПЧ является метод Digene Hybrid Capture II (или так называемой двойной генной ловушки), который позволяет определить ту критическую концентрацию вируса, или вирусную нагрузку, которая напрямую связана с потенциалом малигнизации. Метод позволяет определить одновременно всю группу 13 или 14 наиболее онкогенных типов ВПЧ. Система гибридизации в растворе Hybrid Capture System благодаря жестким стандартам в контрольных пробах дает возможность объективного количественного определения ДНК в единице материала и его клинически значимых пороговых концентраций, характерных для дисплазии (100 000 генокопий/мл или 1 пг/мл). Сегодня принято считать, что при показателях уровня ДНК ВПЧ выше этой границы вероятность развития патологического процесса высока, ниже – низка [26].

Лечение поражений, вызванных папилломавирусной инфекцией

Клетки, инфицированные ВПЧ, не содержат вирус в традиционном понимании, поэтому любые противовирусные препараты бессильны остановить процесс опухолевой трансформации и все лечебные мероприятия должны быть направлены на элиминацию клеток с интегрированной формой генома ВПЧ. В связи с этим основным методом лечения остается деструкция и удаление кондилом и других проявлений папилломавирусной инфекции различными методами: коагуляция высококонцентрированными растворами из смеси органи-

ческих и неорганических кислот, воздействие на ткани низких температур (криодеструкция), электрохирургическое лечение. Перспективным в этом направлении следует считать применение при лечении патологии ассоциированной с ВПЧ-инфекцией таких новых технологий, как лазерная вапуризация, радиоволновая хирургия и аргон-плазменная коагуляция [2, 4, 6, 8, 9, 12–14].

Снижения смертности от рака только за счет совершенствования методов лечения собственно опухоли достигнуть нельзя. Известно также, что тайна рака скрыта в предрасположенности, поэтому ключ к решению проблемы снижения заболеваемости РШМ находится в области профилактики, ранней диагностики и оптимизации лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки с использованием последних достижений в медицине, позволяющих добиться максимальной элиминации клеток подверженных воздействию ВПЧ.

Иммунопрофилактика

В настоящее время при создании противовирусных вакцин используется подход, основанный на использовании в качестве вакцинных препаратов так называемых вирусоподобных частиц (VLP). Эти частицы формируются в бесклеточных системах про- и эукариот, экспрессирующих ген, кодирующий основной белок вирусной частицы L1. В данных системах происходит самосборка этого белка с образованием VLP-частиц, по морфологии сходных с интактными вирионами.

Иммунизация такими препаратами сопровождается образованием типоспецифических нейтрализующих антител. Оказалось, что такие вакцины, полученные для вирусов папиллом крупного рогатого скота и кроликов, эффективно препятствовали проявлению соответствующих поражений после экспериментального заражения вирусом. В настоящее время созданы соответствующие вакцинные VLP-препараты и для ВПЧ, направленных на профилактику заражения против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. ВОЗ приступила к широкой программе клинических испытаний и использованию этих препаратов в практике [54].

Поэтому в настоящее время РШМ является тем единственным неопластическим заболеванием,

развитие которого можно предотвратить путем активной иммунопрофилактики, ставшей возможной именно после выявления иницирующей роли папилломавирусов в развитии опухолей шейки матки [55]. Вакцина против ВПЧ может стать потенциальным инструментом первичной профилактики РШМ.

Литература

1. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. Гинекология. 2001; 1 (3): 24–6.
2. Бозатырева И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. Лечащий врач. 2001; 4: 42–9.
3. Катханова О.А. Клинико-морфологические аспекты папилломавирусной инфекции: этиология, патогенез, клиника, диагностика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
4. Кораблин Н.М. Разработка оптимального режима электровоздействия на биологические ткани при хирургических операциях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
5. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки. Практич. гинекол. 1999; 1 (2): 3–9.
6. Кузьмина Т.Н. Ближайшие и отдаленные результаты лечения патологических состояний шейки матки методом криодеструкции. V Съезд акушеров-гинекологов РСФСР: Тез. докл. М.: Медицина, 1982; 199.
7. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н. и др. Патология влагалища и шейки матки. М.: Медицина, 1997; 128–35.
8. Майстренко Н.А., Юшкин А.С., Курыгин А.А. Физические способы диссекции тканей в абдоминальной хирургии. СПб.: Фолиант, 2004.
9. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Крапошина Т.П. и др. Лечение заболеваний нижнего отдела генитального тракта с помощью лазера средней мощности на парах меди. Вестн. рос. ассоц. акуш.-гин. 1996; 6: 103–4.
10. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга. Акуш. и гин. 2006; 3 (Прил.): 51–6.
11. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н. Значение вирусов папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки. Гинекология. 2000; 2 (3): 33–5.
12. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В. Эктопия и эрозия шейки матки. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
13. Радзинский В.Е., Ордяниц И.М., Легков В.А. и др. Опыт применения радиохимики в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки. Материалы республиканской научно-практической конференции врачей МВД России. М., 1998; 27–8.
14. Радзинский В.Е., Ордяниц И.М., Легков В.А. и др. Эффективность радиохимического лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. Материалы

научно-практической конференции и сборов акушеров-гинекологов Московского гарнизона. М., 1998; 26–7.

15. Роговская С.И. Апоптоз при патологии шейки матки, ассоциированной с вирусами папилломы человека. Практич. гин. 2000; 2 (3): 91–3.

16. Сопко Н.И., Максимов В.В. Современные представления о папилломавирусной инфекции. Мед. аспекты жен. здоровья. 2006; 3: 23–5.

17. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Роль папилломавирусной инфекции в генезе РШМ. Рос. онкол. журн. 2005; 1: 45–52.

18. American Cancer society. Cervical cancer. Available at: <http://documents.cancer.org/115.00/115.00.pdf>. Accessed July 22, 2005.

19. American Cancer society. Prevention & early detection. Available at: <http://www.cancer.org/docroot/PED-2-3x-Pap-Test.asp>. Accessed June 30, 2005.

20. Arbyn M, Sasieni P, Meijer C et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccine 2006; 24: 78–89.

21. Aurpuy N, Ring A, Killalea A et al. p16 INK4A as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin-Prep™ smears. J Clin Pathol 2003; 56: 6–63.

22. Beer-Romero P, Glass S, Rolfe M. Antisense targeting of E6AP elevates p53 in HPV-infected cells but not in normal cells. Oncogene 1997; 14 (5): 595–602.

23. Bibbo M, Klump WJ, De Cecco J, Kovatich AJ. Procedure for immuno-cytochemical detection of P16ink4a antigen in thin-layer, liquid-based specimens. Acta Cytol 2002; 46: 25–9.

24. Cameron RL, Maxwell P, Jenkins D, McCluggage WG. Immunohistochemical staining I with MIB1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tuboendometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia. Histopathology 2002; 41: 31–2.

25. Center for Disease Control and Prevention. Genital HPV infection fact sheet. Available at: <http://www.cdc.gov/std/hpv/std-factshp.htm>. Accessed July 22, 2005.

26. Cervix cancer screening. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies/IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lyon: IARC Press. 2005; 10.

27. Clarke P, Ebel C, Catotti DN, Stewart S. The psychosocial impact of human papillomavirus infection: Implications for health care providers. Int J STD AIDS 1996; 7: 197–200.

28. Cuende E, Ales-Martinez JE, Ding L et al. Programmed cell death by bcl-2 dependent and independent mechanisms in B lymphoma cells. J EMBO 1993; 12: 60.

29. De Villiers EM. Current Topics in Microbiology. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1994; 86: 1–12.

30. Dallenbach-Hellweg C, Poulsen H. Atlas of histopathology of the cervix uteri. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1990.

31. Ferlay F, Bray P, Pisani D, Parkin M. Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide/IARC CancerBase. Lyon: IARC Press, 2004; 5: 321.

32. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. J Cell Biol 1992; 119 (3): 493–501.

33. Hale AJ, Smith CA, Sutherland LC et al. Apoptosis: molecular regulation of cell death. *Eur J Biochem* 1996; 236 (1): 26.
34. Keating JT, Cviko A, Rietdorf S et al. Ki-67, cyclin E, and P16ink4a are complementary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 91.
35. Kbleif SIM, DeGregori J, Yee CL et al. Inhibition of 1 cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 43–50.
36. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R et al. Overexpression of P16ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92: 27–30.
37. Klaes R, Bermer A, Friedrich T, Ridder R et al. P16ink4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 138–43.
38. Kokawa K, Shikone T, Otani T, Nakano R. Apoptosis and the expression of Bax and bcl-2 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1999; 85 (8): 809.
39. Milde-Langosch K, Rietdorf S, Kraus-Poppinghaus A et al. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p16, p21, p27 WAF1, and p27 wpl in HPV-positive and HPV-negative cervical adenocarcinomas. *Virchows Arch* 2001; 439: 55–61.
40. Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A et al. p16 INK4A is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: An immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 187–93.
41. Nair P, Nair KM, Jayaprakash PG, Pillai MR. Decreased programmed cell death in the uterine cervix associated with high risk human papillomavirus infection. *Pathol Oncol Res* 1999; 5 (2): 95–103.
42. National Cancer Institute. Cancer facts. Human papillomaviruses and cancer: Questions and answers. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV>. Accessed September 30, 2005.
43. Pim D, Banks L. HPV-18 E6 E1 protein modulates the E6-directed degradation of p53 by binding to full-length HPV-18 E6. *Oncogene* 1999; 18 (52): 8.
44. Rapp L, Chen JJ. The papillomavirus E6 proteins. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378 (1): 1–19.
45. Rietdorf L, Rietdorf S, Lee KR et al. Human papillomaviruses, expression of P16ink4a and early endocervical glandular neoplasia. *Hum Pathol* 2002; 33: 899–904.
46. Sano T, Oyama T, Kasbiwabara K et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998; 153: 17–8.
47. Sano T, Oyama T, Kasbiwabara K et al. Immunohistochemical over-expression of p16 protein associated with intact retinoblastoma protein expression in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Int* 1998; 48: 5.
48. Saqi A, Pasha TL, McGrath CM et al. Overexpression of P 16 ink4a in liquid-based specimens (SurePath™) as marker of cervical dysplasia and neoplasia. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 70–4.
49. Seavey SE, Holubar M, Saucedo LJ, Perry ME. The E7 oncoprotein of human papillomavirus type 16 stabilizes p53 through a mechanism independent of p19 (ARF). *J Virol* 1999; 73 (9): 8.
50. Shoen WMJ, Janicek MF, Mirbasmehi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 1999; 16: 203–11.
51. Steben M, Duarte-Fnmco E. Human papillomavirus: pathophysiology. *Gynecologic Oncology* 2007; 107 (6): 2–5.
52. Von Knebel Doeberitz M. New molecular tools for efficient screening of cervical cancer. *Dis Markers* 2001; 17: 8–13.
53. Von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002; 38: 29–42.
54. World Health Organization. Initiative for Vaccine Research. Human Papillomavirus. Available at: <http://www.who.int/vaccine-research/diseases/viral>. Accessed March 21, 2006.
55. World Health Organization. Report of the consultation on human papillomavirus vaccines. Geneva, Switzerland, April 1005. Available at: http://www.who.int/entity/vaccine_research/documents/816%20%20HPV%20meeting%20finalfinalfinalFINALEdit.pdf. Accessed January 8, 2006.

Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии: использование антибиотиков в костном цементе

Н.А.Ефименко¹, А.А.Грицюк², А.П.Сереев¹, Д.В.Давыдов¹, А.С.Самойлов³

¹Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ,

²32-й Центральный военно-морской клинический госпиталь,

³Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва

Глубокие инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) в травматологии и ортопедии зачастую носят катастрофический характер. В последнее время все более широко применяется профилактика инфекционных осложнений с использованием антибиотиков в цементе (АЦ) при эндопротезировании и костно-пластических операциях. АЦ представляет собой фабричную или кустарную

гомогенную смесь костного цемента и антибиотика (рис. 1).

Эффективность локального использования антибиотиков, а именно АЦ, для лечения глубоких ИОХВ в оперативной ортопедии считается общепризнанной [10, 25, 41, 108]. Доказано, что как минимум 3,6 г антибиотика в 40 г акрилового цемента обеспечивают терапевтическое действие антибиотика [93]. В цементных спейсерах и бусах предпочтительно

содержание антибиотика в количестве 6–8 г на 40 г цемента [108]. Применение таких высоких доз антибиотика позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию при лечении остеомиелита (рис. 2).

Однако в случаях, когда АЦ используется для профилактики, а не для лечения, применяются меньшие дозы антибиотика, поскольку высокие дозы оказывают отрицательное влияние на меха-

нические свойства цемента, особенно важные при фиксации импланта. К АЦ в малых дозах (АЦМД) относят те смеси, в которых количество антибиотика составляет 1 г и менее в 40 г цемента.

В настоящее время основной областью применения АЦМД является первичное и ревизионное эндопротезирование крупных суставов, однако этот способ профилактики может использоваться и при выполнении менее распространенных ортопедических операций, в частности в тех случаях, когда выполняется реконструкция краевого дефекта кости с имплантацией металлоконструкций. В США организацией FDA разрешены к клиническому применению несколько различных фабричных АЦ (табл. 1) [49].

Важно отметить, что эти АЦ одобрены FDA только для использования на втором этапе ревизионного эндопротезирования по поводу инфекционных осложнений после установления конкретного возбудителя, а не в качестве меры профилактики глубоких ИОХВ у пациентов, которым выполняется первичное эндопротезирование, или при одноэтапном ревизион-

ном эндопротезировании. Так как эти АЦ являются низкодозовыми, то они не подходят для изготовления бус и спейсеров.

Причины риска глубоких ИОХВ при эндопротезировании

Все хирургические вмешательства ассоциированы с бактериальной контаминацией. R. Maathuis провел бактериологический анализ ацетабулярных римеров и бедренных рашпелей после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у 67 пациентов. У 20 (30%) пациентов имелась по крайней мере одна положительная культура микроорганизмов [69]. Эта цифра в целом соответствует уровню контаминации при других хирургических вмешательствах аналогичной продолжительности, но применение импланта приводит к повышенному риску глубоких ИОХВ.

Биоматериалы обладают повышенной восприимчивостью к бактериальной колонизации, обусловленной рядом причин. После имплантации взаимодействие окружающих тканей и биоматериала приводит к образованию особого слоя, так называемой био-

пленки, и появлению иммунной реакции на чужеродный материал [36]. Развивающаяся вокруг эндопротеза иммуноинкомпетентная фиброинфламационная зона и имеющиеся повреждения тканей приводят к повышенной восприимчивости к инфекции [38]. Если микроорганизмы достигнут поверхности импланта, то большинство из них сможет адгезироваться [34]. Адгезия микроорганизма зависит от физико-химических свойств самой бактерии и поверхности импланта (электромагнитная полярность, гладкая или шершавая поверхность). В настоящее время отсутствуют данные о влиянии анатомической локализации (тазобедренный или коленный сустав) на развитие инфекционных осложнений.

В экспериментах *in vitro* было обнаружено, что костный цемент был более контаминирован коагулазонегативными стафилококками по сравнению с другими биоматериалами: бактериальная колонизация в 15 раз выше, чем на поверхности нержавеющей стали и алюминия, и в 4 раза выше, чем на поверхности высокомолекулярного полиэтилена [91]. В другом исследовании сравнивали экспозицию коагулазонегативными стафилококками титанового сплава, нержавеющей стали, биоактивного прокаленного гидроксиапатита и титанового сплава с гидроксиапатитовым напылением [90]. Наибольшую адгезию микроорганизмов наблюдали на поверхности прокаленного гидроксиапатита, при этом не было определено, является ли это следствием физико-химических свойств или шершавой поверхности.

Шершавая поверхность значительно влияет на адгезию различных микроорганизмов. Гладкие и шершавые поверхности после пескоструйной обработки чистого полимера поли-L-лактида, композитного полимера (гидроксиапатит и поли-L-лактид) и нержавеющей стали экспонировали *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативными стафилококками

Рис. 1. Костный АЦ (увеличение под микроскопом). Гранулы гентамицина (темно-синего цвета) гомогенно смешаны с гранулами полиметиметакрилата (бесцветные) [75].

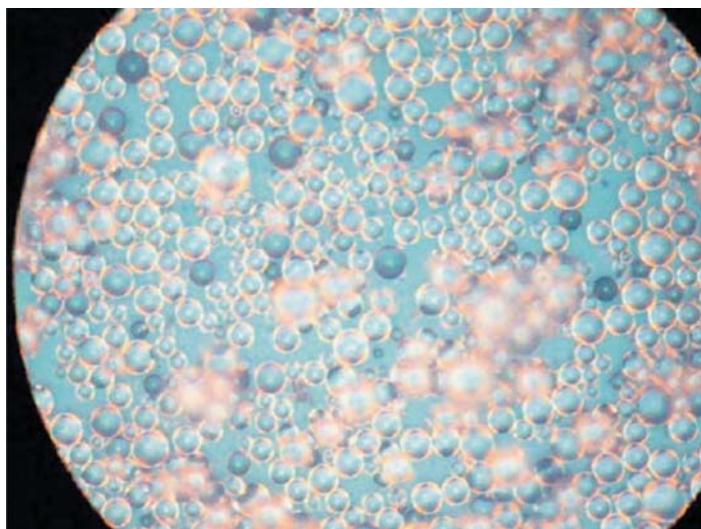


Таблица 1. Разрешенные FDA АЦ

Торговое название	Производитель	Тип цемента	Содержание антибиотика в 40 г цемента
Cobalt G-HV	«Biomet»	Кополимер высокой вязкости	0,5 г гентамицина
Palacos G	«Biomet»	Кополимер высокой вязкости	0,5 г гентамицина
DePuy 1	«DePuy Orthopaedics»	Кополимер высокой вязкости	1 г гентамицина
Cemex Genta	«Exactech»	Кополимер средней вязкости	0,5 г гентамицина
VersaBond AB	«Smith and Nephew»	Кополимер средней вязкости	1 г гентамицина
Simplex P	«Stryker Orthopaedics»	Кополимер средней вязкости	1 г тобрамицина

[119]. Адгезия *Staphylococcus aureus* в большей степени имела место на металлической поверхности и поверхности композитного полимера, в то время как адгезия коагулазонегативных стафилококков не зависела от различных материалов. При этом адгезия обоих микроорганизмов на шершавой поверхности была выше, чем на гладкой. Не вызывает никаких сомнений, что сложный механизм взаимодействия поверхности импланта, бактерий и окружающих тканей обусловлен раздражением рецепторов клеток и химическими и электромагнитными свойствами поверхностей [37].

После адгезирования на поверхности импланта микроорганизм может оказаться в недостижимости для антимикробных механизмов из-за образующейся гидратированной биопленки, состоящей из полисахаридов и белков. При этом микроорганизм на импланте может перемещаться (так называемые планктонные бактерии) или находиться на одном и том же месте (так называемые оседлые бактерии). Оседлые бактерии окружены биопленкой, и эффективность антибиотиков в таком случае значительно ниже, чем при планктонных бактериях [36]. При этом у оседлых микроорганизмов часто обнаруживается резистентность, которую можно объяснить отсроченным по времени проникновением антибиотика через биопленку и мутациями при контакте с поверхностью импланта [24, 111].

Перспективным направлением в травматологии и ортопедии является создание таких свойств импланта, при которых не будет происходить образование биопленки. В настоящее время некоторые исследователи пытаются решить эту проблему при помощи фабричного покрытия поверхности эндопротеза антибиотиком [31, 67]. Другим перспективным направлением является импрегнация поверхности импланта RNA III ингибирующим пептидом (RIP), который в настоящее время проходит апробацию на животных с обнадеживающими предварительными результатами [21].

Применение АЦ при эндопротезировании суставов является методом непосредственной локализации антибиотика в области предполагаемой ИОХВ. В настоящее время неизвестно, чем боль-

ше обусловлено действие антибиотика в цементе – предотвращением образования биопленки или простой эрадикацией планктонных микроорганизмов. С другой стороны, некоторые исследователи говорят о том, что биопленка достаточно легко формируется вокруг полиметилметакрилового цемента [13, 89, 117].

Фармакокинетика АЦ

Процесс высвобождения антибиотика из цемента достаточно сложен и обусловлен видом антибиотика [60, 93], его типом [92] и концентрацией в цементе [22, 63, 86]. Релиз антибиотика происходит с поверхности цемента, из пор и трещин [5, 92]. Полиметилметакриловый цемент в определенной степени заполняется циркулирующими физиологическими жидкостями, которые способствуют высвобождению антибиотика, но ввиду гидрофобных свойств цемента таким образом может быть реализовано только около 10% антибиотика [23]. Большая часть антибиотика высвобождается в течение 9 нед после имплантации, но и после этого в результате образования эксплуатационных микротрещин выделение может продолжаться в течение нескольких лет [30, 99].

На релиз антибиотика влияют физико-химические свойства цемента, его порозность и площадь контакта с реципиентными тканями. По результатам независимых исследований, наиболее эффективное высвобождение антибиотика происходит у цемента Palacos, который является порозным по структуре [5, 92]. Некоторые антибиотики высвобождаются из цемента лучше других [60]. Так, элюционная способность выше у клиндамицина, ванкомици-

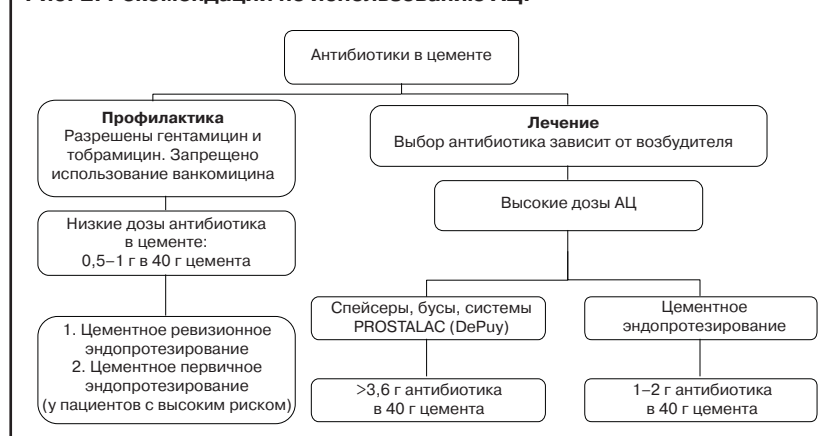
на и тобрамицина по сравнению с цефазолином, ципрофлоксацином и тикарциллином [1]. Высвобождение антибиотика происходит лучше при высокой его концентрации в цементе [12].

Популярность АЦ

По результатам опроса 1015 оперирующих ортопедов в США 56% из них используют АЦ в своей практике [43]. Более 90% из числа использующих АЦ применяют его в качестве дополнительной меры профилактики при ревизионном эндопротезировании после глубоких ИОХВ, а 67% – при ревизионном эндопротезировании по поводу асептической нестабильности; 11% респондентов рутинно применяют АЦ при первичном эндопротезировании. В западно-европейских странах АЦ в среднем используется при 95% ревизионных эндопротезирований тазобедренного или коленного суставов [29, 71]. При первичном эндопротезировании 48% ортопедов в Норвегии [27, 29] и 85% в Швеции применяют АЦ [71]. По данным официальных источников Министерства здравоохранения Великобритании, 69% хирургов прибегают к помощи АЦ при первичном эндопротезировании, однако не уточняется, используется ли такая профилактика у всех пациентов или выборочно [7].

Причины, по которым FDA ограничила применение АЦ при первичном эндопротезировании в США, неизвестны. Однако высокая вероятность того, что после признания эффективности АЦ на втором этапе ревизионного двухэтапного эндопротезирования после эрадикации показания к применению будут распространены и на первичное эндопротезирование.

Рис. 2. Рекомендации по использованию АЦ.



Потенциальные преимущества рутинного использования АЦ в качестве профилактики глубоких ИОХВ

Работы по изучению АЦ как способ профилактики перипротезных инфекционных осложнений ведутся уже три десятилетия. В опытах на собаках применение АЦ (гентамицин) значительно снизило частоту ИОХВ по сравнению с обычным костным цементом [94]. Аналогичные данные получены в результате применения АЦ (тобрамицин) у кроликов [87, 88].

В мире в смеси с цементом наиболее часто используются гентамицин, цефуроксим и тобрамицин [14, 15, 27, 71, 74]. В США в подавляющем большинстве случаев используется тобрамицин, что, вероятно, объясняется его распространенностью в порошкообразной форме. Однако в экспериментальных исследованиях наиболее часто фигурирует гентамицин [42]. К сожалению, нам не удалось обнаружить клинические исследования, в ходе которых бы сравнивались различные виды цемента и антибиотиков. В настоящее время опубликованы результаты трех проспективных рандомизированных исследований, которые оценили эффективность применения АЦ при первичном эндопротезировании [14, 50, 74].

В проспективном рандомизированном исследовании 340 первичных эндопротезирований коленного сустава цефуроксим в цементе применялся в 178 случаях (группа 1), а цемент без антибиотика – в 162 случаях (группа 2) [14]. В группе 1 не было зарегистрировано случаев глубоких ИОХВ, а в группе 2 глубокие ИОХВ были в 5 (3,1%) случаях из 162 ($p=0,0238$). При дальнейшем

анализе выявлено, что все ИОХВ имели место у пациентов с сахарным диабетом [15]. Из 78 пациентов с сахарным диабетом, вошедших в данное рандомизированное исследование, цефуроксим в цементе был применен у 41 пациента (вошли в группу 1), а просто цемент – у 37 пациентов (вошли в группу 2). В группе 1 не было случаев перипротезной инфекции, а в группе 2 она была диагностирована у тех же 5 (14%) пациентов ($p=0,021$) [15]. Важно понимать, что если бы пациенты с сахарным диабетом были исключены из исследования, то не было бы зарегистрировано глубоких ИОХВ ни в 1-й, ни во 2-й группах.

В другом исследовании с участием 295 пациентов, которым было выполнено эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, не было обнаружено различий между применением цефуроксима в цементе и традиционной внутривенной профилактикой цефуроксимом [74]. Малое число пациентов, вошедших в это исследование, не позволило обнаружить преимущества применения АЦ.

В крупном проспективном рандомизированном исследовании 1688 случаев эндопротезирования тазобедренного сустава в группе системной антибиотикопрофилактики частота глубоких ИОХВ была значительно выше (13 случаев, 1,6%), чем при использовании гентамицина в цементе (3 случая, 0,4%) через 2 года после операции. Однако через 10 лет после операции 2 дополнительных случая перипротезной инфекции в группе АЦ-профилактики элиминировали различия между двумя группами [50].

При ретроспективном сравнении группы эндопротезирования

тазобедренного сустава без АЦ (частота глубоких ИОХВ 6%) с группой эндопротезирования с применением цемента Palacos у 1655 пациентов (частота глубоких ИОХВ 2%) преимущества локального применения антибиотиков оказались более очевидными [11]. В другом ретроспективном обзоре 1542 первичных тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава не удалось обнаружить различий между применением гентамицина в цементе и обычного цемента [68]. При ревизионном эндопротезировании применение гентамицина в цементе зарекомендовало себя с хорошей стороны, обеспечив частоту глубоких ИОХВ на уровне 0,81% по сравнению с 3,46% при использовании обычного цемента [68]. Однако при анализе этих данных стоит помнить о более латентном характере инфекционных осложнений при использовании АЦ и, соответственно, необходимых больших сроках наблюдения.

В крупном ретроспективном исследовании с участием 22 170 пациентов с первичными тотальными эндопротезированиями тазобедренного сустава, выполненными в Норвегии в период с 1987 по 2001 г., также анализировали эффективность АЦ. У пациентов, которые получали только системную антибиотикопрофилактику (5960 эндопротезирований), частота инфекционных осложнений была в 1,8 раза выше, чем у пациентов, которые получали системную антибиотикопрофилактику и гентамицин в цементе (15 676 эндопротезирований); $p=0,01$ [27]. Другое ретроспективное исследование 92 675 первичных и ревизионных эндопротезирований тазобедренного сустава, вы-

Таблица 2. Частота ИОХВ в различных исследованиях при использовании АЦ (с АБ) и без него (без АБ)

Автор	Количество эндопротезирований	Антибиотик	Частота ИОХВ, %	
			без АБ	с АБ
F.Chiu, 2002	340 первичных тотальных эндопротезирований коленного сустава	Цефуроксим	3,1	0,0
G.Josefsson, 1993	1688 первичных тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава	Гентамицин	1,6	0,4
L.Engesaeter, 2003	22 170 первичных тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава	Гентамицин	1	0,4
M.Lynch, 1987	1542 тотальных эндопротезирования тазобедренного сустава, из них:	Гентамицин	2,18	1,34
	1064 первичных		1,72	1,65
	180 после предшествовавших хирургических вмешательств на тазобедренном суставе		4	1,82
	298 ревизионных		2,83	0,52

полненных в Швеции с 1978 по 1990 г., показало примерно такую же эффективность применения АЦ как при первичном, так и при ревизионном эндопротезировании [71]. Эффективность применения АЦ более очевидна при ревизионном эндопротезировании, чем при первичном. Также важно отметить, что между 1978 и 1990 гг. частота инфекционных осложнений снизилась у всех пациентов, с использованием и без использования АЦ, что обусловлено совершенствованием других способов профилактики инфекционных осложнений [64, 71].

Таким образом, обобщая результаты этих ретроспективных исследований, становится очевидным, что применение АЦ является эффективной мерой профилактики инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов (табл. 2). Однако после этого вывода следует ответить на вопрос: сохраняется ли целесообразность метода при недостатках, проявляющихся при рутинном применении?

Потенциальные недостатки рутинного применения АЦ

1. Механические свойства.

Добавление порошка гентамицина в цемент в количестве более 4,5 г на 40 г цемента [57] или раствора антибиотика [58] приводит к снижению прочности цемента на сжатие ниже уровня, рекомендуемого Американской ассоциацией тестирования и материалов (American Society for Testing and Materials – ASTM). Гентамицин в концентрации 0,5, 1 и 2 г на 40 г цемента марки Palacos (акриловый цемент) приводит к снижению прочности на разрыв [80], а этот показатель способствует возникновению трещин при длительной динамической нагрузке. Жидкий гентамицин является более эффективным в плане бактерицидного действия, но значительное ухудшение механических свойств цемента делают его применение нецелесообразным [104]. Использование цементных спейсеров с высокими дозами антибиотика (более 2 г на 40 г цемента) при многоэтапных ревизионных хирургических вмешательствах может привести к значительному снижению стоимости и продолжительности лечения. Однако рутинное использование высоких доз АЦ при фиксации эндопротеза не обосновано в соответствии с принципами до-

казательной медицины. Отсутствуют данные о предотвращении инфекционных осложнений при использовании низких доз АЦ (менее 2 г антибиотика на 40 г цемента), также отсутствуют и данные о том, что такие концентрации антибиотика приводят к изменению механических свойств цемента [42].

При кустарном смешивании в условиях операционной тобрамицина и цемента Simplex P механическая прочность получается на 36% ниже, чем при фабричном смешивании (Simplex и тобрамицина; Stryker Orthopaedics) и простого цемента Simplex P [22]. Очевидно, что эти результаты противоположны данным двух других работ [18, 19], в ходе которых было выяснено, что добавление порошка гентамицина в цемент Palacos R, или эритромицина с колистином [7], или порошка тобрамицина в цемент Simplex P [10] не влияет на механические свойства цемента вне зависимости от его центрифугирования.

Также было изучено влияние способа смешивания гентамицина и цемента. В одном исследовании не обнаружено достоверных различий свойств цемента при кустарном и фабричном перемешивании [63]. Авторы этой работы полагают, что использование миксера в условиях операционной имеет преимущество перед ручным смешиванием. В другом исследовании было обнаружено, что при сравнении ручного смешивания и вакуум-смешивания последний способ позволяет значительно увеличить усталостную прочность цемента ($p < 0,0001$). При аналогичном сравнении выявлено, что два из трех фабрично смешанных АЦ обладали худшими механическими свойствами по сравнению с их аналогами чистого цемента [97]. В том же исследовании авторы установили, что ручное смешивание различных антибиотиков с цементом по сравнению с вакуум-смешиванием (1 г антибиотика на 40 г цемента) приводило к снижению механической прочности, а механические свойства цемента при вакуум-смешивании в свою очередь были хуже, чем при фабричном смешивании ($p < 0,006$).

Важно отметить, что эти исследования *in vitro* показали теоретический недостаток применения АЦ, в то время как клинические исследования не обнаружили повышения частоты расшатывания

компонентов эндопротеза, обусловленных снижением механической прочности цемента при его смешивании с антибиотиком, что, вероятно, связано с избыточной механической прочностью чистого цемента.

2. Токсичность. В современной литературе отсутствуют данные о системной токсичности при использовании низких доз АЦ. Большинство авторов проводили сравнение концентраций антибиотика в сыворотке крови при использовании высоких доз АЦ с концентрацией при внутривенном введении. Например, при исследовании фармакокинетики антибиотика у 10 пациентов, перенесших первичное эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием АЦ (2 г ванкомицина в 40 г антибиотика) было обнаружено, что концентрация антибиотика в сыворотке крови была менее 3 мг/мл (в 13 раз меньше, чем токсичный порог), а в моче антибиотик не определялся спустя 10 дней после операции [16].

В другом исследовании авторы производили оценку концентрации антибиотика в сыворотке крови, моче и отделяемом из дренажа в течение 72 ч после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием АЦМД (Simplex, Howmedica) [110]. Высокие концентрации тобрамицина были обнаружены в отделяемом из дренажа, которые составили в среднем 103 мг/л через 1 ч после операции, и снизились до уровня 15,1 мг/л через 48 ч. Средняя концентрация тобрамицина в сыворотке крови достигала своего максимума через 3 ч (0,94 мг/л) и снижалась до 0,2 мг/л через 48 ч. Средняя концентрация в моче достигала максимума через 12 ч (57,8 мг/л) и снижалась до 12,6 мг/л через 24 ч. Эти прекрасные данные свидетельствуют о том, что применение АЦ является безопасным способом профилактики инфекционных осложнений. Другие авторы пришли к аналогичному выводу даже при больших концентрациях тобрамицина, например при 3,6 г тобрамицина в 40 г цемента максимальная концентрация антибиотика в сыворотке крови составляла менее 3 мг/л [25].

Помимо системной токсичности, исследователей интересует местная токсичность, в особенности влияние на остеобласты и остециты. Клинические данные

о негативном местном влиянии АЦ отсутствуют, однако исследователи *in vitro* в этой оценке более осторожны, особенно при использовании очень высоких доз антибиотика, превышающих 2000 мг/мл [73]. В одной работе авторы помещали остеобласты из губчатой костной ткани человека в среды, содержащие различные концентрации гентамицина (от 0 до 1000 мг/мл) на 4 дня [46]. Активность щелочной фосфатазы была значительно снижена ($p < 0,05$) во всех случаях, когда концентрация антибиотика превышала 100 мг/мл. Инкорпорация 3Н-тимидина снижалась также при концентрации более 100 мг/мл ($p < 0,05$), ДНК разрушалась при концентрации более 700 мг/мл. В другом исследовании было обнаружено, что концентрация тобрамицина менее 200 мг/мл не влияет на репликацию остеобластов, концентрация 400 мг/мл приводит к снижению репликации, а концентрация 10 000 мг/мл приводит к гибели клеток [78].

Также было изучено влияние цефазолина и ванкомицина в концентрациях от 0 до 10 000 мг/мл на остеобласты [26]. Результаты показали, что ванкомицин в концентрации менее 1000 мг/мл не влияет или влияет незначительно на репликацию остеобластов, а в концентрации 10 000 мг/мл вызывает гибель клеток. Цефазолин в концентрации 100 мг/мл не влияет на репликацию остеобластов, в концентрации 200 мг/мл снижает репликацию, а в концентрации 10 000 мг/мл опять же вызывает гибель клеток [26]. Таким образом, в исследованиях *in vitro* ванкомицин оказался менее токсичным по отношению к остеобластам, чем цефазолин или аминогликозиды в концентрациях, достигаемых при локальном применении АЦ.

3. Аллергические реакции. В настоящее время зарегистрировано только 1 случай аллергической реакции в связи с использованием антибиотиков в цементе: Richter-Hintz сообщил о пациенте с аллергической реакцией IV типа при использовании полиметилметакрилового цемента с гентамицином [101]. Редкая встречаемость аллергических реакций, вероятно, связана в целом с благоприятным аллергическим профилем гентамицина и тобрамицина. Повышение резистентности микроорганизмов, главным образом

стафилококков, заставляют исследователей обращать внимание на другие антибиотики или их комбинации с целью профилактики инфекционных осложнений. В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция интереса исследователей к ванкомицину и цефалоспорином [6]. Возможно, что при широком использовании этих АЦ частота аллергических реакций значительно возрастет. Аллергическая реакция может потребовать удаления эндопротеза и всего цемента, содержащего антибиотик. В настоящее время следует считать необходимым соблюдение следующего правила: не следует применять конкретный АЦ у пациента с подтвержденной аллергической реакцией на этот антибиотик. При этом стоит учитывать возможность перекрестной аллергии.

4. Антибиотикорезистентность. Появление резистентных организмов представляет большую проблему для современной медицины. В странах Северной Америки наибольшее внимание уделяется метициллин-резистентным стафилококкам (MRSA) и ванкомицин-резистентным энтерококкам. Поверхность цемента благоприятна для колонизации микроорганизмов, что в совокупности с пролонгированными субингибиторными концентрациями антибиотика создает предпосылки к появлению мутационной резистентности [52, 53, 85, 100, 115, 117]. На поверхности цемента может происходить рост микроорганизмов даже в случае присутствия антибиотика [52]. Адгезия микроорганизмов на поверхности полиметилметакрилового цемента значительно ухудшает действие антибиотика [4]. Интересен тот факт, что каждый тип цемента имеет свои особенности интенсивности образования биопленки, которые не коррелируют с высвобождением гентамицина [118]. Способность микроорганизмов расти на поверхности цемента, в который входит антибиотик, и мутационная резистентность при субингибиторной концентрации антибиотика являются серьезным препятствием широкому клиническому распространению этого метода профилактики.

В опытах на крысах исследователи помещали подкожно костный цемент с гентамицином и изотоническим раствором (группа контроля), предварительно

контаминировав рану гентамициночувствительными микроорганизмами [115]. Хотя частота инфекционных осложнений в группе гентамицина в цементе (41%) была меньше, чем в группе контроля (73%), частота гентамицин-резистентной коагулазонегативной инфекции была значительно выше, чем в группе контроля (78 и 19% соответственно, $p < 0,01$). Авторы делают вывод о нежелательности использования гентамицина в цементе при ревизионном эндопротезировании, если этот же антибиотик использовался при первичном хирургическом вмешательстве. Это утверждение поддерживают и другие авторы [45, 103, 115].

После ревизионного эндопротезирования по поводу асептической нестабильности после первичного эндопротезирования с использованием гентамицина в цементе, на поверхностях большинства удаленных компонентов определялся рост резистентной микрофлоры [116]. Эти микроорганизмы были резистентны к гентамицину в минимальной ингибирующей концентрации более 512 мг/л и минимальной бактерицидной концентрации более 1024 мг/л.

Из 91 пациента с глубокими ИОХВ, вызванными коагулазонегативными стафилококками, у 27 определялись микроорганизмы, резистентные к антибиотику, первично использовавшемуся в цементе [45]. Применение гентамицина в цементе при первичном эндопротезировании ассоциировано с появлением гентамицин-резистентных коагулазонегативных стафилококков в последующем инфекционном осложнении: гентамицин-резистентная инфекция развивается у 88% пациентов с использовавшимся гентамицином в цементе при первичном эндопротезировании по сравнению с 16% пациентов с первичным применением обычного цемента. Так, 72 пациента получили одноэтапное лечение: заменяли эндопротез и использовали опять же гентамицин в цементе. Рекуррентную инфекцию при таком лечении наблюдали в 13% случаев. Частота глубоких ИОХВ составила 21% в группе гентамицин-резистентного коагулазонегативного стафилококка, а в группе нерезистентной инфекции – 8%.

В другом исследовании определяли рост коагулазонегативного

стафилококка, пробы брали до операции и через 2 нед после эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием гентамицина в цементе у 46 пациентов, системную антибиотикопрофилактику не проводили [103]. Гентамицин-резистентный стафилококк определен после операции у 20% пациентов. Главный вывод этих работ состоит в том, что использование гентамицина в цементе является неэффективным при лечении и последующем ревизионном эндопротезировании, в таких ситуациях требуются другие антибиотики [115].

При микробиологическом исследовании 48 проб, взятых при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава, был выявлен рост коагулазонегативного стафилококка (17 случаев), *Staphylococcus aureus* (4 случая), *Staphylococcus hominis* (3 случая), *Staphylococcus capitis* (2 случая), *Staphylococcus haemolyticus* (1 случай), *Staphylococcus sciuri* (1 случай), *Micrococcus species* (1 случай) и *Propionibacterium acnes* (19 случаев) [116]. Наиболее эффективным антибиотиком по показателю минимальной бактерицидной концентрации является ципрофлоксацин, за ним в порядке убывания эффективности следуют цефамандол, ванкомицин, цефотаксим, гентамицин и эритромицин. Авторы делают вывод о том, что микробиологическое исследование поверхности удаляемого протеза является залогом эффективной антибиотикотерапии и снижает вероятность последующих ревизионных вмешательств.

В группе 25 пациентов, предъявляющих жалобы на боль в области эндопротеза тазобедренного или коленного сустава спустя различные сроки (до 20 лет) после первичного эндопротезирования с использованием гентамицина в цементе, гентамицин определялся в псевдосиновиальной жидкости у 9 из 15 пациентов с эндопротезом коленного сустава и у 4 из 10 с эндопротезом тазобедренного [30]. Концентрации варьировали от 0,06 до 0,85 мг/л и не были связаны с первичной концентрацией антибиотика в цементе. Хотя большинство концентраций было ниже ингибирующего уровня, авторы сделали вывод о том, что релиз гентамицина из цемента вокруг несостоятельных компонентов эндопротеза может приводить к ложноотрицательным культурам микро-

организмов у некоторых пациентов и в определенной степени способствует появлению резистентности микроорганизмов у пациентов с инфекционными осложнениями.

Детальные механизмы неэффективности антибиотиков по отношению к конкретным микроорганизмам применительно к условиям ортопедических имплантов не изучены. Предполагается, что бактерии, адгезирующие на поверхности импланта за счет гликокаликса, претерпевают физиологические изменения, обуславливающие резистентность к антибиотикам [36]. Другие исследователи считают, что возможной причиной физиологической резистентности являются гидрофобность поверхности импланта, электростатические силы и физические свойства поверхности импланта, в частности шершавая поверхность [117, 118]. Существуют доказательства того, что адгезия бактерий или грибов на поверхности импланта сама по себе уже приводит к резистентности. Авторы исследования *in vitro* контаминировали метициллин-, гентамицин- и тобрамицин-резистентные штаммы *Staphylococcus epidermidis* на поверхность полиметилметакрилового цемента (диаметр контаминации 6 мм) [4]. Было обнаружено, что адгезия коагулазонегативного стафилококка на поверхности полиметилметакрилового материала приводит к значительно большей резистентности к β -лактамным антибиотикам (цефамандол, цефазолин, имипенем и ампициллин) по сравнению с неадгезированными микроорганизмами ($p < 0,005$), что продемонстрировано различием диаметров рост-ингибирующих зон (разница 30%; 14 и 20 мм). Увеличение резистентности у адгезированных бактерий к ванкомицину, эритромицину, триметоприм-сульфаметоксазолу и аимногликозидам было меньшим (15%; 17 мм – диаметр рост-ингибирующей зоны по сравнению с 20 мм у неадгезированных бактерий; $p < 0,0005$). Точный механизм такой резистентности неизвестен, так как контакт микроорганизма с поверхностью цемента не приводит к повышению фенотипической или генотипической метициллин-резистентности бактериальной популяции [79]. Предполагается, что механизмы резистентности при био пленке отли-

чаются от традиционных [112]. В условиях био пленки отмечается снижение пенетрации антибиотика, имеются слабый нутриентный пассаж, медленный клеточный рост, адаптационные стрессовые механизмы и происходит образование устойчивых микроорганизмов [112].

По всей видимости, различные микроорганизмы растут неодинаково на разных поверхностях. Коагулазонегативный стафилококк лучше растет на цементе, а *Staphylococcus aureus* – на металле [83]. Было выполнено сравнение способности адгезирования коагулазонегативного стафилококка на различные поверхности (нержавеющая сталь, полиметилметакрилат и полиэтилен высокой плотности) после 24-часовой экспозиции тремя различными концентрациями антибиотиков [35]. Адгезия всех трех групп микроорганизмов была примерно в 10 раз выше на поверхности полиметилметакрила по сравнению с другими поверхностями. Более того, является дискуссионным тезис о том, что АЦ препятствует адгезии. В исследовании ингибции бактериальной адгезии путем применения 1,2 г порошка тобрамицина, добавленного к 40 г цемента Palacos, не было обнаружено преимуществ по сравнению с адгезией на контрольных поверхностях. По всей видимости, тобрамицин-импрегнированный полиметилметакрилат не является эффективным способом предотвращения колонизации, и, следовательно, его клиническое использование нецелесообразно.

Для оперирующего хирурга представляет значительную сложность балансирование между риском глубокой перипротезной инфекции и потенциальной резистентности микроорганизмов. По сообщениям университетской клиники в штате Огайо (США), общая частота инфекционных осложнений снизилась после внедрения в практику АЦ, однако возросло число аминокликозид-резистентных микроорганизмов, особенно при инфекционных осложнениях, вызванных *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативными стафилококками [120]. Ввиду значительного потенциального риска развития резистентности не следует использовать АЦ в рутинной практике для профилактики ИОХВ при первичном эндопротезировании. АЦ должен применяться по чет-

ким показаниям, которые включают в себя первичное эндопротезирование у пациентов с высоким риском ИОХВ и ревизионное эндопротезирование опять же у пациентов с высоким риском ИОХВ. Не следует использовать ванкомицин в качестве первичной профилактики ввиду риска резистентности, необходимо держать его в группе резерва [40].

5. Экономическая целесообразность применения АЦ. Фабричные образцы АЦ значительно дороже аналогичных марок цемента без антибиотика. В среднем добавление антибиотика в цемент приводит к увеличению стоимости продукта в зависимости от различных марок на 284–349 дол. США за пакет массой 40 г. В США в год выполняется около 500 000 тотальных первичных эндопротезирований крупных суставов, и в 11% используется АЦ. Если частота использования АЦ при эндопротезировании возрастет до 50%, то при использовании двух пакетов антибиотика в каждом из 195 000 гипотетических эндопротезирований дополнительные расходы составят 117 000 000 дол. США.

Следует соотносить эти дополнительные расходы с экономическим эффектом от снижения частоты ИОХВ при рутинном использовании АЦ в качестве профилактики при первичном эндопротезировании. Приблизительные расходы в размере 50 000 дол. на каждый случай перипротезной инфекции могут предотвратить ее развитие у 2340 из 195 пациентов, и общая сумма сэкономлен-

ных средств составит 117 000 000 дол., что равняется дополнительным расходам. При средней частоте 1,5% перипротезная инфекция разовьется у 2925 из 195 000 пациентов. Другими словами, для получения экономического эффекта необходимо снизить частоту инфекционных осложнений с 1,5 до 0,3%. Более того, при этом подсчете не учитываются вероятные дополнительные расходы, связанные с резистентной инфекцией, размер которых подсчитать невозможно [49].

Кто является пациентом высокого риска?

К группе высокого риска относят тех пациентов, у которых частота перипротезных инфекций выше, чем средняя в популяции (табл. 3) [71]. Частота инфекционных осложнений, по данным крупных баз данных, колеблется от 0,2 до 1% [9, 70, 95]. В структуре пациентов с перипротезной инфекцией важно дифференцировать группы риска ранних инфекционных осложнений (например, вследствие прямой контаминации во время хирургического вмешательства), более поздних инфекционных осложнений в связи с гематогенным инфицированием и использовавшимся АЦ.

Эти группы в свою очередь можно разделить на подгруппы: пациенты с высокой контаминацией, с контаминацией или инфекционным осложнением в анамнезе и пациенты с иммунодефицитом (табл. 4) [3, 8, 9, 14, 17, 28, 39, 44, 47, 61, 62, 65, 66, 76, 77, 81, 82, 98, 105–107, 113, 114, 121].

1. Пациенты с повышенной контаминацией

Большая продолжительность операции. Продолжительность хирургического вмешательства, возможно, является важным фактором развития глубоких ИОХВ. A.Smabrekke и соавт. провели анализ 31 745 тотальных эндопротезирований в Норвегии и пришли к выводу, что продолжительность операции более 150 мин ассоциирована с повышением риска инфекционных осложнений [107].

Ревизионное хирургическое вмешательство. Ревизионные операции характеризуются большей продолжительностью, чем первичные эндопротезирования, что, как уже упоминалось, является фактором риска, к тому же существует вероятность недиагностированной вялотекущей перипротезной инфекции. Blom и соавт. сравнили частоту ИОХВ после 931 первичного эндопротезирования и 69 ревизионных эндопротезирований коленного сустава, при первичном эндопротезировании она составила 1%, а при ревизионном – 5,8% [9].

2. Пациенты с контаминацией в анамнезе

Инфекционное поражение сустава в анамнезе. В 1988 г. Jerry и соавт. сообщили о результатах эндопротезирования у 65 пациентов с инфекционным поражением коленного сустава в анамнезе как с остеомиелитом костей, образующих сустав, так и без него. Всем было выполнено эндопротезирование в клинике Mayo (США). Частота перипротезной инфекции в целом составила 7,7%, а у пациентов без остеомиелита – 4% [47]. В более позднем исследовании, выполненном в той же клинике, включившем в себя 20 случаев первичного эндопротезирования с применением АЦ, у 19 пациентов с инфекционным поражением коленного сустава в анамнезе частота инфекционных осложнений составила 5% [61].

Таблица 3. Факторы риска инфекционных осложнений при эндопротезировании

Воспалительные заболевания суставов: ревматоидный артрит, системная красная волчанка
Иммуносупрессивные состояния (лекарственные, радиационные, СПИД и др.)
Сахарный диабет
Инфекционные поражения сустава в анамнезе
Злокачественные новообразования
Гемофилия
Нарушения статуса питания

Таблица 4. Группы пациентов высокого риска при тотальном эндопротезировании

Группа риска	Фактор риска	Частота ИОХВ, %
Повышенная контаминация	Ревизионное эндопротезирование	4–8 [8, 9, 62]
Повышенная контаминация	Время операции более 150 мин	3 [62, 107]
Контаминация в анамнезе	Инфекционное поражение сустава в анамнезе	5–9 [39, 44, 47, 61]
Иммуносупрессия	Ревматоидный артрит	2,4–8 [3, 17, 65, 76, 105]
Иммуносупрессия	Сахарный диабет	3,1–7 [14, 28, 77, 121]
Иммуносупрессия	Трансплантация органов	5–19 [66, 81, 113, 114]
Иммуносупрессия	Ожирение	6 [82]
Иммуносупрессия	Гемофилия	10–13 [98, 106]

3. Иммуносупрессия

Ревматоидный артрит. J.Meding и соавт. сообщили о 4,2% глубоких ИОХВ после 220 первичных эндопротезирований коленного сустава с сохранением передней крестообразной связки у пациентов с ревматоидным артритом [76]. Результаты другой работы свидетельствуют о 3,2% частоте перипротезной инфекции в среднем через 12,9 года после 63 эндопротезирований коленного сустава у пациентов с ревматоидным артритом [105]. Amenabar и соавт. зарегистрировали 8% глубоких ИОХВ после 25 эндопротезирований коленного сустава у пациентов с ревматоидным артритом [3]. В исследовании 103 тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава у 75 пациентов с ревматоидным артритом Creighton и соавт. достигли 3% частоты инфекционных осложнений через 10 лет после операции [17]. Многие исследователи утверждают, что у пациентов с ревматоидным артритом к тому же имеются нарушения нутриционного статуса, что усложняет и так непростую задачу эндопротезирования у таких пациентов. Тем не менее H.Liu и соавт. сообщили о том, что им удалось достичь 0% частоты ИОХВ благодаря использованию цефуроксима в цементе при первичном эндопротезировании у 60 пациентов [65].

Сахарный диабет. По крайней мере в трех работах был продемонстрирован повышенный риск инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом. В рандомизированном проспективном исследовании F.Chiu и соавт. зарегистрировали 3,1% инфекционных осложнений среди 162 эндопротезирований при использовании обычного цемента и 0% осложнений при использовании АЦ в 178 эндопротезированиях [14]. K.Yang и соавт. говорят о 5,5% глубоких ИОХВ среди 109 первичных эндопротезирований у 86 пациентов с сахарным диабетом [121]. S.England и соавт. получили 7% инфекционных осложнений после 59 первичных эндопротезирований у 40 пациентов с сахарным диабетом [28]. J.Meding и соавт. также отмечают повышенную частоту инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без диабета, но преобладание инфекционных осложнений при сахарном диабете

менее выражено, чем в других исследованиях, что связано с применением АЦ [77]. Они сообщили о 5220 тотальных эндопротезированиях коленного сустава с рутинным использованием цефуроксима в цементе и 363 аналогичных эндопротезированиях у пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2. В группе пациентов с сахарным диабетом частота инфекционных осложнений составила 1,2%, а в контрольной группе – 0,7%.

Трансплантация органов. Результаты многих исследований подтвердили повышенный риск перипротезных инфекционных осложнений у пациентов с хронической иммуносупрессией в связи с трансплантацией органов. M.Murzic и D.McCollum сообщили о 10% инфекционных осложнений после тотального бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с трансплантированной почкой [81]. N.Lo и соавт. зарегистрировали 13% перипротезных инфекционных осложнений у 30 пациентов с трансплантацией почки в анамнезе, причем большая часть осложнений дебютировала спустя более чем год после эндопротезирования [66]. В результате хронической фармакологической иммуносупрессии эти пациенты находятся в группе риска не только за счет контаминации во время операции, но и ввиду вероятного последующего гематогенного проникновения возбудителя в компрометированную перипротезную область. При этом остается неясной эффективность АЦ у таких пациентов. M.Stromboni и соавт. получили 5 (10,4%) инфекционных осложнений из 48 эндопротезирований с АЦ у 42 пациентов с трансплантацией почки в анамнезе. Однако инфекционные осложнения были диагностированы в среднем через 6,8 года после эндопротезирования, а частота перипротезной инфекции на первом году после операции не отличалась от таковой у обычных пациентов ($p>0,05$) [113].

Инъекции стероидов в анамнезе. S.Kaspar и J.de V de Beer провели попарное ретроспективное исследование 40 пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава после предшествовавших инъекций кортизона в полость сустава и 40 пациентов с эндопротезированием

без инъекций стероидов [51]. Перипротезная инфекция развилась у 4 пациентов с инъекциями кортизона в анамнезе и ни у одного в группе без инъекций гормонов. Инфекционные осложнения были ранними, что может объясняться контаминацией во время хирургического вмешательства.

Нарушение статуса питания. Многие годы известна связь предоперационного дефицита питания и развития инфекционных осложнений при любых операциях [33, 54–56, 59, 109]. У пациентов с церебральным параличом, которым выполнялись хирургические вмешательства на позвоночнике, D.Jevsevar и L.Karlin отметили преобладание частоты инфекционных осложнений при содержании альбуминов в крови менее 35 г/л и общем количестве лимфоцитов менее 1500 в мм³ [48]. При исследовании 217 первичных эндопротезирований K.Greene и соавт. обнаружили, что у пациентов с предоперационным количеством лимфоцитов менее 1500 в 1 мм³ частота осложнений со стороны заживления послеоперационной раны в 5 раз выше, а при содержании альбуминов в крови в количестве менее 35 г/л – в 7 раз выше, чем у пациентов без нарушения статуса питания [32]. Del Savio и соавт. по результатам исследования 89 случаев показали, что частота неинфекционных осложнений и продолжительность стационарного лечения возрастают у пациентов с концентрацией альбуминов менее 39 г/л [20]. В другом исследовании, в которое были включены 170 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов, было обнаружено, что при предоперационном количестве лимфоцитов менее 1500 в 1 мм³ частота неинфекционных осложнений возрастает в 3 раза [71]. Nelson и соавт. провели многоцентровое исследование, в ходе которого изучили частоту инфекционных осложнений после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленных суставов и обнаружили, что важность нарушения статуса питания является вариабельной [84]. Фактически все исследователи сходятся в том, что нарушения статуса питания в гораздо большей степени влияют на неинфекционные осложнения, продолжительность стационарного

нарного лечения и уровень смертности, чем на инфекционные осложнения. При эндопротезировании сустава у пациента с нарушением статуса питания лучше прибегнуть к предоперационной коррекции статуса, чем рутинно применять АЦ. Однако в тех случаях, когда эндопротезирование должно быть выполнено максимально скоро (например, при переломе шейки бедра), применение АЦ оправдано.

Ожирение. R.Namba и соавт. подсчитали, что у 52% из 1813 пациентов с тотальным эндопротезированием коленного сустава и у 36% из 1071 пациента с эндопротезированием тазобедренного сустава предоперационный индекс массы тела был более 30 кг/м² [82]. По сравнению с пациентами с индексом массы тела менее 30 кг/м² вероятность глубоких ИОХВ у тучных пациентов при эндопротезировании коленного сустава была в 6,7 раза выше, а при эндопротезировании тазобедренного сустава – в 42 раза выше. Важно отметить, что большинство тучных пациентов страдают сахарным диабетом, так что влияние этих факторов по отдельности оценить весьма проблематично.

Гемофилия. M.Silva и J.Luck сообщили о 13% инфекционных осложнений при долгосрочном наблюдении 90 эндопротезированных коленного сустава у 68 пациентов с гемофилией [106]. Спустя 10 лет инфекционные осложнения отсутствовали у 77% пациентов, однако у 9 из 12 пациентов с ИОХВ пришлось выполнить резекционную артропластику, что свидетельствует о гораздо более тяжелом инфекционном процессе. По всей видимости, это обусловлено тем, что АЦ малоэффективен спустя более 6 нед после операции. D.Powell и соавт. получили 9,8% инфекционных осложнений после 51 тотального эндопротезирования коленного сустава, выполненного в период с 1975 по 2002 г. у пациентов с гемофилией [98]. В этом же исследовании не обнаружено различий в частоте инфекционных осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее. Но, вероятно, что в случае ВИЧ-инфекции глубокие ИОХВ будут иметь более долгосрочный характер дебютирования. При этом данные об эффективности АЦ у пациентов с гемофилией и ВИЧ-инфекцией отсутствуют.

Выбор антибиотика

Традиционно хирурги предпочитают использование аминогликозидов в цементе ввиду их широкого спектра действия и низкой частоты аллергических реакций. Поскольку концентрация гентамицина или тобрамицина в полости сустава в 10 раз превышает концентрацию антибиотика в сыворотке крови, то эффективность этих антимикробных средств весьма высока, кроме случаев резистентности. Кроме того, тобрамицин и гентамицин в настоящее время доступны в виде низкодозовых фабричных смесей с костным цементом. Как уже упоминалось, при ручном смешивании с цементом других антибиотиков, например цефалоспоринов, также удастся получить весьма эффективный способ профилактики инфекционных осложнений. Аллергические реакции практически не встречаются, но хирургу не стоит использовать конкретный антибиотик у пациента с аллергическими реакциями к этому препарату.

Опубликованы результаты масштабных исследований бактериальной контаминации при первичном эндопротезировании. M.Al-Maiyah и соавт. провели анализ 627 пар перчаток хирургов, выполнявших эндопротезирование в Великобритании [2]. Рост бактерий наблюдался в 9% случаев, из них в 69% случаев определялись коагулазонегативные стафилококки, в 12% – микрококки, в 9% – дифтероиды и в 6% – *Staphylococcus aureus*. Из коагулазонегативных стафилококков только 52% были чувствительны к цефуроксиму. К несколько другому выводу в многоцентровом исследовании пришли S.Ridge-way и соавт., обнаружившие *Staphylococcus aureus* в 50% случаев ИОХВ (как поверхностных, так и глубоких), из них более половины были метициллин-резистентными [102].

Таким образом, при выборе антибиотика следует ориентироваться на его эффективность по отношению к стафилококкам. Доступные коммерческие марки фабричных смесей гентамицина и тобрамицина с костным цементом обеспечивают при клиническом использовании достижение бактерицидных концентраций антибиотика в отношении метициллин-резистентной флоры. Ванкомицин также может использоваться в смеси с цементом,

но при тех же концентрациях его эффективность ниже, чем у гентамицина и тобрамицина. Использование ванкомицина в цементе оправдано при ревизионном эндопротезировании после первичного использования гентамицина или тобрамицина в цементе ввиду высокой вероятности гентамицин- и тобрамицин-резистентной инфекции. Цефалоспорины тоже могут использоваться в костном цементе, однако их эффективность по отношению к метициллин-резистентным микроорганизмам оставляет желать лучшего.

Локальное профилактическое применение АЦ. Выводы

В настоящее время практика рутинного использования АЦ с целью профилактики глубоких ИОХВ при первичном или ревизионном эндопротезировании по поводу асептической нестабильности компонентов эндопротеза является весьма дискуссионной. В целом стоит признать, что существует только одно оправданное показание для применения фабричных низкодозовых смесей АЦ: второй этап эндопротезирования после удаления всех компонентов первичного эндопротеза – и цемента, и эрадикации инфекции.

Высокодозовые смеси АЦ, получаемые при кустарном смешивании (ручное смешивание или вакуум-смешивание) эффективны при лечении глубоких ИОХВ. Выбор антибиотика должен быть основан на результатах микробиологического посева. В таких ситуациях хирурги в США вынуждены применять метод лечения, не разрешенный FDA, однако североамериканские коллеги надеются, что этот бюрократический барьер в скором времени будет преодолен. Также FDA не разрешены к использованию АЦМД для профилактики при первичном эндопротезировании и при ревизионном эндопротезировании по поводу асептической нестабильности. Ввиду данных по резистентности и экономической целесообразности рутинное использование АЦМД при первичном эндопротезировании в асептических условиях не оправдано. Существуют доказательства эффективности применения АЦМД при первичном или ревизионном асептическом эндопротезировании у пациентов с некоторыми факторами риска.

При этом многие вопросы остаются без ответа ввиду недостаточных данных:

- Каков оптимальный антибиотик?
- Оправдано ли повышение стоимости фабричных смесей АЦ снижением частоты инфекционных осложнений?
- Является ли достаточной в клинических условиях механическая прочность кустарных смесей, которая ниже, чем прочность фабричных смесей?
- Приведет ли рутинное использование АЦ при первичной профилактике к росту резистентности?

Для ответа на эти вопросы необходимо проведение дальнейших исследований.

Литература

1. Adams KA, Couch LM, Cierny GK, Calboun JK, Mader JT. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop* 1992; 278: 244–52.
2. Al-Maiyah MP, Hill DR, Bajwa AL et al. Bacterial contaminants and antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg* 2005; 87: 1256–8.
3. Amenabar PP, Carrion ML, Apablaza DF, Paulos JP. Total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Med Chil* 2004; 45: 132–7.
4. Arciola CR, Campoccia DK, Montanaro LM. Effects on antibiotic resistance of *Staphylococcus epidermidis* following adhesion to polymethylmethacrylate and to silicone surfaces. *Biomaterials* 2002; 23: 1495–502.
5. Baker AS, Greenham LW. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies. *J Bone Jt Surg* 1988; 70: 1551–7.
6. Bertazzoni Minelli E, Caveiari CC, Benini AJ. Release of antibiotics from polymethylmethacrylate cement. *J Chemother* 2002; 14: 492–500.
7. Best AJ, Fender DS, Harper WM et al. Current practice in primary total hip replacement: results from the National Hip Replacement Outcome Project. *Ann R Coll Surg* 1998; 80: 350–5. Erratum in: *Ann R Coll Surg* 1999; 81: 11.
8. Best JT. Revision total hip and total knee arthroplasty. *Orthop Nurs* 2005; 24: 174–9.
9. Blom AW, Brown JB, Taylor AH et al. Infection after total knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg* 2004; 86: 688–91.
10. Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht EK et al. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Jt Surg* 1981; 63: 342–53.
11. Buchholz HW, Elson RA, Heinert KA. Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts. *Clin Orthop* 1984; 190: 96–108.
12. Cerretani DJ, Giorgi GL, Fornara PN et al. The in vitro elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: a pharmacokinetic study. *J Arthroplasty* 2002; 17: 619–26.
13. Chang CC, Merritt KN. Microbial adherence on poly(methyl methacrylate) (PMMA) surfaces. *J Biomed Mater Res* 1992; 26: 197–207.
14. Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Jt Surg* 2002; 84: 759–62.
15. Chiu FY, Lin CF, Chen CM et al. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *J Bone Jt Surg* 2001; 83: 691–5.
16. Chohfi MN, Langlais FD, Fourastier JR et al. Pharmacokinetics, uses, and limitations of vancomycin-loaded bone cement. *Int Orthop* 1998; 22: 171–7.
17. Creighton MG, Callaghan JJ, Olejniczak JP, Johnston RC. Total hip arthroplasty with cement in patients who have rheumatoid arthritis. A minimum ten-year follow-up study. *J Bone Jt Surg* 1998; 80: 1439–46.
18. Davies JP, Harris WH. Effect of band mixing tobramycin on the fatigue strength of Simplex P. *J Biomed Mater Res* 1991; 25: 1409–14.
19. Davies JP, O'Connor DO, Burke DW, Harris WH. Influence of antibiotic impregnation on the fatigue life of Simplex P and Palacos R acrylic bone cements, with and without centrifugation. *J Biomed Mater Res* 1989; 23: 379–97.
20. Del Savio GC, Zelicof SB, Wexler LM et al. Preoperative nutritional status and outcome of elective total hip replacement. *Clin Orthop* 1996; 326: 153–61.
21. Dell'Acqua GK, Giacometti AS, Cirioni OP et al. Suppression of drug-resistant staphylococcal infections by the quorum-sensing inhibitor RNAIII-inhibiting peptide. *J Infect Dis* 2004; 190: 318–20.
22. DeLuise MN, Scott CP. Addition of hand-blended generic tobramycin in bone cement: effect on mechanical strength. *Orthopedics* 2004; 27: 1289–91.
23. DiCicco MH, Duong TR, Chu AF, Jansen SA. Tobramycin and gentamicin elution analysis between two in situ polymerizable orthopedic composites. *J Biomed Mater Res* 2003; 65: 137–49.
24. Donlan RM. Role of biofilms in antimicrobial resistance. *ASAIO J* 2000; 46: 47–52. Erratum in: *ASAIO J* 2001; 47: 99.
25. Duncan CP, Masri BA. The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement. *Instr Course Lect* 1995; 44: 305–13.
26. Edin ML, Miclau TP, Lester GE et al. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop* 1996; 333: 245–51.
27. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug BM et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0–14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2003; 74: 644–51.
28. England SP, Stern SH, Insall JN, Windsor RE. Total knee arthroplasty in diabetes mellitus. *Clin Orthop* 1990; 260: 130–4.
29. Espehaug BJ, Engesaeter LB, Vollset SE et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Jt Surg* 1997; 79: 590–5.
30. Fletcher MD, Spencer RF, Langkamer VG, Lovering AM. Gentamicin concentrations in diagnostic aspirates from 25 patients with hip and knee arthroplasties. *Acta Orthop* 2004; 75: 173–6.
31. Gollwitzer HJ, Ibrahim KL, Meyer HR et al. Antibacterial poly(D,L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 585–91.
32. Greene KA, Wilde AH, Stulberg BN. Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications. *J Arthroplasty* 1991; 6: 321–5.
33. Grimes CJ, Youmatban MT, Lee WC. The effect of preoperative total parenteral nutrition on surgery outcomes. *J Am Diet Assoc* 1987; 87: 1202–6.
34. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Jt Surg* 1985; 67: 264–73.
35. Gristina AG, Jennings RA, Naylor PT et al. Comparative in vitro antibiotic resistance of surface-colonizing coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1989; 33: 813–6.
36. Gristina AG, Shibata YG, Giridhar GR et al. The glyocalyx, biofilm, microbes, and resistant infection. *Semin Arthroplasty* 1994; 5: 160–70.
37. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 1987; 237: 1588–95.
38. Gristina AG. Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop* 1994; 298: 106–18.
39. Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 2004; 428: 35–9.
40. Hanssen AD, Osmon DR. The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1999; 369: 124–38.
41. Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR. Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement. *Clin Orthop* 1994; 309: 44–55.
42. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard in opposition. *J Arthroplasty* 2004; 19: 73–7.
43. Heck DA, Rosenberg AF, Schink-Ascani MP et al. Use of antibiotic-impregnated cement during hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 1995; 10: 470–5.
44. Hofmann AA, Goldberg TS, Tanner AM, Kurtin SM. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer: 2- to 12-year experience. *Clin Orthop* 2005; 430: 125–31.
45. Hope PG, Kristinsson KG, Norman PD, Elson RA. Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. *J Bone Jt Surg* 1989; 71: 851–5.
46. Isefuku SL, Joyner CJ, Simpson AH. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. *J Orthop Trauma* 2003; 17: 212–6.
47. Jerry GJ Jr, Rand JA, Ilstrup DL. Old sepsis prior to total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1988; 236: 135–40.
48. Jeusevar DS, Karlin LI. The relationship between preoperative nutritional status and complications after an operation for scoliosis in patients who have cerebral palsy. *J Bone Jt Surg* 1993; 75: 880–4.
49. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-Loaded Bone Cement for Infection Prophylaxis in Total Joint Replacement. *J Bone Jt Surg* 2006; 88: 2487–500.

50. Josefsson GK, Kolmert LP. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1,688 hips. *Clin Orthop* 1993; 292: 210–4.
51. Kaspar SL, de V de Beer JL. Infection in hip arthroplasty after a previous injection of steroid. *J Bone Jt Surg* 2005; 87: 454–7.
52. Kendall RW, Duncan CP, Beauchamp CP. Bacterial growth on antibiotic-loaded acrylic cement. A prospective in vivo retrieval study. *J Arthroplasty* 1995; 10: 817–22.
53. Kendall RW, Duncan CP, Smith JA, Ngui-Yen JH. Persistence of bacteria on antibiotic loaded acrylic depots. A reason for caution. *Clin Orthop* 1996; 329: 273–80.
54. Klein JD, Hey LA, Yu CS et al. Perioperative nutrition and postoperative complications in patients undergoing spinal surgery. *Spine* 1996; 21: 2676–82.
55. Koval KJ, Maurer SG, Su ET et al. The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 1999; 13: 164–9.
56. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC et al. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 1–9.
57. Lautenschlager EP, Jacobs JJ, Marshall GW, Meyer PR Jr. Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. *J Biomed Mater Res* 1976; 10: 929–38.
58. Lautenschlager EP, Marshall GW, Marks KE et al. Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics. *J Biomed Mater Res* 1976; 10: 837–45.
59. Lavernia CJ, Sierra RJ, Baerga LL. Nutritional parameters and short term outcome in arthroplasty. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 274–8.
60. Lawson KJ, Marks KE, Brems JM, Rehm ST. Vancomycin vs tobramycin elution from polymethylmethacrylate: an in vitro study. *Orthopedics* 1990; 13: 521–4.
61. Lee GC, Pagnano MW, Hanssen AD. Total knee arthroplasty after prior bone or joint sepsis about the knee. *Clin Orthop* 2002; 404: 226–31.
62. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1157–61.
63. Lewis GR, Janna SD, Bhattaram AL. Influence of the method of blending an antibiotic powder with an acrylic bone cement powder on physical, mechanical, and thermal properties of the cured cement. *Biomaterials* 2005; 26: 4317–25.
64. Lidgren LA. Joint prosthetic infections: a success story. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 553–6.
65. Liu HT, Chiu FY, Chen CM, Chen TH. The combination of systemic antibiotics and antibiotic impregnated cement in primary total knee arthroplasty in patients of rheumatoid arthritis – evaluation of 60 knees. *J Chin Med Assoc* 2003; 66: 533–6.
66. Lo NN, Tan JS, Tan SK, Vathsala AF. Results of total hip replacement in renal transplant recipients. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21: 694–8.
67. Lucke MN, Schmidmaier GL, Sadoni ST et al. Gentamicin coating of metallic implants reduces implant-related osteomyelitis in rats. *J Bone Jt Surg* 2003; 32: 521–31.
68. Lynch ME, Esser MP, Shelley PD, Wroblewski BM. Deep infection in Charnley low-friction arthroplasty. Comparison of plain and gentamicin-loaded cement. *J Bone Jt Surg* 1987; 69: 355–60.
69. Maatbuis PG, Neut D, Busscher HJ et al. Perioperative contamination in primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 2005; 433: 136–9.
70. Mabomed NN, Barrett JL, Katz JN et al. Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Jt Surg* 2005; 87: 1222–8.
71. Malchau HN, Herberts PA, Amfelt LR. Prognosis of total hip replacement in Sweden. Follow-up of 92,675 operations performed 1978–1990. *Acta Orthop* 1993; 64: 497–506.
72. Marin LA, Salido JA, Lopez AK, Silva AP. Preoperative nutritional evaluation as a prognostic tool for wound healing. *Acta Orthop* 2002; 73: 2–5.
73. McLaren AC. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. *Clin Orthop* 2004; 427: 101–6.
74. McQueen MT, Littlejohn AP, Hughes SP. A comparison of systemic cefuroxime and cefuroxime loaded bone cement in the prevention of early infection after total joint replacement. *Int Orthop* 1987; 11: 241–3.
75. Meani EJ. Infection and Local Treatment in Orthopedic Surgery. Springer 2007; 395.
76. Meding JB, Keating EM, Ritter MA et al. Long-term followup of posterior-cruciate-retaining TKR in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 2004; 428: 146–52.
77. Meding JB, Reddeman KP, Keating ME et al. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop* 2003; 416: 208–16.
78. Miclau TH, Edin ML, Lester GE et al. Bone toxicity of locally applied aminoglycosides. *J Orthop Trauma* 1995; 9: 401–6.
79. Montanaro LD, Cavedagna DK, Baldassarri LN, Arciola CR. Adhesion of a *Staphylococcus aureus* strain to biomaterials does not select methicillin-resistant mutants. *New Microbiol* 2001; 24: 57–61.
80. Moran JM, Greenwald AS, Matejczyk MB. Effect of gentamicin on shear and interface strengths of bone cement. *Clin Orthop* 1979; 141: 96–101.
81. Murzic WJ, McCollum DE. Hip arthroplasty for osteonecrosis after renal transplantation. *Clin Orthop* 1994; 299: 212–9.
82. Namba RS, Paxton LP, Fithian DC, Stone ML. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty* 2005; 20: 46–50.
83. Naylor PT, Myrvik QN, Gristina AB. Antibiotic resistance of biomaterial-adherent coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci. *Clin Orthop* 1990; 261: 126–33.
84. Nelson CL, Evans RP, Blaha JD et al. A comparison of gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate bead implantation to conventional parenteral antibiotic therapy in infected total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1993; 295: 96–101.
85. Neut DB, van de Belt H, Stokroos JJ et al. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 885–91.
86. Neut DB, van de Belt H, van Horn JR et al. The effect of mixing on gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements. *Acta Orthop* 2003; 74: 670–6.
87. Nijhof MW, Dhert WJ, Fleer AF et al. Prophylaxis of implant-related staphylococcal infections using tobramycin-containing bone cement. *J Biomed Mater Res* 2000; 52: 754–61.
88. Nijhof MW, Stallmann HP, Vogely HC et al. Prevention of infection with tobramycin-containing bone cement or systemic cefazolin in an animal model. *J Biomed Mater Res* 2000; 52: 709–15.
89. Oga MN, Arizono TK, Sugioka YS et al. The inhibition of bacterial adhesion to a tobramycin-impregnated polymethylmethacrylate sub-stratum. *J Long Term Eff Med Implants* 1992; 1: 321–8.
90. Oga MN, Arizono TK, Sugioka YS. Bacterial adherence to bioinert and bioactive materials studied in vitro. *Acta Orthop* 1993; 64: 273–6.
91. Oga MN, Sugioka YS, Hobgood CD et al. Surgical biomaterials and differential colonization by *Staphylococcus epidermidis*. *Biomaterials* 1998; 9: 285–9.
92. Penner MJ, Duncan CP, Masri BA. The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements. *J Arthroplasty* 1999; 14: 209–14.
93. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty* 1996; 11: 939–44.
94. Petty WS, Spanier SN, Shuster JJ. Prevention of infection after total joint replacement. Experiments with a canine model. *J Bone Jt Surg* 1988; 70: 536–9.
95. Phillips CB, Barrett JA, Losina EB et al. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. *J Bone Jt Surg* 2003; 85: 20–6.
96. Postak PD, Greenwald AS. Assuring cement fixation: all mixing systems are NOT the same. *Proc Am Acad Orthop Surg* 2003; 4: 656.
97. Postak PD, Greenwald AS. The influence of antibiotics on the fatigue life of acrylic bone cement: assuring clinical structural integrity. Presented as a scientific exhibit at the Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons Washington, DC, Feb 23–27, 2005.
98. Powell DL, Whitener CJ, Dye CE et al. Knee and hip arthroplasty infection rates in persons with haemophilia: a 27 year single center experience during the HIV epidemic. *Haemophilia* 2005; 11: 233–9.
99. Powles JW, Spencer RF, Lovering AM. Gentamicin release from old cement during revision hip arthroplasty. *J Bone Jt Surgery* 1998; 80: 607–10.
100. Ramage GK, Tunney MM, Patrick SP et al. Formation of *Propionibacterium acnes* biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. *Biomaterials* 2003; 24: 3221–7.
101. Richter-Hintz DJ, Rieker JL, Rauch IK, Homey BF. Sensitivity to constituents of bone cement in a patient with joint prosthesis. *Hautarzt German*, 2004; 55: 987–9.
102. Ridgeway SL, Wilson JH, Charlet AP et al. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Jt Surgery* 2005; 87: 844–50.
103. Sanzen LN, Walder MK. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci in an orthopaedic department. *J Hosp Infect* 1988; 12: 103–8.
104. Seldes RM, Winiarsky RL, Jordan LC et al. Liquid gentamicin in bone cement: a laboratory study of a potentially more cost-effective cement spacer. *J Bone Jt Surgery* 2005; 87: 268–72.
105. Sharma SD, Nicol FL, Hullin MG, McCreath SW. Long-term results of the uncemented low contact stress total knee replacement in patients with rheumatoid

- arthritis. *J Bone Jt Surgery* 2005; 87: 1077–80.
106. Silva MN, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Jt Surgery Am*, 2005; 87: 85–91.
107. Smabrekke AL, Espehaug BM, Havelin LI, Fumes OP. Operating time and survival of primary total hip replacements: an analysis of 31,745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987–2001. *Acta Orthop* 2004; 75: 524–32.
108. Springer BD, Lee GC, Osmon DF et al. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 2004; 427: 47–51.
109. Starker PM, LaSala PA, Askanazi JK et al. The influence of preoperative total parenteral nutrition upon morbidity and mortality. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 569–74.
110. Sterling GJ, Crawford SL, Potter JH et al. The pharmacokinetics of Simplex-tobramycin bone cement. *J Bone Jt Surgery* 2003; 85: 646–9.
111. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001; 358: 135–8.
112. Stewart PS. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Int J Med Microbiol* 2002; 292: 107–13.
113. Stromboni MP, Menguy FL, Hardy PS et al. Total hip arthroplasty and femoral head osteonecrosis in renal transplant recipients. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2002; 88: 467–74.
114. Tannenbaum DA, Matthews LS, Grady-Benson JC. Infection around joint replacements in patients who have a renal or liver transplantation. *J Bone Jt Surgery* 1997; 79: 36–43.
115. Thomes BL, Murray PK, Bouchier-Hayes DP. Development of resistant strains of *Staphylococcus epidermidis* on gentamicin-loaded bone cement in vivo. *J Bone Jt Surgery* 2002; 84: 758–60.
116. Tunney MM, Patrick SK, Gorman SP et al. Improved detection of infection in hip replacements A currently underestimated problem. *J Bone Jt Surgery* 1998; 80: 568–72.
117. van de Belt HL, Neut DS, Schenk WS et al. Gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements and *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Acta Orthop* 2000; 71: 625–9.
118. van de Belt HL, Neut DS, Schenk WS et al. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements A review. *Acta Orthop* 2001; 72: 557–71.
119. Verbeyen CC, Dbert WJ, de Bleeck-Hogervorst JM et al. Adherence to a metal, polymer and composite by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Biomaterials* 1993; 14: 383–91.
120. Wininger DA, Fass RJ. Antibiotic-impregnated cement and beads for orthopedic infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2675–9.
121. Yang KL, Yeo SJ, Lee BP, Lo NN. Total knee arthroplasty in diabetic patients: a study of 109 consecutive cases. *J Arthroplasty* 2001; 16: 102–6.

оригинальные исследования

Концентрация прокальцитонина и морфологические изменения тканей ожоговых ран

А.У.Лекманов¹, Л.И.Будкевич¹, В.В.Сошкина¹, Е.Г.Колокольчикова²

¹ФГУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»;

²Московский городской научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского

Проблема ранней диагностики инфекционных осложнений остается очень актуальной у детей с обширной ожоговой травмой. Использование измерения уровня прокальцитонина значительно облегчает задачу постановки диагноза «сепсис». В наше исследование вошли 50 детей с тяжелыми ожогами. Для подтверждения информативности использования прокальцитонинового теста было проведено гистологическое исследование тканей ожоговых ран у 13 пациентов, изучено 30 образцов биоптатов. В ходе работы выявлено, что глубина проникновения микроорганизмов в поврежденные ткани достаточно точно соответствует изменению концентрации прокальцитонина, что подтверждает информативность этого биомаркера для диагностики бактериальных осложнений у детей с тяжелыми ожогами.

Инфекция является одним из основных факторов, влияющих на клинические проявления, течение и исход обширной термической травмы. В структуре летальности тяжелообожженных инфекционные осложнения занимают 1-е место [2, 4, 6, 18].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ожогов, уровень летальности среди пострадавших с тяжелыми термическими травмами остается стабильным на протяжении длительного времени. Данная проблема особенно актуальна для детей с тяжелой ожоговой травмой. Раннее диагностирование сепсиса позволяет своевременно определить оптимальную тактику антибактериальной терапии, что, безусловно, влияет на исход заболевания [3, 5, 13, 24].

Наибольшую сложность представляет собой своевременная диагностика начальных проявлений септического процесса, так как

обширная ожоговая травма как таковая является причиной развития токсемии, обеспечивающей с первых часов заболевания признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). В связи с этим ранняя диагностика сепсиса долгое время определялась совокупностью клинических критериев, микробиологических исследований и лабораторных показателей, которые не всегда позволяли быстро, объективно и однозначно оценить степень и активность инфекционного поражения, прогнозировать его течение и исход [4, 7, 13, 15, 28]. Таким образом, традиционных критериев совершенно недостаточно, и на первый план выходит поиск биохимических маркеров, которые позволяют максимально рано диагностировать развитие заболевания.

Долгое время велся поиск достоверного маркера сепсиса, кото-

рый должен быть высокоспецифичным, четко отражать степень тяжести заболевания и результативность лечения [10, 12, 14–16, 19, 22, 24]. На современном этапе всем перечисленным требованиям отвечает тест на прокальцитонин (ПКТ). С его внедрением в клиническую практику в странах Западной Европы с 2000 г. совершен настоящий прорыв в проблеме диагностики и мониторинга тяжелых бактериальных инфек-

ций и сепсиса. С 2005 г. ПКТ-тест одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов, косметических средств США (Food and Drug Administration – FDA) и рекомендован к широкому клиническому применению [1, 5, 22].

Было выявлено, что при бактериальной инфекции повышается концентрация ПКТ в крови. Концентрация ПКТ возрастает на фоне системного воспаления, вы-

званного бактериальными инфекциями, но при этом уровень ПКТ остается низким в случае воспаления, вызванного другими факторами, например вирусными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, при трансплантации органов и тканей, что подтверждено более поздними исследованиями. Этот факт способствовал тому, что ПКТ стали использовать в качестве маркера бактериальной инфекции [20, 21, 26]. Широко известна точка зрения, свидетельствующая о возможной неточности информации ПКТ-теста при обширных термических поражениях кожи [21, 22, 25, 27, 28].

Цель работы – определить информативность применения ПКТ-теста для ранней диагностики сепсиса у детей с тяжелой термической травмой, провести морфологическое исследование тканей ожоговых ран параллельно с измерением концентрации ПКТ.

Материалы и методы

В группу исследования вошли 50 детей в возрасте от 6 мес до 14 лет (средний возраст $3,8 \pm 2,6$ года) с общей площадью ожоговых ран от 20 до 90% поверхности тела, раны ШАБ–IV степени составили от 5 до 90% поверхности тела. Пациенты находились на лечении в клинике термических поражений МНИИП/ДХ Росмедтехнологий в период с января 2004 г. по июнь 2007 г. Все дети были доставлены в специализированное отделение в течение первых 24 ч после получения термической травмы. Пострадавшие, вошедшие в данное исследование, не имели термоингаляционного поражения и сопутствующих хронических заболеваний.

У всех детей исследовали клинико-лабораторные тесты (термометрия, мониторинг частоты сердечных сокращений, клинические и биохимические анализы крови и мочи, определение уровня С-реактивного белка, исследование кислотно-основного и электролитного баланса крови в динамике, микробиологические исследования посевов отделяемого ожоговых ран с определением чувствительности флоры к антибиотикам, предусмотренные протоколом при подобных травмах). Также провели полуколичественное (диагностические наборы «PCT-Q», BRAHMS, Германия) и количественное (BRAHMS PCT LIA,

Рис. 1. В сохранившемся участке сосочкового слоя дермы выражена клеточная реакция вокруг сосудов в виде скопления лейкоцитов и макрофагов. Разрушение сосудов, тромбоз и стаз эритроцитов. Деструктивные изменения сетчатого слоя дермы. Окраска гематоксилином и эозином; ув.100.

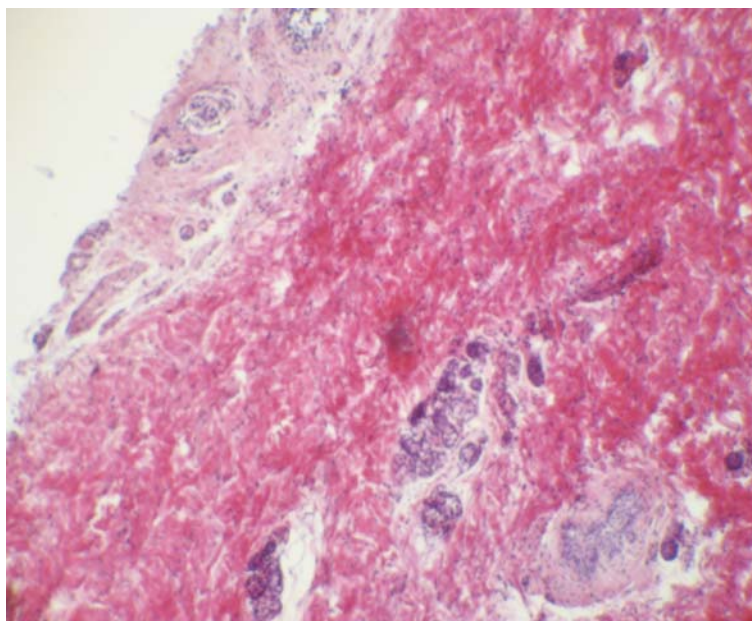
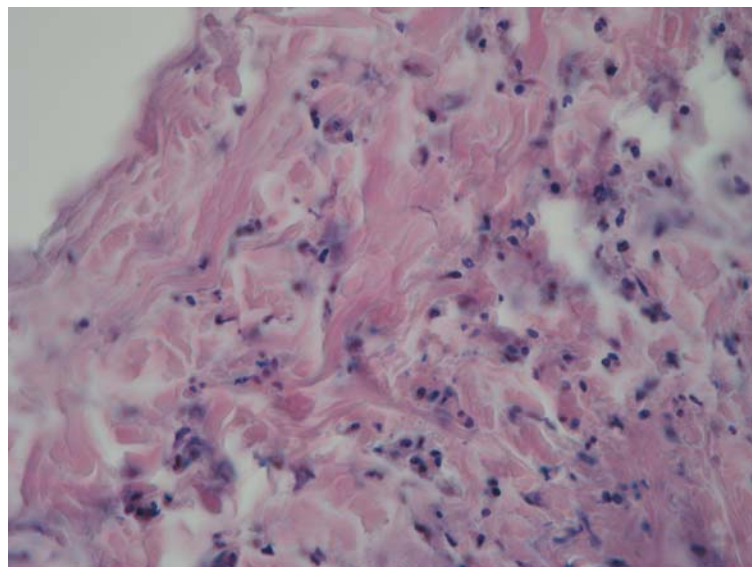


Рис. 2. Сетчатый слой дермы с выраженными деструктивными изменениями, отеком. Лейкоцитарная инфильтрация, отдельные микробные клетки в толще дермы. Окраска гематоксилином и эозином; ув. 630.



Германия) измерение уровня ПКТ в сыворотке крови на 1, 3, 5 и 7-е сутки после травмы. Параллельно с этим у части пострадавших осуществлено морфологическое исследование изменений в пораженных тканях с определением глубины проникновения микроорганизмов в ожоговые раны. Изучение бактериальной инвазии и глубины проникновения микроорганизмов в поврежденные термическим агентом ткани проведено у 13 пострадавших, исследовано 30 биоптатов. Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, толудиновым синим. Препараты просматривали в световом микроскопе Axiostar plus «Zeiss».

Статистический анализ данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0 Statsoft».

Результаты и обсуждение

Из 50 пострадавших у 18 (36%) клиническая картина соответствовала проявлению ССВО, уровень ПКТ был менее 0,5 нг/мл.

При концентрации ПКТ более 0,5 нг/мл, но менее 2 нг/мл у 9 (23%) пациентов состояние расценивалось как угрожающее по развитию инфекционных осложнений.

Сепсис диагностирован у 15 (30%) пострадавших: уровень ПКТ более 2 нг/мл. Тяжелый сепсис выявлен у 8 (16%), при этом у всех пациентов наблюдалась картина полиорганной недостаточности, а концентрация ПКТ была >10 нг/мл, что в целом служило неблагоприятным прогностическим признаком в плане исхода заболевания. Отметим, что диагноз «сепсис» был верифицирован через $5,8 \pm 4,2$ сут после получения ожоговой травмы.

По данным ряда авторов, ожоговая травма является причиной увеличения концентрации ПКТ, поэтому информативность ПКТ-теста для диагностики бактериальных осложнений у ожоговых больных сомнительна [9, 11, 25, 27]. Результаты проведенного нами исследования показали, что обширная термическая травма без термоингаляционного поражения сама по себе не является причиной повышения уровня прокальцитонина в сыворотке крови пострадавшего. Ни в одном из случаев не зафиксировано повышения концентрации ПКТ >0,5

нг/мл в течение 1-х суток после получения ожоговой травмы. Следовательно, увеличение концентрации ПКТ при тяжелом ожоге свидетельствует о присоединении бактериальных осложнений, что дает основания широко использовать количественное и полуколичественное измерение уровня ПКТ в клинической практике для ранней диагностики развития сепсиса.

Морфологическое исследование тканей ожоговых ран выполнено у 13 пострадавших, изучено 30 образцов. Площадь ожоговых

ран у этих детей колебалась от 20 до 50% поверхности тела (в среднем $38,6 \pm 3\%$ поверхности тела), их средний возраст составил $2,1 \pm 1,3$ года. Сепсис зарегистрирован у 5 (38,5%) детей, концентрация ПКТ превышала 2 нг/мл, из них у 2 (15,4%) зафиксирована бактериемия. У 4 (30,7%) пациентов в процессе лечения отмечалась угроза сепсиса: зафиксировано однократное повышение уровня ПКТ >0,5 нг/мл. У 4 (30,7%) обожженных не было подозрения на генерализацию инфекции: концентрация ПКТ не превышала 0,5

Рис. 3. Микроорганизмы в сальной железе волосного фолликула с выраженными деструктивными изменениями. Окраска гематоксилином и эозином; ув. 630.

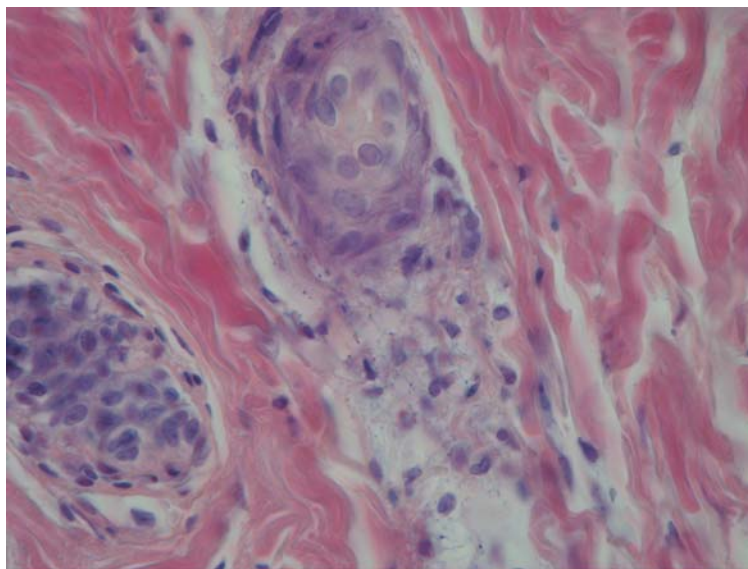


Рис. 4. Микробная инвазия, некротические изменения и массивная лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация в подкожной жировой клетчатке. Окраска гематоксилином и эозином; ув. 630.

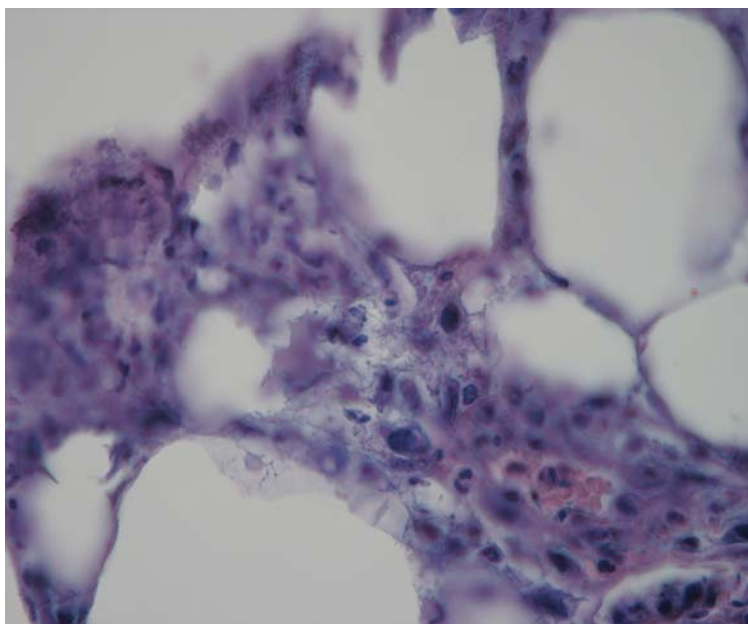


Рис. 5. Колонии микроорганизмов (черный цвет) в толще дермы. Окраска толуидиновым синим; ув. 630.

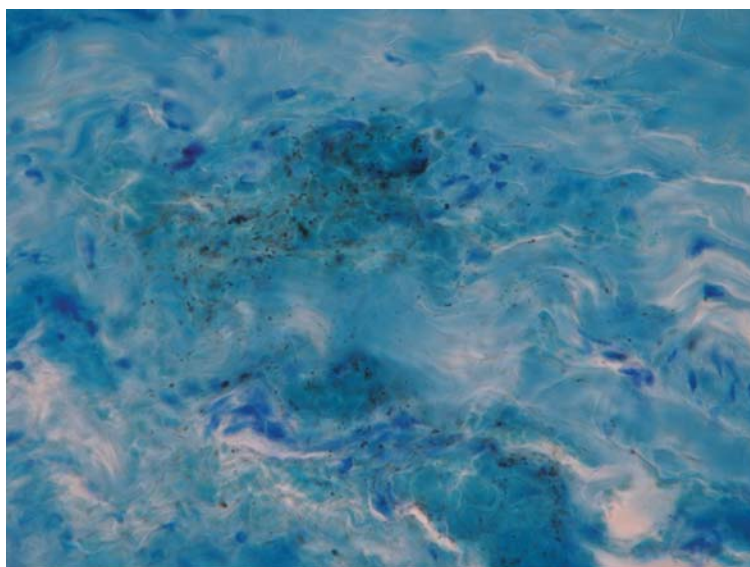
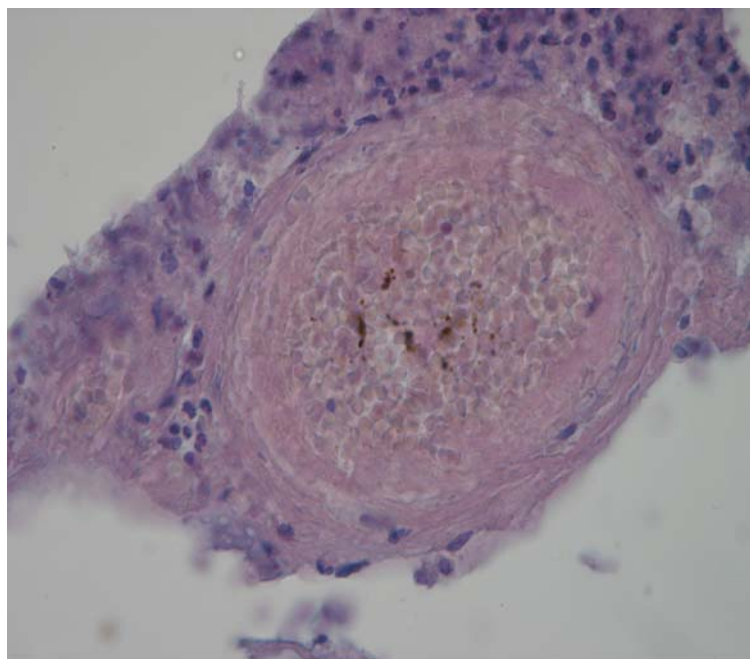


Рис. 6. Тромбоз крупного сосуда. В просвете сосуда микроорганизмы (темные точки) и тромботические массы. Окраска гематоксилином и эозином; ув. 630.



нг/мл.

При исследовании биоптатов тканей ожоговых ран у 4 пациентов (10 образцов), в процессе лечения которых зафиксированы только проявления ССВО и **не возникало угрозы развития гнойно-септических осложнений** (уровень ПКТ не превышал 0,5 нг/мл; средняя концентрация ПКТ $0,41 \pm 0,05$ нг/мл), мы наблюдали нейтрофильную инфильтрацию некротизированного эпидермиса, микробы и микробный детрит на его поверхно-

сти. В сохранившихся участках сосочкового слоя дермы была выражена клеточная реакция вокруг сосудов: скопления лейкоцитов и макрофагов, тучных клеток в стадии дегрануляции. Отмечено разрушение сосудов, тромбоз со стазом эритроцитов (рис. 1). Некротические изменения и лейкоцитарная инфильтрация были характерны для сосочкового слоя дермы. Деструктивные изменения и лейкоцитарную инфильтрацию отмечали в сетчатом слое дермы (рис. 2). В его разрушенных уча-

стках обнаруживали микробный детрит и отдельные микроорганизмы.

Изучение ткани ожоговых ран у 4 пациентов (10 образцов биоптатов) с **угрозой развития сепсиса** (ПКТ $>0,5$ нг/мл, среднее значение $1,24 \pm 0,3$ нг/мл) показало, что при морфологическом исследовании у них наблюдалась следующая картина: образование лейкоцитарно-некротического слоя на поверхности ткани с распространением его в глубь дермы. Отмечены отек, деструкция, разрушение сосудов, некротические изменения и лейкоцитарная инфильтрация дермы, проникновение микробов из поверхностного некротического слоя во всю толщу дермы (рис. 3). Массивная нейтрофильная инфильтрация затрагивала сетчатый слой дермы и подкожную жировую клетчатку, «расплавляя» эти ткани (рис. 4).

На фоне течения **сепсиса** (концентрация ПКТ >2 нг/мл; $3,8 \pm 1,2$ нг/мл) у 3 пострадавших (12 образцов биоптатов) в тканях были отмечены некротические изменения сосочкового и сетчатого слоев дермы, их массивная микробная инвазия и лейкоцитарная инфильтрация (рис. 5). Наблюдали проникновение бактерий в стенки сосудов и подкожную жировую клетчатку. Микроорганизмы и тканевый детрит обнаруживали в просвете сосудов (рис. 6). Некротическим изменениям подвергались придатки кожи – потовые железы и волосяные фолликулы. Разрушенные нейтрофилы и микробы находили в подкожной жировой клетчатке.

При **тяжелом сепсисе** (ПКТ ≥ 10 нг/мл; $13,4 \pm 2,1$ нг/мл) у 2 обожженных (изучено 8 образцов тканей) наблюдались микробная инвазия стенок сосудов, их разрушение, наличие бактерий и детрита в просвете сосудов, их тромбоз. Отмечено также расширение сосудов со стазом эритроцитов в просветах. Микроорганизмы проникали в глубину дермы и подкожную жировую клетчатку (рис. 7). Однако при этом клетки воспаления (лейкоциты и макрофаги) могли отсутствовать, т.е. реакция организма на микробную инвазию не была выражена. Некроз затрагивал придатки кожи – потовые железы, волосяные фолликулы, а также глубокие слои кожи – подкожную жировую клетчатку и мышечный слой (рис. 8).

Данные морфологического исследования полностью совпадают с нашей оценкой тяжести инфекционного процесса. При отсутствии инфекционных осложнений определяется наличие микроорганизмов лишь в поверхностных слоях раны, т.е. можно говорить лишь о контаминации. Состояние, расцениваемое нами как угроза сепсиса, – ПКТ $>0,5$ нг/мл – морфологически характеризуется проникновением бактерий во всю толщу дермы. В случае течения септического процесса – концентрация ПКТ ≥ 2 нг/мл – отмечаются бактериальное обсеменение всех слоев дермы и подкожной жировой клетчатки, микробная инвазия стенок сосудов и их разрушение, массивная лейкоцитарная инфильтрация всей толщи дермы. В случае тяжелого сепсиса – ПКТ ≥ 10 нг/мл, – помимо микробной инвазии стенок сосудов, наличия бактерий в просвете сосудов и проникновения микроорганизмов в глубину дермы и подкожную жировую клетчатку, наблюдаются разрушение мышечного слоя и отсутствие клеток воспаления (нейтрофилов и макрофагов) в тканях раны, т.е. ответной реакции организма на микробную инвазию.

Таким образом, при оценке результатов морфологического исследования мы выявили связь между концентрацией ПКТ и состоянием ожоговых ран: глубина проникновения микроорганизмов в рану достаточно точно соответствует изменениям уровня ПКТ. Это подтверждает возможность опираться на данные экспресс-диагностики концентрации ПКТ при оценке состояния пациента.

Выводы

1. У детей обширная термическая травма без термоингаляционного поражения не является причиной повышения концентрации уровня ПКТ в сыворотке крови. Увеличение концентрации ПКТ является безусловным свидетельством присоединения бактериальной инфекции.
2. Глубина проникновения микроорганизмов в ткани ожоговых ран достаточно точно соответствует изменению уровня ПКТ, что подтверждает диагностическую ценность применения ПКТ-теста для определения наличия инфекционного процесса.

Рис. 7. Подкожная жировая клетчатка. Расширение просветов сосудов и стаз эритроцитов. В центре – колонии микроорганизмов (скопления черного цвета). Окраска гематоксилином и эозином; ув. 630.

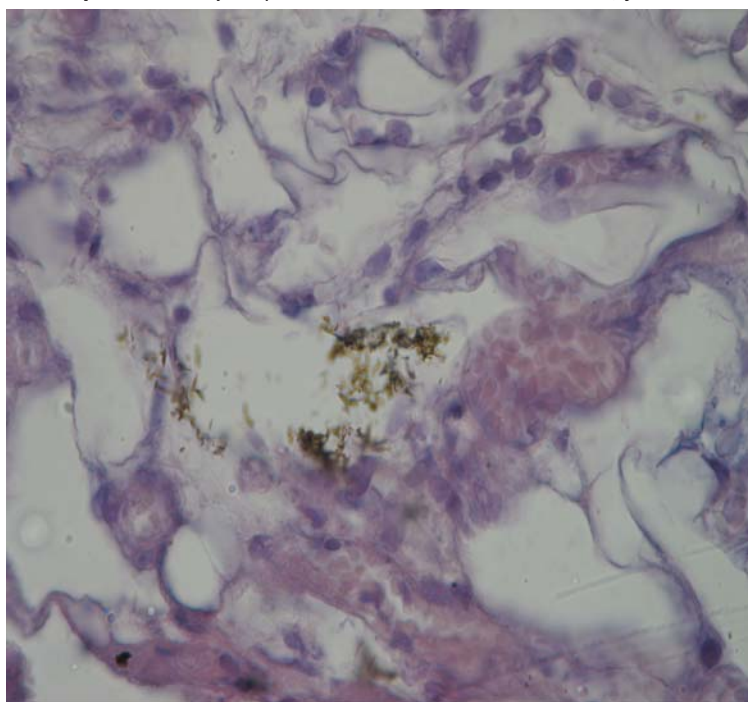
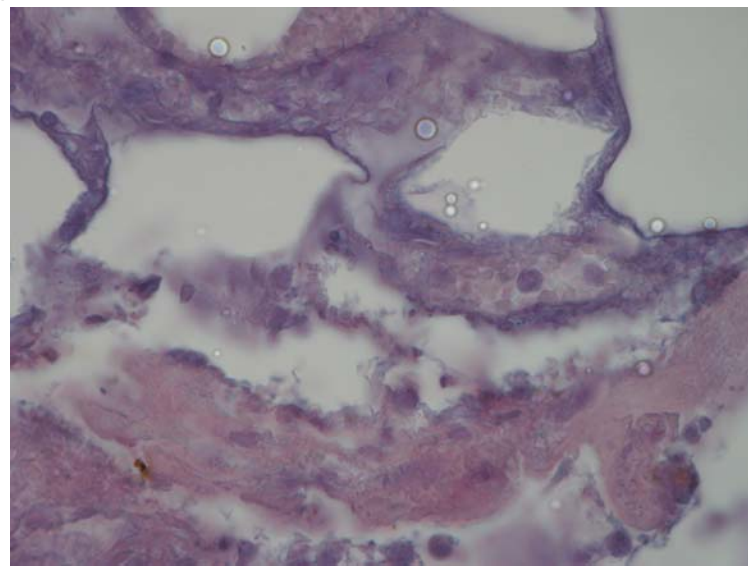


Рис. 8. Некротические изменения в глубоких слоях кожи. Микроорганизмы и микробный детрит в тканях. Разрушение клеток и сосудов. Окраска гематоксилином и эозином; ув. 630.



Литература

1. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Поиск «идеального» биомаркера бактериальных инфекций. *Клин. анестезиол. и реаниматол.* 2006; 3 (3): 30–9.
2. Будкевич Л.И., Воздвиженский С.И., Окатьев В.С., Степанович В.В. Летальность при термических поражениях у детей: состояние, причины и пути ее снижения. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2004; 4: 51–4.
3. Вазина И.Р., Зудина Т.И. Факторы, способствующие развитию раннего сепсиса у пострадавших с тяжелой термической травмой. *Медицина катастроф. Материалы международной конференции.* М., 1990.
4. Егоров А.Л., Баиндурашвили А.Г., Григорьев А.И. и др. Современные технологии в интенсивной терапии тяжелой ожоговой травмы у детей. *Материалы Международного медицинского форума «Человек и травма».* Н-Новгород 2001; 40–80.

5. Ефремовцева О.П. Стратегии диагностики и иммунотерапии сепсиса. *Клинич. анестезиол. и реаниматол.* 2005; 2 (2): 35–9.
6. Нуштаев И.А., Нуштаев А.В. Анализ летальных исходов при глубоких ожогах у детей. *Суд.-мед. экспертиза* 1994; 4: 10–2.
7. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. *Патолого-анатомическая диагностика. Практическое руководство РАСХИ.* Изд-во НЦ ССХ РАМН, 2004.
8. Ayala A, Chaudry IH. Immune dysfunction in murine polymicrobial sepsis: mediators, macrophages, lymphocytes and apoptosis. *Shock* 1996; 6 (Suppl. 1): 27–38.
9. Barret JP, Herndon DN. Effects of burn wound excision on bacterial colonization

- and invasion. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111 (2): 744–50; discussion 751–2.
10. Bayona OEN. Bacterial infection, sepsis and procalcitonin (in Spanish). *Med Santas* 2001; 4 (5): 19–21.
11. Becker KL, O'Neil WJ, Snieder RH Jr et al. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993; 236 (1): 136–8, 172–3.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101 (6): 1644–55.
13. Brill RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definition: past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (Suppl. 3): S6–S8.
14. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intens. Care Med* 2002; 26 (Suppl. 1): S64–S74.
15. Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J et al. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 190–5.
16. Cohen JB, Guyatt G, Gordon B et al. New strategies for clinical trials in patient with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 880–6.
17. Deleuux I, Andre M, Colombier M et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kind of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 337–40.
18. Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J Trauma* 2003; 54 (5): 959–66.
19. Leclerc F, Cremer R, Noiset O. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 264–6.
20. Meisner M. PCT, Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. Berlin: *Brabms Diagnostica*, 1996; 3–41.
21. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680–4.
22. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Medical Weekly* 2005; 451–60.
23. Sbruder J, Staubach KH, Zabel P et al. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 33–8.
24. Smith N. Sepsis: its causes and effects. *J Wound Care* 2003; 12 (7): 265–70.
25. Ward CG, Splaingard PB, Marcial E, Bullen JJ. The bactericidal power of blood and plasma of patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1991; 12: 120.
26. Weglobner W, Struck J, Fischer-Schulz C et al. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides* 2001; 2099–103.
27. Winkler M, Erbs G, Muller FE, Konig W. Epidemiologic studies of the microbial colonization of severely burned patients. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg* 1987; 184 (3–4): 304–20.
28. Whang KT, Steinwald PM, White JC et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3296–301.

Проблемы диагностики сепсиса в остром периоде тяжелой термической травмы

А.В.Лыков¹, П.И.Миронов², В.А.Руднов³

¹Ожоговый центр городской клинической больницы №18, Уфа;

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа;

³Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Российские исследования последних лет указывают на рост частоты развития у пациентов с ожоговой болезнью раннего сепсиса (3–7-е сутки после травмы), который отличается сложностью диагностирования, злокачественным течением и высокой летальностью [1, 2]. В то же время, по мнению А.А.Алексеева, понятие ожогового сепсиса до настоящего времени не имеет четкого определения, не существует общепринятой классификации этого осложнения, что затрудняет как обобщение многочисленных клинических наблюдений, так и разработку подходов к профилактике и лечению [1].

При критических ожогах обширное нарушение целостности кожных покровов и быстрое развитие вторичного иммунодефицитного состояния приводит к ранней и массивной микробной инвазии зон термического поражения [2]. Считается, что уже в раннем послеожоговом периоде бактериальная обсемененность ожоговых ран колеблется в пределах 10^2 – 10^3 КОЕ/г (КОЕ – колониеобразующие единицы) [3]. Поэтому при использовании ре-

комендаций консенсуса SCCM/ESICM/ACCP/ATS [4] существует вероятность того, что наличие сепсиса можно предполагать практически у всех пациентов с тяжелой термической травмой. В этой связи возникает настоятельная необходимость внедрения в клиническую практику простого и надежного способа дифференциации колонизации ожоговых ран от ее инфицирования [5, 6]. Некоторыми авторами с данной целью предлагается осуществлять количественный подсчет числа микроорганизмов в 1 г ткани [6–9], однако среди комбустиологов не существует единого мнения по определению критической пороговой величины бактериального обсеменения ожоговой раны. Хотя большинство работ указывает на необходимость ориентации на $>10^5$ КОЕ/г [2, 3, 6, 7], отдельные исследователи предлагают ориентироваться на уровень 10^8 КОЕ/г [8]. Предполагается также, что одним из информативных для диагностики инвазивной инфекции является гистологический метод исследования биопсийного материала ожоговых ран [2, 9, 10]. При этом необходи-

мо отметить, что методологическая основа данных заключений основывается на исследованиях 1980-х годов.

Ряд недавних отечественных и зарубежных публикаций указывает на то, что высокочувствительным методом верификации развития сепсиса в остром периоде тяжелой термической травмы является прокальцитониновый (ПКТ) тест [11–13]. Однако необходимо помнить, что мнение клиницистов относительно дискриминационной ценности данного маркера при мониторинге течения системной воспалительной реакции неинфекционной природы весьма неоднозначно [12, 14–16]. Кроме того, известно, что тяжелая термическая травма способна обусловить повышение уровня ПКТ до 2 нг/мл независимо от инфекционного процесса [12].

Таким образом, актуальность проблемы ранней идентификации и адекватного лечения сепсиса у тяжелообожженных определяется высокой смертностью и отсутствием общепринятых единых критериев диагностики данного осложнения, а также естест-

венными трудностями выявления инфекции на фоне затрудненного контроля течения системной воспалительной реакции и местных проявлений инфекции при критических ожогах.

Целью нашего исследования являлась оптимизация алгоритма диагностики сепсиса, развивающегося в остром периоде тяжелой термической травмы.

Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективное, нерандомизированное, обсервационное, одноцентровое. Критерии включения: ожог с индексом Frank ≥ 60 ед., возраст старше 18 лет, поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии не позднее чем через 6 ч с момента травмы (своевременная инициальная интенсивная терапия), наличие системной воспалительной реакции, микробиологически подтвержденная бактериальная контаминация ожоговых ран ($\geq 10^6$ КОЕ/г). Критерии исключения: наличие локального инфекционно-воспалительного процесса за 48 ч до травмы. Конечная точка – гибель больного. Сроки исследования – с 01.10.2007 по 01.06.2008 г. За данный период в клинику поступили 84 пациента со значениями индекса Frank ≥ 60 ед., которые получили полноценную интенсивную терапию в первые сутки ожога и не имевшие до травмы каких-либо инфекционно-воспалительных заболеваний. Всем больным на 2–5-е (в среднем на 3-и) сутки с момента травмы определялся уровень прокальцитонина (PCT), наличие гемокультуры, бактериальная колонизация ран.

У 26 из них в остром периоде термической травмы (3–7-е сутки) обнаружена значимая бактериальная контаминация ($\geq 10^6$

КОЕ/г) ожоговых ран. Верификация системного бактериального инфицирования у этих больных осуществлялась на основе ПКТ-теста. Исследование уровней ПКТ проводили полуквантитативным экспресс-методом диагностическими наборами PCT-Q-test (BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Germany). Критическое пороговое значение уровня ПКТ крови ≥ 2 нг/мл. Тяжесть ожога оценивалась по индексу Frank [17].

Тяжесть состояния пациентов определялась по шкале SOFA [18]. У всех больных определяли тяжесть сопутствующей патологии по шкале Charlson [19] (табл. 1).

При осуществлении противошокового волеического возмещения в 1-е сутки интенсивной терапии мы ориентировались на формулу Паркланда. Антибактериальная терапия проводилась со 2-х суток госпитализации пациента. Нами использовалась традиционная

Рис. 1. Распределение больных по возрасту (а) и по индексу Frank (б). Прерывистая линия – нормальное распределение.

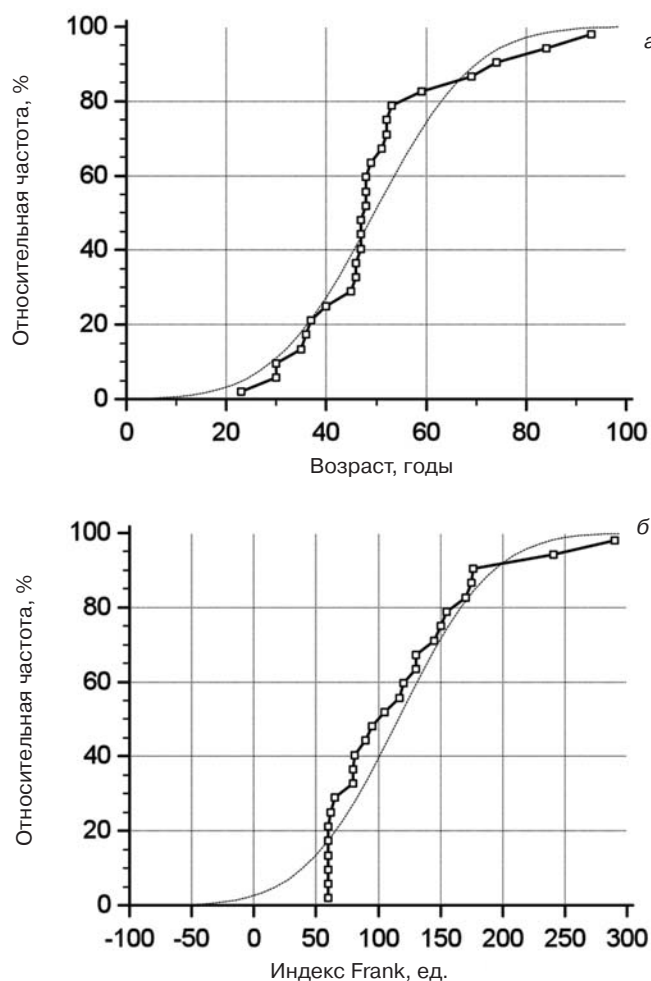


Таблица 1. Индекс сопутствующих заболеваний Charlson

Отметить 1, если присутствует

Инфаркт миокарда
Застойная сердечная недостаточность
Болезнь периферических сосудов
Цереброваскулярные заболевания
Деменция
Хронические болезни легких
Болезни соединительной ткани
Язва
Заболевание печени
Диабет

Отметить 3, если присутствует

Тяжелая или средней тяжести болезнь печени

Отметить 2, если присутствует

Гемиплегия
Тяжелая или средней тяжести болезнь почек
Диабет, закончившийся повреждением органа
Любая опухоль (в течение 5 лет)
Лейкемия
Лимфома

Отметить 6, если присутствует

СПИД
Метастатическая твердая опухоль

методика местного лечения ожоговых ран закрытым способом, со сменой повязок через 1 сут.

Для определения отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) нами использовался логистический регрессионный анализ (ЛРА). Для оценки дискриминационной способности использовался анализ кривой операционных характеристик (ROC); полученный результат отражали как значение площади под ROC-кривой (AUC) с указанием 95% ДИ. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) и 95% ДИ для ρ использовали для оценки связи между вариантами, не имеющими установленной причинно-следственной связи. Критический уровень статистической значимости (p) был выбран $<0,05$. Для анализа использовали компьютерные программы «Excel» (Microsoft Software, USA) и «MedCalc» (MedCalc Software, Belgium).

Результаты

При оценке дискриминационной способности в отношении исхода термической травмы с ин-

дексом Frank ≥ 60 ед. (84 пациента) индекс Charlson показал отличное качество (AUC=0,91; 0,74–0,99) при оптимальной точке отсечения >0 (чувствительность 92%, 62–99%; специфичность 93%, 66–99%). Оценка по шкале SOFA также свидетельствовала об отличной дискриминационной мощности – AUC=0,96 (0,79–0,99) при оптимальной точке отсечения >5 баллов (чувствительность 100%, 73–100%; специфичность 79%, 49–95%). Возраст достоверно не влиял на гибель больного – ОШ 1,02 (0,97–1,06; $p=0,49$); индекс Frank также не оказывал достоверного влияния на гибель больного – ОШ 1,02 (1,00–1,03; $p=0,08$). Оценка дискриминационной мощности индекса Frank и возраста в отношении исхода термической травмы с индексом Frank ≥ 60 ед. выявила, что индекс Frank показал удовлетворительный результат – AUC=0,72 (0,51–0,88), а возраст пациента практически не определял исхода травмы – AUC=0,56 (0,35–0,75).

Результаты сравнительной оценки пациентов с наличием и отсутствием значимой бактери-

альной контаминации ран ($\geq 10^6$ КОЕ/г) представлены в табл. 2.

Данные табл. 2 указывают на то, что высокое содержание патогенных микроорганизмов ($\geq 10^6$ КОЕ/г) в ожоговой ране ассоциируется с тяжестью состояния и сопутствующей патологией, но не с тяжестью ожога и возрастом пострадавшего.

В дальнейшем мы подробнее проанализировали результаты интенсивной терапии 26 больных в возрасте 50 ± 16 лет с ожогами с индексом Frank 116 ± 60 ед. (рис. 1).

Летальность составила 38% (10 человек). Ни в одном случае не получено положительного результата бактериологического посева крови, но у всех больных обнаружена значимая (10^6 КОЕ/г) колонизация ран нозокомиальной флорой (рис. 2).

Значение по шкале SOFA ($8,5 \pm 4,1$) и индекс Charlson ($1,5 \pm 2,5$) представлены на рис. 3.

У 9 из выделенных нами 26 пострадавших с бактериальной контаминацией ожоговых ран уровень ПКТ был ≥ 10 нг/мл и у 1 больного ≥ 2 нг/мл. Погибли 6 из 10 пациентов с ПКТ ≥ 2 нг/мл и 4 из 16 со значением ПКТ ≤ 2 нг/мл. Сравнимые пациенты были сопоставимы по возрасту и тяжести термического поражения, но отличались по тяжести состояния и сопутствующей патологии (табл. 3). Среди данного контингента больных достоверное влияние на гибель больного оказали значение ПКТ ≥ 10 нг/мл (ОШ 18,2, 1,76–188,07; $p=0,01$), индекс Charlson (ОШ 5,00, 1,07–23,35; $p=0,04$) и оценка по шкале SOFA (ОШ 2,00, 1,19–3,35; $p=0,01$).

Нами установлена высокая положительная связь ($\rho=0,68$, 0,40–0,85; $p=0,0006$) между оценкой по шкале SOFA и уровнем ПКТ. На уровень ПКТ ≥ 10 нг/мл достоверно оказал влияние индекс Charlson (ОШ 1,86, 1,08–3,22; $p=0,03$). Возраст (ОШ 1,01, 0,96–1,06; $p=0,8$) и индекс Frank (ОШ 1,01, 0,99–1,02; $p=0,28$) не влияли на уровень ПКТ ≥ 10 нг/мл.

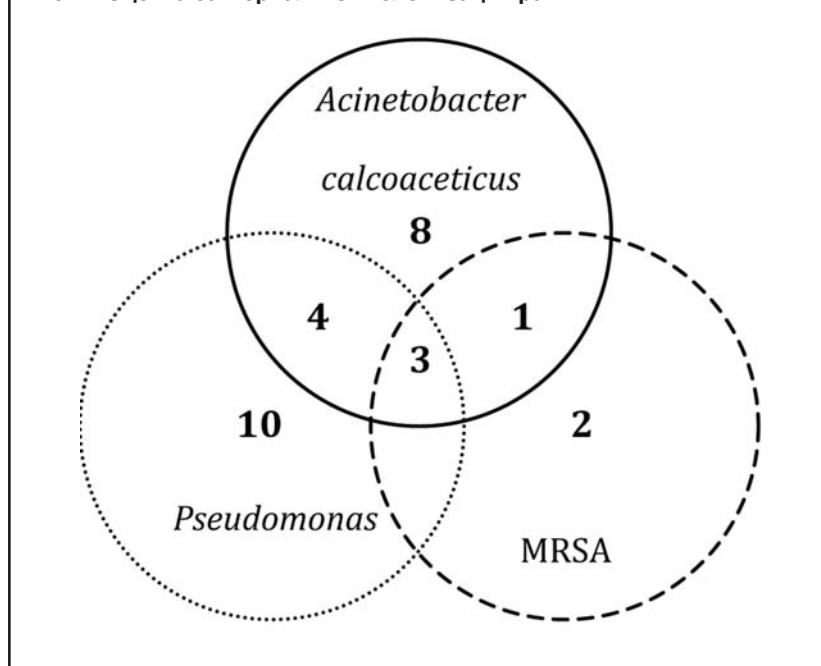
Воздействие на оценку по шкале SOFA оказали: индекс Frank (ОШ 1,03, 1,01–1,05; $p=0,02$), в то же время возраст (ОШ 1,00, 0,96–1,05; $p=0,87$) и индекс Charlson (ОШ 1,85, 0,97–3,53; $p=0,06$) достоверно не влияли на показатель по шкале SOFA.

Кроме того, исход заболевания у пострадавших с повышенным

Таблица 2. Клиническая характеристика тяжелообожженных в зависимости от уровня бактериальной колонизации ран

Показатель	$\leq 10^6$ КОЕ/г (n=58)	$\geq 10^6$ КОЕ/г (n=26)	p
Возраст, годы	47 ± 19	50 ± 16	0,48
Индекс Charlson	$0,5 \pm 0,12$	$1,54 \pm 0,25$	0,012
SOFA, баллы	$5,8 \pm 2,9$	$8,5 \pm 4,1$	0,0014
Индекс Frank	$117,0 \pm 49,0$	$116,0 \pm 54,0$	0,93

Рис. 2. Оценка бактериальной колонизации ран.



уровнем ПКТ крови в значительной мере зависит от характера инициальной антибактериальной химиотерапии. У 5 больных нами применялся режим деэскалации – монотерапия карбапенемами (погибли 2 пациента) и у 4 – эскалационный режим антибиотикотерапии (погибли все). У пациентов с уровнем ПКТ ≤ 2 нг/мл стартовая антибактериальная терапия была представлена комбинацией цефтриаксона с амикацином.

Обсуждение

Результаты нашей работы позволяют утверждать, что наличие выраженной микробной обсемененности ожоговых ран ($\geq 10^6$ КОЕ/г) ассоциировано как с повышением риска развития летального исхода, так и системного инфицирования у пострадавших, но не подтверждает наличие сепсиса у тяжелообожженных.

В проведенном нами исследовании индекс Charlson и шкала SOFA закономерно показали валидность для классификации исхода у больных с термической травмой при индексе Frank ≥ 60 ед. Данные анализа дискриминационной мощности индекса Charlson позволяют предположить существенную роль сопутствующих заболеваний в прогнозировании исхода термической травмы при индексе Frank ≥ 60 ед. Высокая дискриминационная мощность шкалы SOFA в отношении исхода термической травмы, вероятно, указывает на то, что ведущей причиной гибели больных является развитие мультиорганной дисфункции (МОД). Нами обнаружена высокая корреляция МОД с уровнем ПКТ, но остается дискуссионным вопрос о причинно-следственной связи системной бактериальной инфекции с МОД у больных в остром периоде тяжелой термической травмы. ПКТ показал высокую ценность положительного результата (ПКТ ≥ 10 нг/мл – специфичность 93%) в отношении гибели больного. Индекс Charlson также показал высокую предиктивную способность в отношении развития сепсиса (наличие синдрома системного воспалительного ответа + инфекционный очаг + ПКТ ≥ 2 нг/мл), но нами не выявлено значимого его влияния на развитие МОД, где достоверную роль сыграл индекс Frank. Выявлен также низкий уровень корреляции ме-

жду возрастом и индексом Charlson.

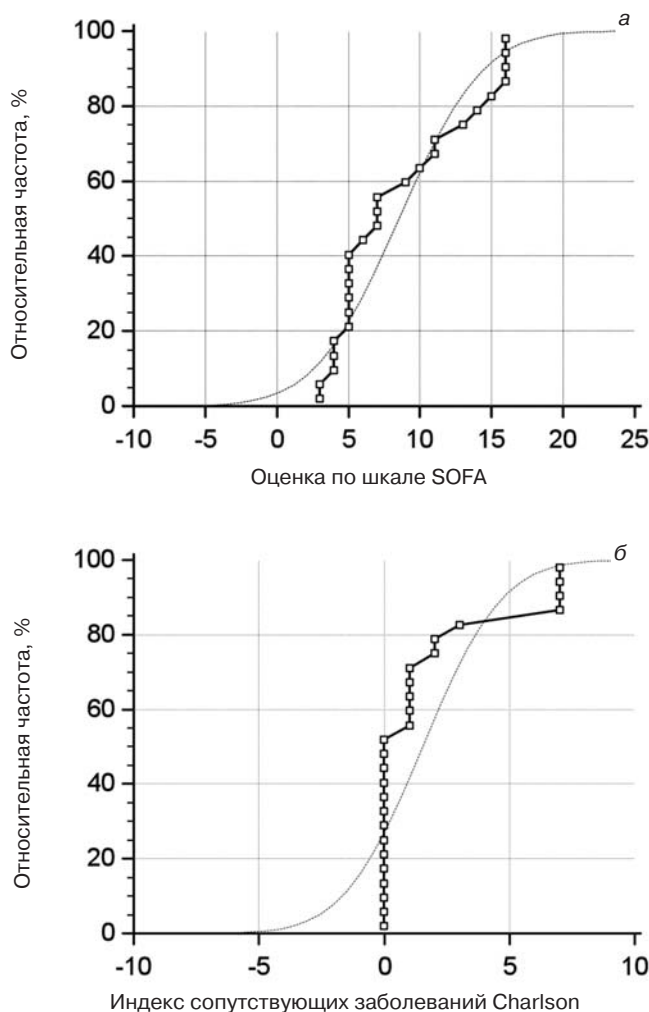
Таким образом, нами подтверждаются данные А.У.Лекманова и соавт. [11], свидетельствующие о высокой прогностической ценности ПКТ-теста в диагностике раннего сепсиса у тяжелообожженных детей. В то же время нами также не определена точка перегиба применительно к содержанию ПКТ крови, позволяющая более точно идентифицировать сепсис в остром периоде тяжелой термической травмы. Кроме того, наша работа в определенной мере подтверждает целесообразность мониторинга уровня ПКТ

для оценки клинической эффективности антибактериальной терапии у тяжелообожженных, на что указали M.Christ-Crain и соавт. [20]. Мы также предполагаем, что при критических ожогах для оценки прогноза исхода недостаточно ориентироваться только на глубину, площадь термического поражения и возраст пострадавшего. Для более точной оценки риска развития летального исхода необходимы результаты оценки тяжести состояния пациента по шкале SOFA и верификация системного инфицирования на основании мониторинга уровня ПКТ.

Таблица 3. Клиническая характеристика тяжелообожженных с бактериальной колонизацией ран в зависимости от уровня ПКТ

Показатель	ПКТ ≥ 2 нг/мл (n=10)	ПКТ ≤ 2 нг/мл (n=16)	p
Возраст, годы	50 \pm 24	49 \pm 11	0,830
Индекс Charlson	3,4 \pm 0,34	0,51 \pm 0,1	0,022
SOFA, баллы	13,0 \pm 3,3	6,2 \pm 1,3	0,0006
Индекс Frank	114,8 \pm 38,5	109,3 \pm 43,0	0,293

Рис. 3. Распределение больных с помощью оценки по шкале SOFA (а) и по индексу Charlson (б). Прерывистая линия – пример нормального распределения.



Выводы

1. Высокозначимое бактериальное обсеменение ожоговых ран ($\geq 10^6$ КОЕ/г) нозокомиальной микрофлорой в остром периоде тяжелой термической травмы существенно ухудшает прогноз исхода заболевания, но не может надежно свидетельствовать о наличии раннего сепсиса у пациента.
2. Сочетание бактериальной колонизации ожоговых ран с уровнем ПКТ ≥ 2 нг/мл является надежным маркером сепсиса острого периода термической травмы.
3. Уровень ПКТ ≥ 2 нг/мл у пациента с термической травмой с индексом Frank ≥ 60 ед. в периоде ожоговой токсемии свидетельствует о целесообразности проведения дезэскалационного режима антибактериальной химиотерапии.
4. Оценку тяжести состояния больных с термической травмой с индексом Frank ≥ 60 ед. необходимо осуществлять с помощью шкалы SOFA.

Литература

1. Алексеев АА, Крутиков МГ, Бобровников АЭ. Сепсис у обожженных: вопросы диагностики профилактики и лечения. *Инф. и антимикроб. тер.* 2001; 3: 74–6.
2. Крутиков МГ. Инфекция у обожженных: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
3. Парамонов БА, Порембский ЯО, Яблонский ВГ. Ожоги. Руководство для врачей. СПб: Спецлит, 2000.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–6.
5. Weber J, McManus AT. Infection control in burn patients. *Burns* 2004; 30: (Suppl) A16–A24.
6. Крутиков МГ, Пальцын АА, Бобровников АЭ и др. Инфекция ожоговой раны (клиническое, морфологическое и бактериологическое исследование). Комбустология (электронная версия). 2000; 4.
7. McManus WF, Gooldwin CW. Burns wound infection. *J Trauma* 1981; 21: 753–6.
8. Al-Akayl AT. Invasive burn wound infection. *Ann Burns Fire Disaster* 1999; 4: 204–9.
9. McManus AT, Kim SH, McManus WF et al. Comparison of quantitative microbiology and histopathology in divided burn wound biopsy specimen. *Arch Surg* 1987; 122: 74–6.
10. Pruitt BA, McManus AT, Kim SH, Cioffi WG. Use of wound biopsies in the diagnosis and treatment of burn wound infection/US Army Institute of Surgical Research, Fort Sam Houston, USA. *Steinkopff Verlag Darmstadt*, 1993; 55–63.
11. Лекманов АУ, Будкевич ЛИ, Мошквина ВВ, Ернулева ЮВ. Прокальцитонин-новый тест – маркер раннего сепсиса у детей с тяжелой ожоговой травмой. *Дет. хир.* 2006; 6: 32–4.
2. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter. *Biochemi- cal and clinical aspects*. Stuttgart: New York, 2000.
13. Simon I, Gauwin F, Amre DK et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206–17.
14. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 156–61.
15. Delevaux L, Andre M, Colombier M et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 337–40.
16. Sastre L, Solis P, Serradilla R et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatrics* 2006; 6: 24–31.
17. Frank H. Der «prognostische Index» bei verbrennungsverletzungen zur genaueren kennzeichnung ihres schweregrades und eines verlässlicheren statistischen auswertbarkeit. *Zbl Chir* 1960; 6: 272–7.
18. Vincent JL, Moreno R et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 707–10.
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83.
20. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 21: 363 (9409): 600–7.

Интраабдоминальные инфекционные осложнения в неотложной хирургии

А.П.Фаллер, Б.К.Шуркалин, В.А.Горский, О.И.Мазурова, Б.Е.Титков, А.М.Череватенко
Российский государственный медицинский университет, Москва

Введение

Риск внутрибрюшных осложнений после экстренных и срочных вмешательств на органах брюшной полости существенно выше, чем после плановой операции. Так, в плановой абдоминальной хирургии частота послеоперационных осложнений составляет 0,5–1,5% [1]. Частота развития осложнений после экстренных операций, показанием к выполнению которых явились перфорации полых органов, гнойно-деструктивные заболевания кишечника или

желчного пузыря, колеблется от 16,2 до 41,8% и достигает 38–69% при операциях по поводу рака толстой кишки [2]. Успех в лечении осложнений напрямую зависит от скорости их диагностики и сроков выполнения повторной операции [3–5]. При выполнении релапаротомии в 1-е сутки развития осложнения летальность составляет 19,5–29,2% [1, 6, 7]. Запоздалое оперативное вмешательство значительно повышает вероятность неблагоприятного исхода лечения [1, 8].

Своевременная диагностика послеоперационных осложнений нередко затруднена. Одни и те же клинические симптомы, например парез кишечника, могут наблюдаться как при нормальном, так и при патологическом течении послеоперационного периода [2, 9, 10]. Нередко интраабдоминальные осложнения пытаются объяснить всевозможными причинами, не связанными с хирургическим вмешательством, что также приводит к их запоздалой диагностике [11, 12].

Наиболее частым показанием к релапаротомии является развитие внутрибрюшных инфекционных осложнений. Послеоперационный перитонит (ПП) составляет 35–56% ранних внутрибрюшных осложнений [7]. Доля внутрибрюшных абсцессов (ВА) немногим меньше – 10–34,2% [14, 15]. Летальность при послеоперационном перитоните чрезвычайно высока и достигает 47–80% [5, 16].

Материалы и методы

За 1993–2007 гг. в хирургической клинике кафедры экспериментальной и клинической хирургии РГМУ на базе отделений ГКБ № 55 г. Москвы по поводу острой хирургической патологии брюшной полости оперированы 16 185 больных. У 551 (3,4%) больного в послеоперационном периоде развились интраабдоминальные осложнения (табл. 1, 2).

Средний возраст больных с послеоперационными внутрибрюшными осложнениями составил $54,1 \pm 15,3$ года. Возраст мужчин колебался от 15 до 82 лет, составив в среднем $50,4 \pm 14,9$ года. Возраст пациенток женского пола колебался от 15 до 87 лет, составив в среднем $57,1 \pm 14,9$ года. Развитие инфекционных внутрибрюшных осложнений отмечено у 257 пациентов, в том числе распространенного ПП – у 165 больных, а ВА – у 92 больных. Тяжесть перитонита по МРІ колебалась от 10 до 47 баллов (в среднем $27,3 \pm 7,6$ балла). Прогнозируемый уровень летальности по шкале

МРІ у больных с ПП определен как 54,4%.

Анализ развития внутрибрюшных инфекционных осложнений показал наибольшую значимость таких причин, как несостоятельность кишечных швов, прогрессирование исходного инфекционного процесса, желчеистечение, а также технических погрешностей или тактических ошибок при выполнении первичного оперативного вмешательства (табл. 3, 4).

Результаты и обсуждение

Проведенный нами анализ клинической картины и особенностей течения послеоперационного периода показал, что такие «традиционные» симптомы перитонита, как боль, напряжение мышц передней брюшной стенки, симптом Щеткина–Блюмберга, выражены слабо и наблюдаются лишь у 28–56% больных. Напротив, признаки паралитической кишечной непроходимости у пациентов с перитонитом наблюдаются гораздо чаще: рвота – у 84%, вздутие живота – у 57% и задержка стула и газов – у половины больных. Часты признаки эндогенной интоксикации, гиповолемии, наблюдавшиеся у 47–69% пациентов. Однако у 56 пациентов первое вмешательство выполнялось по поводу острой кишечной непроходимости, а у 33 больных – в условиях распространенного перитонита. В силу причины предшествующего вмешательства рвота, вздутие живота, задержка

стула и газов, гипертермия у 55% больных с ПП могли рассматриваться как естественные проявления послеоперационного периода. Таким образом, сделать правильный вывод о развитии ПП в ранние сроки только по клиническим признакам весьма проблематично.

Субъективизм в оценке клинической симптоматики может быть нивелирован путем объективной оценки тяжести состояния больного. Была осуществлена объективная оценка тяжести состояния с использованием критериев интегральной шкалы SAPS – Simplified Acute Physiology Score (J. Le Gall и соавт., 1984). Тяжесть состояния пациентов через 1 сут после первичной операции составила в среднем $6,3 \pm 2,7$ балла по шкале SAPS. Тяжесть состояния перед повторной операцией, выполненной по поводу перитонита, – $10,2 \pm 4,5$ балла (рис. 1). Статистический анализ показал достоверное увеличение тяжести функциональных нарушений по шкале SAPS ($p < 0,001$).

Клиническая картина ВА также была чрезвычайно многогранна. Спектр симптомов колебался от минимальных клинических проявлений до признаков инфекционно-токсического шока. Наиболее значимыми являлись лихорадка (у 92% больных), пальпируемый инфильтрат (у 37% больных), симптомы нарушения функции («раздражения») близлежащих органов (тенезмы, дизурия, реактивный плеврит и др.).

Таблица 1. Больные, оперированные в экстренном и срочном порядке, и частота развития интраабдоминальных послеоперационных осложнений

Заболевание	Число больных	Послеоперационные внутрибрюшные осложнения	
		абс.	%
Острый аппендицит	5486	96	1,7
Острый холецистит,	4934	146	2,9
в том числе осложненный механической желтухой	738		
Рак толстой кишки, осложненный:	975	69	7,1
– обтурационной непроходимостью	646		
– перфорацией опухоли и перитонитом	215		
– кровотечением из распадающейся опухоли	114		
Ущемленная грыжа	890	18	2,0
Перфоративная гастродуоденальная язва	844	41	4,8
Острая кишечная непроходимость	673	82	12,2
Рак желудка, осложненный:	289	29	10,0
– перфорацией	44		
– кровотечением	79		
– стенозом выходного отдела	166		
Язвенное желудочно-кишечное кровотечение	231	19	8,2
Опухоли билиодигестивной зоны, осложненные механической желтухой	179	11	6,1
Абдоминальная травма	186	28	15,0
Прочие	1498	12	0,8
Итого...	16 185	551	3,4

При оценке объективной тяжести состояния больных с ВА по шкале SAPS разница исходной тяжести с ее последующим уровнем была не столь значимой, как для больных с перитонитом (см. рис. 1). Через

1 сут после первичной операции тяжесть состояния составила $2,1 \pm 1,7$ балла, а перед вскрытием гнойника – $2,8 \pm 1,9$ балла по шкале SAPS. Статистическая достоверность увеличения тяжести

функциональных нарушений по шкале SAPS была невысокой ($p < 0,05$).

Своевременной диагностике ПП и ВА могут помочь инструментальные методы исследования. Нами проведено исследование эффективности ультрасонографии и видеолaparоскопии в послеоперационном периоде, а также осуществлена объективная оценка ценности этих методов по методике S.Glanz [17].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с подозрением на развитие внутрибрюшных инфекционных осложнений выполнено 972 пациентам. В 266 случаях при УЗИ диагностирован ПП или ВА. Наиболее часто при ультрасонографии выявлялись следующие признаки внутрибрюшных инфекционных осложнений: неограниченное скопление жидкости (53,4%), увеличение диаметра тонкой кишки >3 см (47,7%), отсутствие перистальтики (44,3%), утолщение стенки тонкой кишки (36,4%), ограниченное скопление жидкости (32,9%), маятникообразный характер перистальтики (30,7%), анэхогенное содержимое в просвете кишки (26,1%).

Объективная оценка эффективности ультразвуковой диагностики ПП и ВА показала высокий уровень специфичности (98,1%) и чувствительности (96,5%), прогностической ценности отрицательного результата (98,8%). Несколько ниже оказалась прогно-

Таблица 2. Характер послеоперационных интраабдоминальных осложнений

Вид осложнения	Число больных
ПП	165
ВА	92
Механическая кишечная непроходимость	39
Динамическая кишечная непроходимость	41
Внутрибрюшное кровотечение	32
Несостоятельность кишечных швов и анастомозов	85
Желчеистечение	97
Всего...	551
В том числе:	
развитие одного послеоперационного осложнения	436
развитие 2 послеоперационных осложнений	104
развитие 3 послеоперационных осложнений и более	11

Рис. 1. Динамика тяжести состояния больных с внутрибрюшными инфекционными осложнениями.

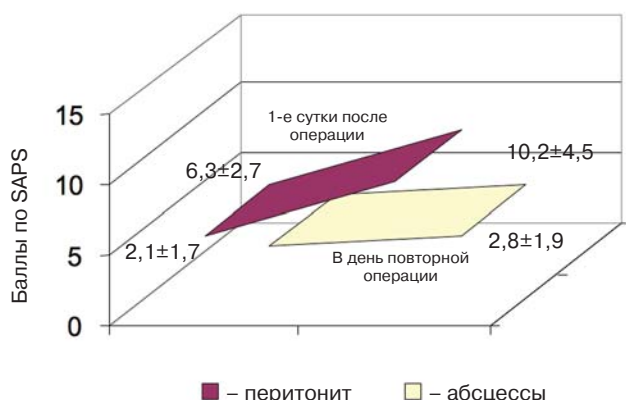
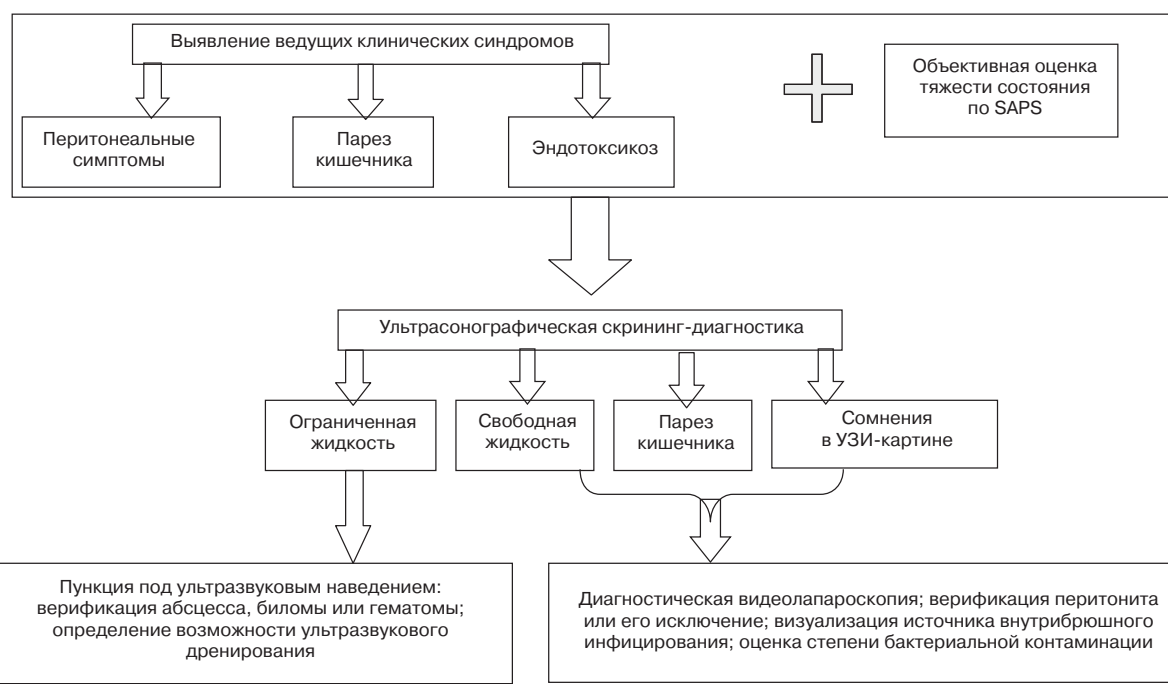


Рис. 2. Алгоритм диагностики внутрибрюшных инфекционных осложнений.



стическая ценность положительного результата (94,3%), обусловленная тенденцией ультразвукографии к гипердиагностике перитонита.

Высокую диагностическую эффективность (99,2%) показала лапароскопия, выполненная у 94 больных с подозрением на внутрибрюшные инфекционные осложнения. В 98,9% исследований осложнение было либо верифицировано, либо достоверно отвергнуто и снята необходимость в повторной операции. Диагноз «перитонит» подтвержден у 38 больных, при этом в 32 случаях установлена и его причина. В 22 случаях лапароскопия позволила верифицировать и точно локализовать ВА. У 34 больных подозревавшихся внутрибрюшные инфекционные осложнения при лапароскопии не выявлены, что позволило избежать выполнения напрасной релапаротомии из-за наличия клинических симптомов, симулировавших ПП. В 1 случае перитонит не диагностирован, что, возможно, было обусловлено перфорацией острой язвы тощей кишки уже после диагностической лапароскопии. Уровень специфичности лапароскопии составил 100%, уровень чувствительности – 98,3%.

Проведенный анализ значимости клинических симптомов, динамической оценки объективной тяжести состояния больных, определение ценности ультразвукографии и видеолапароскопии позволили разработать алгоритм диагностики внутрибрюшных инфекционных осложнений (рис. 2). Оптимизированная тактика послеоперационного ведения позволила достоверно сократить сроки диагностики ПП с $5,6 \pm 3,0$ койкодня в 1993–1999 гг. до $4,1 \pm 2,6$ койкодня в 2000–2007 гг. ($p < 0,005$). Срок диагностики интраабдоминального абсцесса снизился с $10,4 \pm 4,7$ до $8,9 \pm 3,8$ койкодня ($p < 0,01$).

Использование минимально-инвазивных технологий при лечении ВА общепризнано. Подавляющее большинство исследователей отмечают высокую эффективность пункционного дренирования внутрибрюшных гнояников под ультразвуковым наведением [18–20]. Не явился исключением и наш опыт. Внедрение пункционного дренирования привело к улучшению результатов лечения. Уровень летальности снизился с 8,3 до 0%, средний

срок стационарного лечения сократился с $32,8 \pm 9,2$ до $26,4 \pm 7,6$ койкодня.

В настоящее время «открытое» вмешательство при ВА осуществляется только при затруднениях в ультразвуковой визуализации абсцесса и невыполнимости пункционного дренирования, а также в случаях прилегания гнояника к послеоперационной ране. Лапароскопия целесообразна при сомнениях в формировании послеоперационного абсцесса, когда клиничко-лабораторные и ультразвуковые данные не

позволяют ни подтвердить, ни опровергнуть развитие осложнения.

До настоящего времени дискуссионным является выбор метода пролонгированной санации брюшной полости [2, 5, 21, 22]. Известны несколько способов завершения операции при перитоните: дренирование, перитонеальный лаваж, лапаростомия, программированные/повторные ревизии и санации, лапароскопические санации. По нашему мнению, выбор метода завершения операции определяется тяжестью

Таблица 3. Причины развития ПП

Причина	Число больных	%
Несостоятельность швов и анастомозов	62	37,7
Прогрессирование исходного инфекционного процесса	23	13,9
Желчеистечение	19	11,5
Инфицирование брюшной полости при первой операции	15	9
Техническая ошибка	14	8,6
Тактическая ошибка	10	6
Перфорация острых язв	9	5,5
Мезентериальный тромбоз	7	4,2
Ятрогенная травма	5	3
Всего больных	165	

Таблица 4. Причины развития абсцессов брюшной полости

Причина	Число больных	%
Неадекватная санация	43	46,8
Техническая ошибка	16	17,6
Несостоятельность швов и анастомозов	15	16,3
Тактическая ошибка	12	13,2
Желчеистечение	6	6,1
Всего...	92	100

Рис. 3. Изменение перитонеальной микрофлоры после повторных ревизий и санаций брюшной полости (уровень контаминации, мт/г).

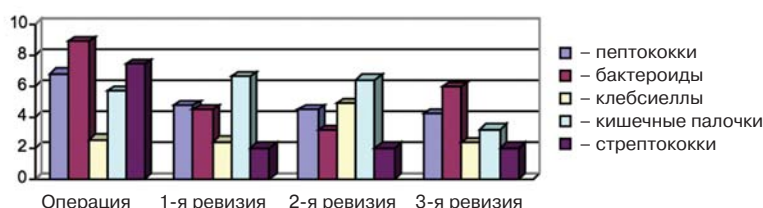
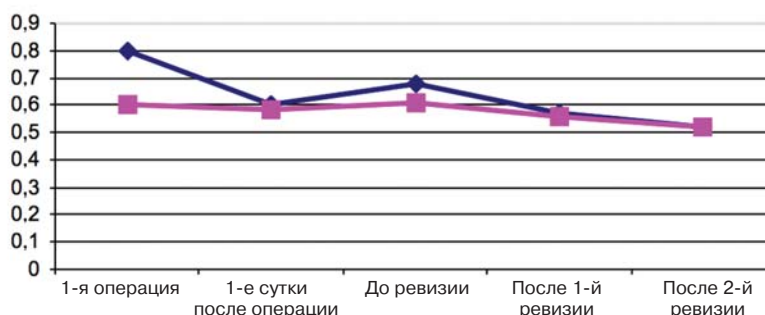


Рис. 4. Динамика уровня средних молекул при повторных ревизиях и санациях брюшной полости.



внутрибрюшного инфекционного процесса. Дренажирование брюшной полости целесообразно как завершение релапаротомии при перитоните с низкой бактериальной контаминацией, особенно если инфицирование брюшной полости обусловлено желчеистечением. Истинная лапаростомия показана только при сочетании ПП и флегмоны брюшной стенки. При одновременном развитии нагноения раны и перитонита целесообразно выполнять временное закрытие брюшной полости, сочетая ее с хирургической обработкой и последующим открытым ведением кожной раны.

Релапаротомия осуществлена 142 больным с ПП. При этом у 125 пациентов использован метод повторных ревизий и санаций. Оптимальный срок для повторной ревизии и санации брюшной полости 24–48 ч после первичной операции. При планировании повторной ревизии брюшной полости следует ориентироваться на клинические проявления перитонита, выраженность синдрома эндогенной интоксикации с учетом интраоперационных данных предшествовавшей ревизии. Проведенные микробиологические исследования показали эффективное воздействие метода повторных ревизий и санаций на ликвидацию внутрибрюшного инфекционного процесса (рис. 3). Оценка выраженности эндогенной интоксикации по уровню средних молекул показала ее снижение в ходе выбранной хирургической тактики (рис. 4).

Лечебный потенциал видеолaparоскопии при ПП мы оцениваем сдержанно. Устранение источника послеоперационного инфицирования брюшной полости при лапароскопии возможно ограничено (по нашему опыту, чуть более у 10% больных – 17 пациентов). Адекватная видеолaparоскопическая санация осуществима лишь при перитоните с низкой степенью бактериальной контаминации: при желчеистечении, после аппендэктомии, без запущенной паралитической непроходимости.

Таким образом, ранняя повторная операция позволила снизить летальность при ПП с 58,5 до 39,7%.

Заключение

Установить диагноз ПП в ранние сроки по клиническим признакам весьма проблематично. Необходимо ориентироваться на параметры интегральной шкалы SAPS и данные УЗИ. Следует учитывать, что увеличение тяжести функциональных нарушений по шкале SAPS достоверно при диагностике ПП и малодостоверно при диагностике ВА. Наиболее значимыми ультразвуковыми признаками внутрибрюшных инфекционных осложнений являются свободная или ограниченная жидкость в брюшной полости, признаки паралитического илеуса (увеличение диаметра тонкой кишки, нарушения перистальтики). Неэффективность диагностических мероприятий требует проведения видеолaparоскопии. При выборе способа завершения операции по поводу перитонита необходимо учитывать степень бактериальной контаминации перитонеальной экссудата, отдавая предпочтение методу повторных ревизий и санаций брюшной полости. Мини-мально-инвазивные технологии при лечении ВА применимы у большинства пациентов.

Литература

1. Заверный Л.Г., Мельник В.М., Пойда А.И. Релапаротомия; определение показаний и результаты. *Хирургия*. 1996; 1: 66–9.
2. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдоденко А.А. *Перитонит*. М.: Медицина, 1992.
3. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. М., 2003.
4. Савельев В.С., Гологорский В.А. Релапаротомия в неотложной хирургии. *Хирургия*. 1987; 1: 9–13.
5. Wittman D.H. Operative and nonoperative therapy of intraabdominal infections. *Infection*. 1998; 26 (5): 335–41.
6. Брюсов В.П., Ефименко Н.А. Послеоперационный перитонит – актуальная проблема абдоминальной хирургии. *Воен.-мед. журн.* 1998; 9: 25–7.
7. Рамазанов М.-З.А., Магомедов М.Г., Магомаев М.Ш., Ахмедов М.С. Релапаротомия в лечении послеоперационных осложнений. *Международный хирургический конгресс «Новые технологии в хирургии»*. Ростов-на-Дону, 2005; 134–5.

8. Schein M. Management of severe intra-abdominal infection. *Surg Ann* 1992; 15: 537–45.
9. Le Gall JR, Loirat Ph, Alperovich A. A simplified acute physiology score for ICU patient. *Crit Care Med* 1984; 12 (11): 975–7.
10. Sajja SBS, Schein M. Early postoperative small bowel obstruction. *B J Surg* 2004; 91: 683–91.
11. Гольбрайт В.А., Пароваткин М.И., Кушленко Ю.В. Прогностические и психологические аспекты релапаротомии у больных с послеоперационным перитонитом. *Международный хирургический конгресс «Новые технологии в хирургии»*. Ростов-на-Дону, 2005; 119.
12. Schein M. Schein's Common Sense Emergency Abdominal Surgery (Моше Шейн. Здравый смысл в неотложной абдоминальной хирургии. Пер. с англ.) М.: Геотар-Мед, 2003.
13. Жебровский В.В. Осложнения в хирургии живота: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.
14. Гостищев В.К., Ревенко Н.М., Алексеев Е.А., Дубова М.Н. Возможности прогнозирования и профилактики послеоперационных осложнений, приводящих к релапаротомии. *Вестн. хир.* 1985; 1: 54–9.
15. Schoffel U, Haring R, Farthmann EH. Diagnosis and treatment strategy of intra-abdominal abscess. *Zentralbl Chir* 1993; 118 (5): 303–8.
16. Gohl J, Gmeinwieser J, Gusinde J. Intraabdominal abscesses. Intervention versus surgical treatment. *Zentralbl Chir* 1999; 124 (3): 187–94.
17. Glanz SA. Primer of biostatistics (С.Гланц. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ.) М.: Практика, 1999.
18. Бородин М.А., Красильников Д.М., Зайнуллин И.В. Малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым наведением у больных с заболеваниями органов брюшной полости и забрюшинного пространства. *Эндоскоп. хир.* 2006; 2: 20–11.
19. Cinat ME, Wilson SE, Din AM. Determinants for successful percutaneous image-guided drainage of intra-abdominal abscess. *Arch Surg* 2002; 137 (7): 845–9.
20. Harisinghani MG, Gervais DA, Hahn PF et al. CT-guided transgluteal drainage of deep pelvic abscesses: indications, technique, procedure-related complications, and clinical outcome. *Radiographics* 2002; 22 (6): 1353–67.
21. Милонов О.Б., Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. М.: Медицина, 1990.
22. Montravers P, Lepers S, Popesco D. Postoperative management. Critical care in intra-abdominal infection after surgical intervention. *Presse Med* 1999; 30 (4): 196–202.

Способность возбудителей флегмон мягких тканей формировать биопленки

С.Б.Фадеев¹, Н.В.Немцева², Н.Б.Перунова², В.С.Тарасенко¹, О.В.Бухарин²

¹Кафедра госпитальной хирургии Оренбургской государственной медицинской академии;

²Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Введение

Значительную долю пациентов хирургического профиля составляют больные хирургической инфекцией, в частности флегмонами мягких тканей [1]. От 1 до 2% населения развитых стран страдают от длительно не заживающих инфицированных ран [2], нередко являющихся «исходом» абсцессов и флегмон мягких тканей. Недостаточно высокая эффективность проводимого лечения этой патологии в определенной мере объясняется образованием микроорганизмами в ранах биопленок – структурированных сообществ бактериальных клеток, заключенных в полимерный (полисахаридный) матрикс и фиксированных на дренажах, катетерах и самой раневой поверхности [3]. В настоящее время роль микробных биопленок в инфекционной патологии не полностью оценена, однако имеются указания, что до 80% инфекционных заболеваний связаны с образованием этих бактериальных структур [4]. Микроорганизмы в биопленке более устойчивы к действию как антибактериальных препаратов, так и факторов неспецифической противомикробной защиты организма человека [5–7]. В ряде работ показана роль бактериальных пленок в колонизации ран и течении инфекционных процессов [8, 9], однако способность к образованию биопленок возбудителями флегмон мягких тканей изучена недостаточно полно.

Цель работы – определить способность возбудителей флегмон мягких тканей формировать биопленки.

Материалы и методы

Были обследованы 60 больных в возрасте от 16 до 87 лет с флегмонами мягких тканей разной локализации, находившихся на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии в 2008 г. (ММУЗ МГКБ СМП №1 г. Оренбург).

Проведенные лечебные мероприятия включали оперативное лечение (вскрытие, некрэктомию, ревизию и дренирование полости), антибактериальную [1]

и, по показаниям, инфузионную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Всем больным проводилось клинико-лабораторное обследование. Клини-

Рис. 1. Патологический материал из раны, 1-е сутки после операции.

Окраска кристаллическим фиолетовым, световая иммерсионная микроскопия (×1000). Светлая стрелка – адгезия микроорганизмов на поверхности макрофагов, видны вакуоли макрофагов, содержащие микроорганизмы; темная – свободно расположенные бактерии.

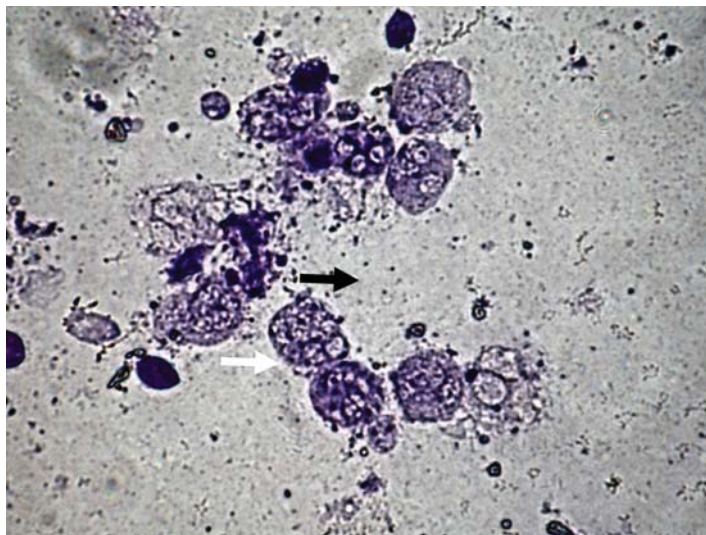
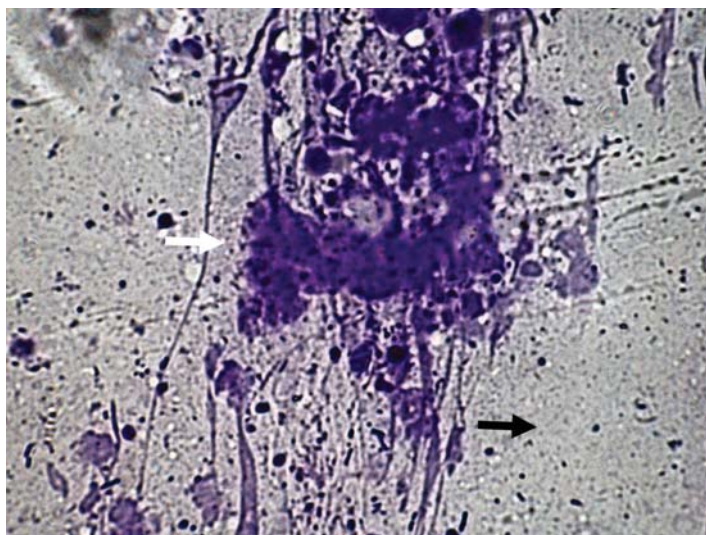


Рис. 2. Патологический материал из раны, 3-и сутки после операции.

Окраска кристаллическим фиолетовым, световая иммерсионная микроскопия (×1000). Светлая стрелка – аморфная биопленка, содержащая микроколонии бактерий; темная – свободно расположенные бактерии.



ческая оценка течения заболевания проводилась с учетом наличия и времени регрессии признаков синдрома системного воспалительного ответа – SIRS [10], длительности течения заболевания и появления грануляций в ранах. Бактериологическое исследование проводилось общепринятыми методами с идентификацией микроорганизмов до вида [11]. Антибиотикочувствительность определяли дискодиффузионным методом, перечень антибиотиков составляли в соответствии с действующими нормативными документами [12]. Способность микроорганизмов формировать биопленки оценивали фотометрическим способом [13, 14]. Количественным выражением степени образования биопленок служили значения оптической плотности (единицы ОП), измеряемые на фотометре «ELx808» («BioTeK», США). В случае незначительной разницы полученных значений с оптической плотностью контрольных проб (менее 10%) способность микроорганизма формировать биопленку считали крайне низкой и оценивали как нулевую.

Во время послеоперационных перевязок из очагов хирургической инфекции на 1, 2, 3 и 5-е су-

тки брали патологический материал (гнойное отделяемое, фибрин). Препараты фиксировали на предметных стеклах смесью этанола и метанола (в соотношении 1:1) для последующего микроскопического исследования. Изучали нативные препараты и после окраски кристаллическим фиолетовым. Использовали иммерсионную световую и фазово-контрастную микроскопию при увеличении объектива 40 и 100 («Axiostar plus», «Carl Zeiss»).

Для визуальной оценки способности формировать биопленки возбудителями флегмон в стерильный флакон с мясопептонным бульоном помещали стерильное покровное стекло и инокулировали 0,1 мл бактериальной взвеси возбудителя (10^8 колониеобразующих единиц). После 24-часовой инкубации предметные стекла извлекали и оценивали сформировавшиеся биопленки, содержащие живые клетки, с использованием фазово-контрастной микроскопии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента, коэффициента линейной корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена [15].

Результаты

У всех больных флегмонами мягких тканей при госпитализации наблюдался хотя бы один признак синдрома системной воспалительной реакции. Исчезновение клинических признаков SIRS у пациентов отмечалось через $2,1 \pm 0,2$ сут после оперативного вмешательства. Появление грануляций в ране отмечено через $5,2 \pm 0,6$ сут после операции, а сроки лечения в стационаре составили в среднем $18,2 \pm 2,7$ сут. Из очагов хирургической инфекции во время оперативного вмешательства было выделено 84 штамма возбудителей. Большую часть (38 штаммов) составил *Staphylococcus aureus* (SA), 16 штаммов – коагулазонегативные стафилококки (CNS): *Staphylococcus epidermidis* (7 штаммов), *Staphylococcus haemolyticus* (4 штамма), *Staphylococcus hominis* (3 штамма), *Staphylococcus warnerii* (2 штамма). Реже встречались энтеробактерии – 20 штаммов (7 штаммов *Escherichia coli*, 3 – *Klebsiella pneumoniae*, 3 – *Providencia rettgeri*, 2 – *Providencia stuartii*, 3 – *Enterobacter spp.*, 2 – *Proteus mirabilis*). У 10 пациентов с флегмонами, развившимися после амбулаторного лечения абсцессов мягких тканей, из очагов

Таблица 1. Антибиотикочувствительность возбудителей флегмон мягких тканей

Антибиотик	Группа возбудителей, количество чувствительных штаммов							
	<i>S. aureus</i> (n=38)		<i>Coagulase-negative staphylococci</i> (n=16)		<i>Enterobacteriaceae spp.</i> (n=20)		<i>P. aeruginosa</i> (n=10)	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Бензилпенициллин	10,5	4	12,5	2	-	-	-	-
Ампициллин	-	-	-	-	20	4	10	1
Оксациллин	47,4	18	43,8	7	-	-	-	-
Цефтазидим	-	-	-	-	-	-	60	6
Цефтриаксон	-	-	-	-	45	9	-	-
Цефепим	-	-	-	-	95	19	90	9
Имипенем	97,4	37	93,8	15	95	19	90	9
Меропенем	100	38	100	16	100	20	100	10
Гентамицин	76,3	29	75	12	55	11	50	5
Амикацин	-	-	-	-	85	17	80	8
Ципрофлоксацин	78,9	30	81,3	13	70	14	70	7
Линкомицин	63,2	24	56,3	9	-	-	-	-
Ванкомицин	100	38	100	16	-	-	-	-

Примечание. Здесь и в табл. 2: n – число чувствительных штаммов. «-» – чувствительность к данному антибиотику не определялась.

Таблица 2. Распространенность и выраженность способности возбудителей флегмон мягких тканей формировать биопленки

Группа возбудителей	Частота выявления способности, % штаммов	Значения способности (M \pm m, ед. ОП)
<i>S. aureus</i> (n=38)	60	0,26 \pm 0,06
<i>Coagulase-negative staphylococci</i> (n=16)	50	0,29 \pm 0,11
<i>Enterobacteriaceae spp.</i> (n=20)	80	0,53 \pm 0,07
<i>P. aeruginosa</i> (n=10)	100	0,58 \pm 0,08

хирургической инфекции изолированы 10 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, разных по профилю антибиотикочувствительности. У 38 пациентов возбудитель был выделен в монокультуре, у 22 – в ассоциациях: *S. aureus* + *S. epidermidis* (5 случаев), *S. aureus* + *E. coli* (4), *S. haemolyticus* + *S. hominis* (1), *S. haemolyticus* + *K. pneumoniae* (2), *S. hominis* + *E. faecalis* (1), *S. hominis* + *P. rettgeri* (1), *S. warnerii* + *E. faecalis* (1), *E. coli* + *P. rettgeri* (1), *E. coli* + *P. mirabilis* (1), *S. aureus* + *P. aeruginosa* (3), *S. aureus* + *S. epidermidis* + *S. warnerii* (1), *S. aureus* + *E. coli* + *P. stuartii* (1).

Выделенные стафилококки характеризовались высоким уровнем чувствительности к ципрофлоксацину, гентамицину, карбапенемам (имипенему и меропенему) и ванкомицину (табл. 1).

Обращает внимание значительное количество штаммов-продуцентов β -лактамаз и оксациллин-резистентных штаммов как среди золотистых, так и коагулазонегативных стафилококков. Наиболее эффективными в отношении энтеробактерий были амикацин, цефепим и карбапенемы. Выявлено, что 3 штамма *E. coli* и 2 штамма *K. pneumoniae* являются продуцентами β -лактамаз расширенного спектра действия. Все штаммы синегнойной палочки были чувствительны к меропенему и также характеризовались высоким уровнем чувствительности к имипенему, цефепиму и амикацину.

Анализ распространенности и выраженности способности формирования биопленок возбудителями флегмон мягких тканей *in vitro* показал неравномерность распределения этого признака среди групп патогенов. Наиболее часто указанная способность определялась у энтеробактерий и псевдомонад (табл. 2).

Достаточно широкая распространенность данного свойства сопровождалась высокой выраженностью его значений. Наиболее высокие значения способности к формированию биопленок определены у псевдомонад и энтеробактерий. Данный признак у грамположительных кокков встречался несколько реже и характеризовался более низкими значениями.

Выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью способности микроорганизмов к образованию биопленки и длительностью течения заболевания (коэффициент линей-

ной корреляции $r_p=0,67$). В то же время корреляция указанной способности со сроками регрессии клинических признаков SIRS была менее значимой и носила обратный характер ($r_p=-0,42$). Корреляционная связь способности возбудителей образовывать биопленку со сроками появления грануляций в ранах была слабой ($r_p=-0,27$), как и с уровнем чувствительности микроорганизмов к использованному в работе антибиотикам (r_p от -0,21 до 0,36).

При микроскопии патологического материала, полученного из ран во время перевязок на 1-е су-

тки, выявлены скопления фагоцитов и микроорганизмов без признаков формирования биопленок, причем в 52 случаях из 60 отмечена адгезия бактерий на фагоцитах (рис. 1).

У 33 больных к 3-м суткам и еще у 15 пациентов на 5-е сутки в ранах появлялись аморфные субстанции, содержащие микроколонию бактерий – биопленки (рис. 2).

У всех 48 больных биопленки были изолированы с фибриновых наложений на дне и стенках ран (рис. 3), а у 12 пациентов – с поверхности грануляций.

Рис. 3. Патологический материал из раны, 5-е сутки после операции. Окраска кристаллическим фиолетовым, световая иммерсионная микроскопия ($\times 1000$). Светлые стрелки – аморфные биопленки, содержащие микроколонию бактерий, фиксированные на нитях фибрина и окруженные макрофагами; темная – свободно расположенные бактерии.

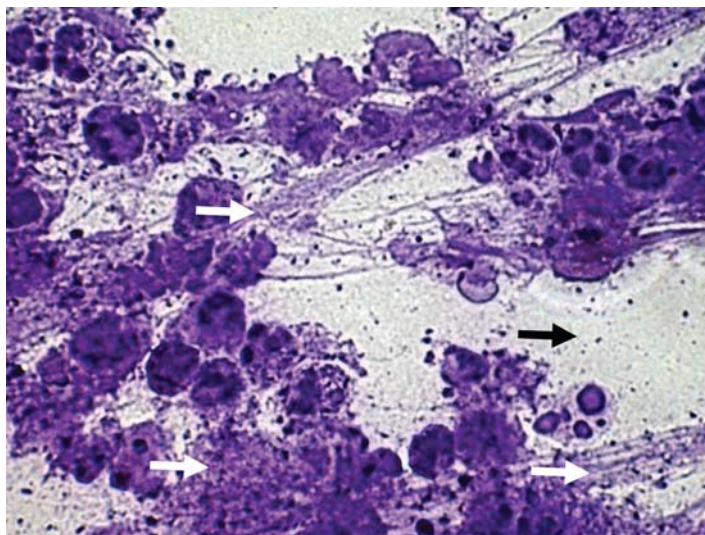
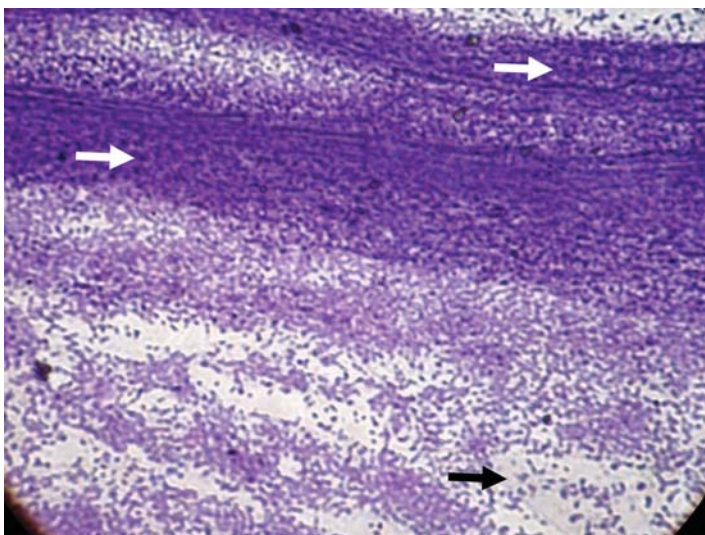


Рис. 4. Биопленка, полученная *in vitro*. Окраска кристаллическим фиолетовым, световая иммерсионная микроскопия ($\times 1000$). Светлые стрелки – структурированные биопленки, содержащие микроколонию бактерий; темная – свободно расположенные бактерии.



Структура этих образований была сходной с биопленками, полученными *in vitro* (рис. 4).

Характерно, что микроорганизмы, обладающие выраженной способностью формировать биопленки, образовывали *in vitro* биопленки больших размеров, занимающих 3–4 поля зрения и больше (рис. 5).

У 12 пациентов на протяжении 5 сут послеоперационного периода обнаружить биопленки в ране не удалось. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между выявлением биопленки в очаге хирургической инфекции (не менее 1 раза у каждого больного) и длительностью течения заболе-

вания (коэффициент ранговой корреляции $r_s=0,7$). Следует отметить, что ни у одного больного в ране не обнаружены биопленки с достаточно сложной структурой, идентичной полученным в эксперименте *in vitro* на 3-и сутки (рис. 6), содержащей внутренние «ходы» и «протоки».

Обсуждение

Клинические штаммы возбудителей флегмон мягких тканей, прежде всего псевдомонады и энтеробактерии, обладают способностью формировать биопленку, что может повышать вероятность колонизации этими микроорганизмами ткани и раневые по-

верхности [6, 8]. Низкие значения способности ряда возбудителей в данных условиях, которые условно считали нулевыми, не позволяют утверждать отсутствие этого свойства, которое может проявиться в других условиях [6]. У обследованных больных из очагов инфекций не выделены стрептококки, энтерококки, анаэробные микроорганизмы, однако роль этих микроорганизмов в раневой инфекции достаточно велика [1, 10]. Проведенные исследования не выявили значимой связи способности бактерий формировать биопленки с чувствительностью (резистентностью) к разным антибиотикам. Наличие корреляционной зависимости между выраженностью способности микроорганизмов к образованию биопленки и длительностью течения заболевания позволяет оценивать указанное свойство как маркер хронизации заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о том, что способность микроорганизмов формировать биопленки реализуется не только *in vitro*, но и непосредственно в очаге хирургической инфекции, однако сроки их формирования в разных условиях могут существенно отличаться. Если *in vitro* зрелая биопленка образуется через 10 ч после внесения микробной культуры в питательную среду [16], то *in vivo* – через 48 или 72 ч после инфицирования раны [8, 17]. Представленные результаты указывают, что на фоне системной антибактериальной терапии биопленки, доступные выявлению световой микроскопией, появляются на 3-и сутки послеоперационного периода (т.е. после превращения закрытой гнойной полости в открытую рану). Следует отметить, что у большинства больных биопленки, содержащие микроколонии бактерий, были фиксированы к нитям фибрина.

Поскольку бактерии в биопленке более устойчивы к действию как антимикробных препаратов [7, 17, 18], так и к факторам неспецифической противoinфекционной защиты макроорганизма, не вызывает сомнения, что одним из направлений лечения хирургической инфекции должно быть подавление способности образовывать биопленки [5, 17, 19, 20] и разрушение уже имеющиеся [17, 21]. Сроки появления бактериальных пленок в ране указывают на возможность поэтапного подхо-

Рис. 5. Биопленка, полученная *in vitro*. Нативный препарат, фазово-контрастная иммерсионная микроскопия ($\times 1000$). Светлые стрелки – гигантские биопленки, содержащие микроколонии бактерий; темная – свободно расположенные бактерии.

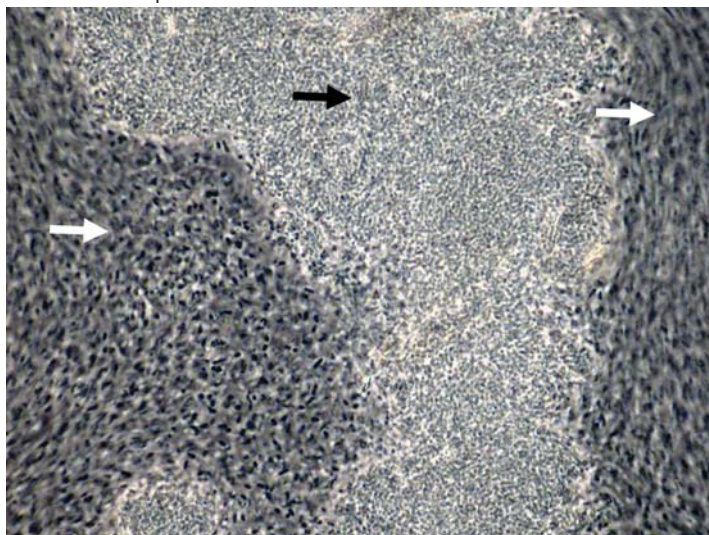
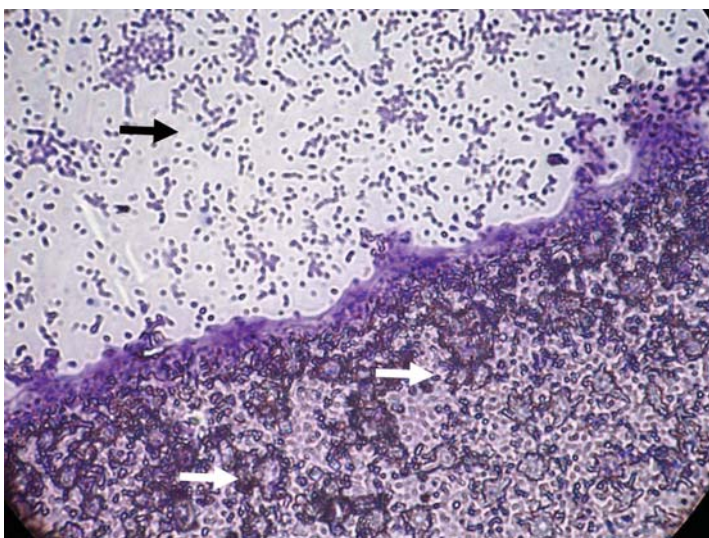


Рис. 6. Биопленка, полученная *in vitro*. Светлые стрелки – структурированная биопленка, содержащая микроколонии бактерий, видны «ходы» и «протоки»; темная – свободно расположенные бактерии. Окраска кристаллическим фиолетовым, световая иммерсионная микроскопия ($\times 1000$).



да к лечению хирургической инфекции. В 1-е сутки после операции, когда биопленки еще не сформировались (I этап), наиболее оптимальным может быть подавление у возбудителей способности к образованию пленок. С 3-х суток (II этап) усилия должны быть направлены на разрушение образовавшихся микробных пленок. Высокая выживаемость микроорганизмов в биопленке обусловлена разными механизмами, в том числе и наличием в пленке клеток-персистеров, что приводит к увеличению длительности заболевания [4, 22]. Это диктует необходимость учитывать способность возбудителей формировать биопленки при прогнозировании течения заболевания и разработке новых методов лечения.

Литература

1. Ефименко НА, Гучев ИА, Сидоренко СВ. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Смоленск, 2004.
2. Kirketerp-Moller K, Jensen PO, Fazli M et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (8): 2717–22.
3. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE et al. Microbial biofilms. *Ann Rev Microbiol* 1995; 49: 711–45.
4. Сидоренко СВ. Роль бактериальных биопленок в патологии человека. *Инф. в хир.* 2004; 2 (3): 16–20.
5. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 322: 107–31.
6. Palmer RJ Jr, Stoodley P. Biofilms 2007: Broadened Horizons and New Emphases. *J Bacteriol* 2007; 189 (22): 7948–60.
7. Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: The relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 794–803.
8. Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A et al. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. 2008; 16 (1): 23–9.
9. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17 (2): 91–6.
10. Хирургические инфекции: руководство. Под ред. ИАЕрюхина, БРГельфанда, САШлятикова. СПб: Питер, 2003.
11. Скала ЛЗ, Сидоренко СВ, Нехорошева АГ. и др. Практические аспекты современной клинической микробиологии. Тверь: Триада, 2004.
12. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2. 1890-04. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004; 6 (4): 306–59.
13. O'Toole GF, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Ann Rev Microbiol* 2000; 54: 49–79.
14. Шагинян ИА, Данилина ГА, Чернуха МЮ. и др. Формирование биопленок клиническими штаммами бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* в зависимости от их фенотипических и генотипических характеристик. *Журн. микробиол.* 2007; 1: 3–9.
15. Глац С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998.
16. Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, Mertz PM. A wound-isolated *Pseudomonas aeruginosa* grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light microscopy. *Dermatol Surg* 2003; 29 (6): 631–5.
17. Mertz PM, Alvarez OM, Smerbeck RV, Eaglstein WH. A new in vivo model for the evaluation of topical antiseptics on superficial wounds. The effect of 70% alcohol and povidone-iodine solution. *Arch Dermatol* 1984; 120 (1): 58–62.
18. Bjarnsbolt T, Kirketerp-Moller K, Kristiansen S et al. Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS* 2007; 115 (8): 921–8.
19. Nalca Y, Jansch L, Bredenbruch F et al. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: a global approach. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50 (5): 1680–8.
20. Тец ВВ, Артеменко НК, Заславская НВ, Тец ГВ. Биопленки возбудителей уроинфекций и использование фторхинолонов. *Consilium Medicum* 2008; 4: 110–4.
21. Тец ВВ, Кнорринг ГЮ, Артеменко НК. и др. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии. *Антибиот. и химиотер.* 2004; 49 (12): 3–7.
22. Бухарин ОВ, Гинцбург АЛ, Романова ЮМ, Эль-Регистан ГИ. Механизмы выживания бактерий. М.: Медицина, 2005.

Диагностическая и прогностическая роль белков острой фазы при остром панкреатите

В.А.Зурнаджянц, Э.А.Кчибеков

ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия Росздрава

Введение

Хирургическая патология поджелудочной железы – одно из частых заболеваний органов брюшной полости [1–5]. Сложность диагностики, опасность развития осложнений и неудовлетворительные результаты хирургического лечения этого заболевания являются актуальной проблемой современной неотложной хирургии. Несмотря на постоянное расширение арсенала методов и средств интенсивной терапии, летальность колеблется от 1,5 до 86%, достигая 98–100% при молниеносной форме панкреатита [6, 7]. Это обусловлено главным образом ошибками в диагности-

ке, несвоевременной госпитализацией, неоправданно длительным консервативным лечением, поздними операциями, тактическими ошибками по ходу операции и в послеоперационном периоде [3, 4].

К числу лабораторных тестов, отражающих воспалительные и острофазовые реакции, относят иммунохимическое определение в биологических жидкостях С-реактивного белка (СРБ), продуктов деградации фибриногена (ПДФ), лактоферрина (ЛФ), α_2 -макроглобулина (МГ), связанного с беременностью α_2 -гликопротеина (СБАГ) и других белков [8–12].

Материалы и методы

Обследованы 82 больных с острым панкреатитом в возрасте от 20 до 60 лет, находившихся на лечении в хирургическом отделении Клинической больницы №2 ЮОМЦ г. Астрахани. Диагноз «острый панкреатит» установлен на основании общепринятых методов обследования – ультразвукового исследования, общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), исследования активности амилазы в крови и моче, биохимических тестов. Консервативное лечение получали 74 пациента, а 8 больных с деструктивными формами острого панкреатита (геморрагический,

Рис. 1. Концентрация СРБ, СБАГ, ПДФ в сыворотке крови больных острым панкреатитом в динамике.

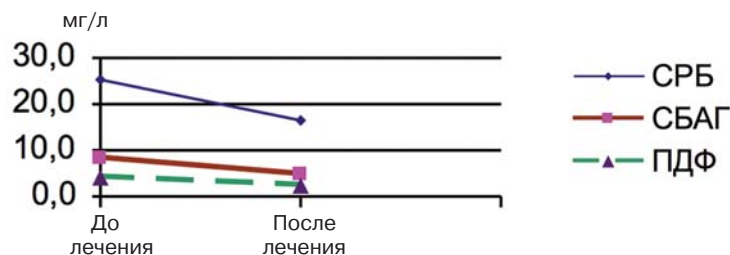


Рис. 2. Концентрация ЛФ, МГ в сыворотке крови больных острым панкреатитом в динамике.

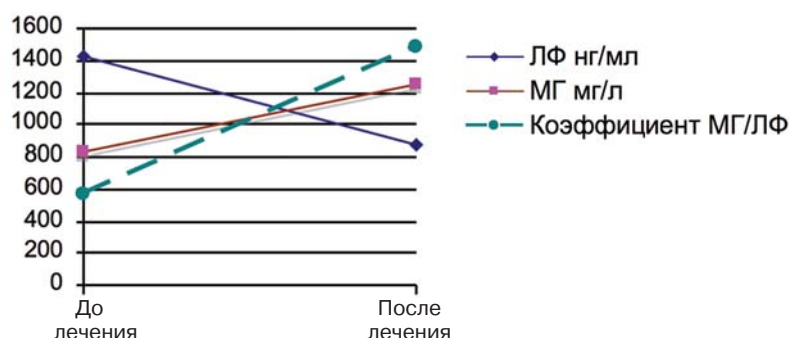


Таблица 1. Частота обнаружения и концентрация (M±m) БОФ в сыворотке крови доноров и больных острым панкреатитом при поступлении и в день выписки

Белок-реактант (метод идентификации)	Больные острым панкреатитом (n=82)		Доноры (n=180)
	до	после	
СРБ (ИДА), %	63,41	46,34	3,33
Сыворотка, мг/л	26,1±4,5*	16,7±9,4*	0,7±0,4
СБАГ (ИДА), %	46,34	28,04*	7,77
Сыворотка, мг/л	8,3±1,51	5,0±0,67	3,5±1,09
МГ (ИДА), %	100	100	100
Сыворотка, мг/л	876±166	1279±152	1033±267
ПДФ (ИДА), %	40,24	20,73	0,55
Сыворотка, мг/л	3,9±0,91*	2,5±1,12	0,1
ЛФ (ИФА), %	60,97	54,87	0,55
Сыворотка, нг/мл	1433±329	884±393*	960

*Достоверность различий с донорами.

Таблица 2. Частота обнаружения и концентрация БОФ в сыворотке крови доноров и больных острым панкреатитом, подвергнутых оперативному и консервативному лечению, при поступлении и в день выписки

БОФ	Консервативное лечение (n=74)		Оперативное лечение (n=8)		Доноры (n=180)
	до	после	до	после	
СРБ					
частота обнаружения, %	54,05	45,94	100	50,0	3,33
концентрация, мг/л	24,9±6,6*	17,2±9,7*	27,5±10,7*	12,5±9,5*	0,7±0,4
СБАГ					
частота обнаружения, %	44,5	28,3	50,0	25,0	7,77
концентрация, мг/л	8,4±1,79*	5,0±1,36	7,5±4,79	5,0	3,5±1,09
МГ					
частота обнаружения, %	100	100	100	100	100
концентрация, мг/л	834±180*	1258±206	1120±160	1440±403	1033±267
ПДФ					
частота обнаружения, %	36,54	17,56	75,0	50,0	0,55
концентрация, мг/л	4,0±0,76*	2,5±0,98*	3,8±1,25*	2,5±1,44*	0,1
ЛФ					
частота обнаружения, %	54,05	58,11	75,0	25,0	0,55
концентрация, нг/мл	1426±317*	870±376	1375±705	1200±760	960

*Достоверность различий с донорами.

панкреонекроз) были прооперированы.

Образцы сыворотки крови от пациентов с острым панкреатитом для определения уровня белков острой фазы (БОФ) готовили дважды: до лечения, в том числе оперативного (в момент установления подтвержденного специальными методами исследования клинического диагноза), и после лечения.

Средние донорские показатели определены у 180 здоровых лиц. Всего указанными методами проанализировано 344 образца сыворотки крови на наличие 5 отобранных БОФ.

Результаты

В сыворотке крови больных острым панкреатитом до лечения отмечено повышение уровня СРБ до 26,1 мг/л у 63%, СБАГ – до 8,3 мг/л у 46%, ПДФ – до 3,9 мг/л у 40%, ЛФ – до 1433 нг/мл у 61% пациентов. По окончании лечения (в том числе оперативного) зарегистрировано снижение уровня этих четырех белков. В то же время уровень МГ до лечения (876 мг/л) был заметно ниже, чем у доноров (1033 мг/л), а после возрос до значений (1279 мг/л), превышающих донорские.

Значительное снижение уровня МГ при остром панкреатите можно объяснить его функциональной связью с группой протеолитических ферментов.

На рис. 1 наглядно показана разница в содержании СБАГ, ПДФ, СРБ в сыворотке крови до и после лечения. Так, концентрация СРБ снизилась в 1,56, СБАГ – в 1,66, ЛФ – в 1,62, ПДФ – в 1,56 раза, а концентрация МГ повышалась в 1,46 раза.

Обсуждение

Выявленный феномен разнонаправленного изменения концентраций МГ, с одной стороны, и других изученных БОФ – с другой, является показательным тестом в диагностике острого панкреатита. Изучение острофазовых белков в сыворотке крови при остром панкреатите позволило установить определенные закономерности в изменении их концентраций в зависимости от выраженности и характера воспалительного процесса.

Полученные результаты (табл. 1, 2) применены в диагностике острого деструктивного панкреатита, а выявленный феномен «ножниц» между динамикой уровня МГ, повышающегося в процессе лечения, и СРБ, снижающегося в процессе лечения, может быть использован в дифференциальной диагностике острого панкре-

атита и для оценки эффективности лечения (рис. 2).

Литература

1. Лысенко М.В., Урсов С.В., Пасько В.Г. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика при остром панкреатите. М., 2007.
2. Мумладзе Р.Б. Антиоксидантная терапия острого панкреатита.
3. Чудных С.М., Васильев И.Т., Тувина Е.П. *Анналы хир.* 1997; 1: 67–71.
4. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001; 401–3.
5. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Комплексное лечение больных панкреонекрозом. *Анналы хир.* 1999; 1: 18–22.
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Клиническое значение прокальцитонинового теста в дифференциальной диагностике системной воспалительной реакции при панкреонекрозе. *Анестезиол. и реаниматол.* 2002; 1: 25–9.
7. Beger HG, Rau B, Isenmann R. *Natural history of necrotizing pancreatitis. Pancreatology* 2003; 3: 93–101.

8. Веремеенко К.Н., Семенов О.С., Кизим А.И., Лобунец К.А. α_2 -Макроглобулин: структура, свойства и физиологическая роль. *Укр. биохимич. журн.* 1983; 55 (2): 218–33.

9. Дибиров М.Д., Брискин Б.С. Предоперационная подготовка и послеоперационный период. Руководство для врачей и студентов. М.: Советский писатель, 2007.

10. Кривенцев Ю.А. Изучение физико-химических свойств и межмолекулярных взаимодействий сывороточных белков беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 1999.

11. Молитвословов А.Б., Кадошук Ю.Т., Гасс М.В. Современные принципы консервативного лечения острого панкреатита. *Хирургия.* 1994; 6: 38–40.

12. Рыбаков Г.С. Панкреатогенный сепсис. Под ред. Г.С. Рыбакова, Б.С. Брискина, М.Д. Дибирова, О.Х. Халидова. Сб. трудов Международного хирургического конгресса «Новые технологии в хирургии». Ростов-на-Дону, 2005; 90.

13. Flint R, Windsor JA. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 2004; 139 (4): 438–43.

Значение синдрома ишемии-реперфузии в развитии эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости

П.Е.Пермяков, А.А.Жидовинов, В.А.Зурнаджянц, В.Л.Красилов

Кафедра детской хирургии ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия Росздрава

Острая кишечная непроходимость на протяжении многих лет остается одной из самых актуальных, сложных и трудноразрешимых проблем современной неотложной абдоминальной хирургии. В последние десятилетия сохраняется устойчивая тенденция к увеличению числа больных с острой кишечной непроходимостью. Несмотря на успехи в диагностике и лечении данной патологии, послеоперационная летальность в последние годы в России сохраняется в пределах 8,7–12% [1–3]. Присоединение тяжелой сопутствующей патологии, перитонита с развитием абдоминального сепсиса повышает летальность до 41,6–43%. Ведущими причинами высокой летальности при острой

тонкокишечной непроходимости являются несвоевременная диагностика, скрытое атипичное течение заболевания, ошибки в выборе метода лечения, отсутствие единой тактики послеоперационного патогенетического лечения больных.

Неудовлетворенность результатами хирургического лечения больных с острой кишечной непроходимостью заставила обратиться к вопросам углубленного изучения патогенеза процессов, возникающих при этой патологии, что повлекло выделение в ее клиническом течении разных синдромов и разработку адекватной программы лечения при каждом из них.

Проблема является не только актуальной, но и вынужденной в

связи с тем, что эти вопросы в практике детских хирургов освещены недостаточно широко и подробно. Для детского возраста рассматриваемая патология является не менее актуальной, чем у взрослых. Это связано со снижением реактивной способности детского организма, особенно детей младшего возраста. При этом происходит прогрессирование механизмов системного воспаления, что часто приводит к некорригируемому развитию полиорганной несостоятельности. Непосредственной причиной этого можно назвать недиагностируемый вовремя синдром ишемии-реперфузии. Профилактика развития синдрома, а также применение наиболее совершенных методов ранней диагностики и

прогнозирования являются важными проблемами на современном этапе развития абдоминальной хирургии детского возраста.

Ишемия-реперфузия тонкого кишечника – частое осложнение такой экстремальной патологии, как обтурационная и странгуляционная кишечная непроходимость. Мезентериальная ишемия-реперфузия является серьезным осложнением шока. Оперативное вмешательство на тонком кишечнике напрямую зависит от степени и выраженности нарушений при его ишемии-реперфузии [4]. Но следует отметить, что исход зависит от нарушения процессов микроциркуляции с последующей гипоксией и всасыванием патологических микробов через стенку кишечника.

Во многом уровень эндогенной интоксикации при кишечной недостаточности связан прежде всего с развитием бактериальной транслокации, а непосредственное развитие финальной бактериальной транслокации именно в послеоперационном периоде зависит не только от тяжести поражения тонкой кишки, но еще и от уровня кишечной непроходимости и глубины развития синдрома ишемии-реперфузии.

Ишемия-реперфузия имеет место у пациентов разных возрастных групп, особенно у новорожденных и детей подросткового возраста [5–7]. Ишемия-реперфузия кишечника резко нарушает его гемодинамику.

Нарушение кровоснабжения и гипоксия в каком-либо участке ткани или органа обычно приводят к отмиранию клеток. Причем клетки гибнут именно с того момента, когда к ним вновь начинается поступать кислород. В настоящее время большинство ученых считают, что именно реперфузия (возобновление доступа кислорода) и запускает механизм клеточной гибели. Митохондрии, которые в условиях гипоксии уже перестроились на другой путь производства энергии, при внезапной подаче кислорода начинают производить его активные формы, вызывающие апоптоз или некроз клеток.

Кишечник является органом с избыточной перфузией по отношению к его потребностям, кроме того, интестинальная сосудистая сеть может компенсировать снижение кровотока путем увеличения экстракции O_2 . Следовательно, снижение кишечного

кровотока до 50% от исходного уровня не имеет существенного влияния на местное потребление O_2 . Периферическая вазоконстрикция является основным компенсаторным механизмом гиповолемии, который обеспечивает изменение транспорта O_2 в организме с помощью переключения «лишнего» кровотока от кишечника к сердцу и головному мозгу. Если вазоконстрикция длительная и выраженная, то могут развиться гипоксия слизистой оболочки кишечника и его морфологические повреждения [8].

Кровоснабжение слизистой оболочки кишечника весьма своеобразно, поэтому кончики ворсинок очень чувствительны к снижению кровотока и гипоксии. Кровоснабжение ворсинчатого слоя представлено сетью анастомозов между центрально расположенными артериями и субэпителиальными небольшими венами и капиллярами. Артериолы и венулы формируют «шпилькообразную петлю», которая способствует диффузии O_2 от артериальной стороны к венозной. Таким образом, в ворсинке слизистой оболочки кишечника образуется конечный градиент давления O_2 с его минимальным значением на верхушке «шпилькообразной петли». Эта анатомическая особенность делает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта весьма чувствительной к снижению доставки O_2 . Если продолжительность гипоперфузии ткани кишечника невелика, то интестинальное потребление O_2 , снижение которого вызвано дефицитом транспорта O_2 , может быть восстановлено после коррекции доставки O_2 . Если гипоперфузия продолжалась достаточно долго, то реперфузия не обеспечивает восстановления уровня потребления O_2 . Более того, реперфузия может способствовать увеличению продукции активных радикалов O_2 , вызывающих дополнительное повреждение тканей.

Реперфузия индуцирует устойчивое падение артериального давления. Частота сердечных сокращений резко уменьшается вслед за реперфузией, но затем постепенно увеличивается и в конечном счете превосходит исходный уровень. Увеличение кровотока, релаксация гладких мышц происходят под действием протеина, связанного с геном кальцитонина. Экзогенный и эндогенный

протеин, связанный с геном кальцитонина, улучшает параметры кровообращения тонкого кишечника при ишемии-реперфузии [5, 9]. Ишемия-реперфузия кишечника оказывает существенное влияние на магистральные артерии. При ишемии-реперфузии резко нарушается моторика кишечника [10].

Ишемия кишечника известна как одна из форм острого воспаления. Хотя восстановление кровотока является существенным в смягчении ишемического поражения, реперфузия инициирует комплекс серийных реакций, которые ведут к каскаду воспалительных реакций, вызывают локальный клеточный ответ с включением молекулярных механизмов.

После реперфузии происходит восстановление притока кислорода к некробиотическим клеткам. Поврежденные митохондрии начинают вырабатывать активные кислородные радикалы, которые приводят к поражению тканей. Клетки гибнут не на высоте ишемии, а после полного или частичного восстановления кровообращения, будучи не в состоянии устоять перед окислительным ударом активных форм кислорода.

Реактивные кислородные продукты с участием ксантиноксидазы и другими ферментами принимают активное участие в образовании молекул адгезии на поверхности лейкоцитов и редукции сильнодействующего антиадгезивного агента – NO. Как следствие этих событий лейкоциты начинают взаимодействовать с эндотелием посткапиллярных венул (лейкоцитарный роллинг). Если провоспалительные стимулы достаточны, лейкоциты могут плотно адгезировать (стационарная адгезия) к венозному эндотелию. Эти лейкоциты могут подвергаться диапедезу в периваскулярное пространство. Эмигрировавшие лейкоциты индуцируют поражение паренхиматозных клеток через прямое освобождение антиоксидантов и гидролитических ферментов. К тому же эмигрирующие лейкоциты усиливают ишемическое повреждение путем разрушения микроциркуляторного барьера. Как следствие этого происходит трансапикалярная фильтрация жидкости и формируется отек [11].

Известно, что кишечник является цитокинпродуцирующим органом. Важную роль в патогенезе ишемии-реперфузии кишечника играют эндотелины, которые яв-

ляются потенциальными вазоконстрикторами. Они также участвуют в нарушениях при ишемии-реперфузии. Так, установлено, что активация рецепторов эндотелина А играет центральную роль в гемодинамических нарушениях при ишемии-реперфузии и может быть триггером в процессах деструкции слизистой оболочки кишечника.

Антагонисты рецепторов кишечного эндотелина улучшают кровоток и могут использоваться в терапии ишемии-реперфузии. На клеточном уровне ишемия-реперфузия кишечника нарушает обмен Na^+/H^+ , и коррекция этих нарушений эффективна для сохранения функции эндотелия.

Результатом ишемии-реперфузии тонкого кишечника часто является апоптоз кишечного эпителия. При этом доказано, что апоптоз не является следствием влияния на кишечный эпителий биологически активных веществ, в частности гистамина. По мнению A.Bedril и соавт. [12], гранулоцитарный макрофаг колонистимулирующий фактор индуцирует апоптоз кишечного эндотелия при ишемии-реперфузии кишечника. Тромбоцитактивирующий фактор является провоспалительным липидным медиатором воспалительного ответа. Апоптоз является важным компонентом гибели клеток, вызываемых ишемией и реперфузией.

Под апоптозом понимают энерго(АТФ)зависимый процесс гибели отдельных клеток, происходящий в нормальных и патологически измененных тканях эукариотических организмов под действием внутри- и внеклеточных стимулов. Как представляется в настоящее время, основное биологическое значение апоптоза заключается в поддержании оптимального числа клеток в тканях и органах путем элиминации избыточных или функционально аномальных клеток. Следует отметить эволюционную консервативность феномена апоптоза, который регулируется подобными генами и протекает аналогичным образом у таких филогенетически отдаленных видов, как нематоды, насекомые и млекопитающие.

Специфические ингибиторы апоптоза уменьшают поражение тканей после ишемии-реперфузии. Предподготовка к ишемии способствует уменьшению апоптоза слизистой оболочки путем ингибирования активных форм

кислорода, влияющих на митохондрии клеток тонкого кишечника.

После восполнения внутрисосудистого объема и восстановления перфузии органов и тканей развиваются вторичные повреждения клеток, вызываемые уже реперфузией с образованием большого количества свободных кислородных радикалов, в частности супероксида, который, связываясь с NO, образует пероксинитрит – еще один фактор повреждения мембран клеток. В итоге всех этих процессов и развиваются повреждения, вызванные ишемией-реперфузией, сопровождающиеся массовой гибелью клеток, нарушением функции нескольких органов (синдром полиорганной недостаточности) и смертью организма [13].

Важными факторами, усугубляющими процесс, являются отягощенный преморбидный фон, аномалии конституции и развития ввиду недостаточности резистентности для активной бактериальной контаминации, особенно у пациентов в возрасте до 3 лет. Снижение в периоде шока на 50% и более кишечного кровотока уже ведет к повреждению тканей. Более того, после восстановления кровотока повреждение тканей продолжается. Реперфузия обуславливает более тяжелые повреждения тканей, чем ишемия. В патогенезе реперфузионного повреждения важную роль играют реактивные кислородные радикалы. Эти реактивные метаболиты кислорода и обуславливают реперфузионное повреждение слизистой оболочки кишечника. Как правило, у таких пострадавших ввиду прорыва энтерогематического барьера отмечаются ранняя эндотоксемия, септикотоксемия.

В настоящее время возникает необходимость в улучшении результатов хирургического лечения больных с острой кишечной непроходимостью посредством ранней комплексной диагностики и прогнозирования синдрома ишемии-реперфузии. Этому поможет проведение корреляции клинико-лабораторных и инструментальных признаков до и после ликвидации острого процесса. В связи с этим эффективным будет изучение результатов клинико-лабораторных маркеров системной воспалительной реакции до и после ликвидации кишечной непроходимости, изучение результатов инструменталь-

ных методов исследования лазерной доплеровской флоуметрии в до- и послеоперационном периодах [14, 15].

Нами проведен анализ результатов лечения 223 больных с острой механической кишечной непроходимостью, находившихся в хирургическом отделении ОДКБ им. Силищевой г. Астрахани в период с 2001 по 2008 г. Дети были объединены в группы по нозологиям: с инвагинацией кишечника – 194 ребенка, со спаечной непроходимостью – 20, с заворотом кишечника – 5, с непроходимостью, при ущемлении в паховом грыжевом мешке – 2, непроходимостью, вызванной образованием трихобезоара – 1.

Спаечная кишечная непроходимость наблюдалась у детей от 5 до 16 лет (у 14 мальчиков и 6 девочек).

Наблюдали за детьми от 1 мес до 17 лет – 135 мальчиками и 87 девочками. Из них до 1 года – 144 человека, 1–5 лет – 58. Вскармливание детей до 1 года: грудное – у 17 человек, искусственное – у 47, смешанное – у 80.

Городских жителей была 163, сельских 59. Из сопутствующих патологий: острые вирусные инфекции – у 9 человек, аллергодерматит – у 9, гипоксически-ишемическая энцефалопатия – у 19, анемии – у 29. Время от начала заболевания до поступления составляло от 3 ч до 2–3 сут. Исключение составил случай с непроходимостью, вызванной трихобезоаром – здесь сроки превышали 1 мес. Количество проведенных койкодней в среднем составило 7,5 сут.

Оперативные вмешательства проведены у 77 пациентов, из них по поводу кишечной инвагинации оперированы 62 ребенка, по поводу спаечной непроходимости – 6 детей, остальные 9 случаев приходится на непроходимость, вызванную заворотом кишечника (5 человек), ущемление в паховом грыжевом мешке (3 человек) и наличие трихобезоара (1 человек). Самостоятельный стул после операции появлялся в среднем на 3,5 сутки. Наиболее часто использовались такие антибиотики, как ампициллин, оксамп, цефазолин, гентамицин.

Основными причинами механического сдвигания просвета тонкой кишки извне являлись спайки брюшной полости, составившие 7,8%, заворот кишки – 6,5%, ущемленная паховая грыжа – 3,9%.

Причинами внутрикишечной обтурации являлись инвагинация кишки (80,5%) и трихобезоар (1,3%). Основным методом лечения острой спаечной кишечной непроходимости остаются лапаротомия и восстановление пассажа кишечного содержимого. Наиболее частыми хирургическими вмешательствами была дезинвагинация, энтеролизис и расправление заворота кишечника.

Для полученных групп были рассчитаны средние значения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Кальф–Калифу в модификации Костюченко как показателя процессов тканевой дегенерации и уровня эндогенной интоксикации. ЛИИ для кишечной инвагинации составил в среднем $2,11 \pm 0,11$ ($p < 0,05$), для спаечной непроходимости – $3,84 \pm 0,68$ ($p < 0,05$), для заворота кишечника – $2,93 \pm 0,82$ ($p < 0,05$). Возрастание его свидетельствует о повышении уровня эндогенной интоксикации и активации процессов распада. Также для данных групп больных был определен индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), который для кишечной инвагинации выявил значение для кишечной инвагинации $1,98 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), для спаечной непроходимости – $3,47 \pm 0,54$ ($p < 0,05$), для заворота кишечника – $1,83 \pm 0,43$ ($p < 0,05$). Повышение ИСЛ свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности. Учитывая эти данные, следует отметить, что развитие эндоген-

ной интоксикации зависит не только от патологии, которая приводит к формированию острой кишечной непроходимости, но и от уровня ишемии и последующей реперфузии, усугубляющей течение процесса. В связи с этим проблема своевременной диагностики синдрома ишемии-реперфузии является актуальной и требует более глубокого изучения. Ранняя диагностика и дальнейший прогноз послеоперационных осложнений позволяют своевременно оптимизировать хирургическую тактику на ранних этапах послеоперационного периода.

Литература

1. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Под ред. В.С.Савельева. М.: Триада-Х, 2005.
2. Брискин Б.С., Смаков Г.М., Бородин А.С., Марченков А.Д. Обтурационная непроходимость при раке ободочной кишки. *Хирургия*. 1999; 5: 37–40.
3. Шии В.Ф., Шии А.И., Гриценко Е.Н. и др. Лапаротомия и интубация кишечника при перитонитах и кишечной непроходимости. Материалы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2004; 532–3.
4. Ярошенко И.Ф., Попова И.С., Фатх Тарик. Феномен no-reflow (невозобновления) кровотока (обзор литературы). Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. 2005; 2: 3–5.
5. Ярошенко И.Ф., Попова И.С., Фатх Тарик. Поражение тонкой кишки при ее ишемии-реперфузии. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. 2005; 1: 3–6.

6. El-Assal ON, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and intestinal ischemia. 2004.
7. Pierro A, Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg* 2004; 13 (1): 11–7.
8. Vallet B, Lund N, Curtis SE et al. Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994; 76: 793800.
9. Pawlik WW, Obuchowicz R, Biernat J et al. Role of calcitonin gene related peptide in the modulation of intestinal circulatory, metabolic, and myoelectric activity during ischemia-reperfusion. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51 (4): 933–42.
10. Hierbolzer C, Kallf JC, Audolfsson G et al. Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 1999; 68 (9): 1244–54.
11. Gute DC, Isbida T, Yanimizu K et al. Chronic ethanol consumption exacerbates microcirculatory damage in rat mesentery after reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280 (5): 939–48.
12. Bedirli A, Soyuer I, Mubtaroglu S et al. Role of granulocyte- macrophage colony-stimulating factor on apoptosis induced by ischemia-reperfusion in the intestinal epithelium. *Eur Surg Res* 2003; 35 (4): 357–62.
13. Глумчер Ф.С. Септический шок: новые концепции патогенеза. 2006; <http://m-l.com.ua/issues.php?aid=326#2252.htm>
14. Жидовинов А.А. Значение ЛДФ и цитокинового статуса в диагностике и прогнозировании осложнений распространенного перитонита. Областной клинической-100: Науч.-практич. сб. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005.
15. Жидовинов А.А. Факторы риска и алгоритм прогнозирования осложнений послеоперационного периода у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Волгоград, 2007.

Этапное лечение посттравматического перитонита у пострадавших с повреждениями живота при сочетанной травме

В.В.Багдасаров¹, Е.А.Багдасарова¹, В.Ш.Раишвили³, Д.Н.Проценко^{2, 3}, Д.А.Шапиро³

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова;

²Российский государственный медицинский университет;

³Городская клиническая больница №7, Москва

Введение

Неоднозначное определение послеоперационного перитонита и отсутствие унифицированной классификации приводят к статистическим парадоксам в показателях летальности [1, 2], делают несравнимыми статистические данные разных хирургических клиник. При формулировании послеоперационного диагноза обязательно присутствует определенный коэффициент субъективности у большинства хирургов.

При анализе структуры послеоперационного перитонита отмечена ведущая роль травмы органов живота, особенно в рамках сочетанной травмы, в связи с значительным ростом атрибутивной летальности [3]. Послеоперационный перитонит в подавляющем большинстве наблюдений развивается в результате диагностических, тактических и технических врачебных ошибок [4].

Интраабдоминальная инфекция является наиболее частой причиной летальности у пострадавших с травмой живота [1].

Атипичность течения послеоперационных осложнений, затруднения при выполнении первичной операции, а также недостаток навыков проведения повторных операций приводят к запоздалой диагностике и не всегда адекватной по объему релапаротомии «по требованию». Рост числа релапаротомий в 1990-е годы связан с изменением структуры показаний к релапаротомии «по требованию», релапаротомии «по необходимости» (по программе) и лапаростомии [5].

Недостаточная эффективность разнообразных способов санации брюшной полости в один этап при распространенном перитоните и частое отсутствие должной эффективности при ле-

чении распространенного перитонита приводят к персистированию или рецидиву внутрибрюшной инфекции [6–8].

Для того чтобы улучшить результаты лечения, авторы предлагают обратиться к концепции: или повторить вмешательство и убедиться в контроле за источником инфекции, или продолжить динамический контроль за морфологическими изменениями (Damage control – программная релапаротомия или лапаростомия).

Материалы и методы

Материалом настоящей работы являются результаты исследований, проведенных в период с 2000 по 2006 г. на кафедре госпитальной хирургии №2 Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова (клиническая база – Городская клиническая больница №7). Под наблюдением находились пострадавшие (n=84) с повреждениями живота при сочетанной травме. В 69% случаев (n=58) в послеоперационном периоде возникли интраабдоминальные гнойно-воспалительные осложнения. Основной причиной послеоперационных осложнений, потребовавших повторного чревосечения, были перитонит (31 наблюдение, 36,9%) и внутрибрюшные гнойники (27 случаев, 32,1%). Возраст обследованных пострадавших, которыми были преимущественно мужчины (n=58), колебался от 17 до 70 лет (32,55±12,22 года).

Дизайн исследования – проспективное, рандомизированное, сравнительное, открытое. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Группы пострадавших были идентичны по полу ($p=0,524$), возрасту ($p=0,811$), исходному уровню систолического артериального давления – АД

($p=0,991$), частоты сердечных сокращений – ЧСС ($p=0,247$), гемоглобина ($p=0,843$) и гематокрита ($p=0,644$).

У 41 пострадавшего с тяжелыми сочетанными повреждениями живота при приоритете абдоминальных повреждений, сопровождающихся геморрагическим шоком, выполняли этапное хирургическое лечение [«сокращенная лапаротомия» с программной (запланированной) повторной операцией – тактика «damage control»]. Послеоперационный период осложнился перитонитом у 2 больных, а среди 43 пострадавших, у которых была использована традиционная хирургическая тактика в полном объеме независимо от тяжести состояния, перитонит развился у 29 пострадавших.

Предлагаемый нами вариант лапаростомии [7] заключается в том, что после выполнения основных этапов релапаротомии с целью получения адекватного активного дренирования брюшной полости лапаротомную рану не ушивали. Выполняли дренирование сложных топографо-анатомических пространств неприсасывающимися дренажами (дренаж Чаффи-на, патент 1942 г.). Для предупреждения эвентрации поверх петель кишечника укладывается стерильная, перфорированная по всей поверхности (размер перфораций 4–5 мм) полиэтиленовая пленка (пищевая, промышленного производства), края которой должны заходить под края раны на 8–10 см. Пленка в просвете лапаротомной раны укрывается двухслойными марлевыми салфетками с левомеколевой мазью. Дозированную декомпрессию и внеочаговую фиксацию краев инфицированной лапаротомной раны с контролируемым диастазом 6–8 см выполняли с помощью

спиц от аппарата Илизарова. Использование спиц предупреждает значительную ретракцию прямых и косых мышц живота.

Для реализации программы исследования у пострадавших использовали следующие методы: измерение АД осциллометрическим методом на прикроватных мониторах «Philips M3», определение ЧСС на основании анализа одноканальной электрокардиограммы (ЭКГ), частоты дыхательных движений (ЧДД) по методу тетраполярной реографии, температуры тела термометрическим датчиком на прикроватных мониторах «Philips M3», контроль темпа мочеотделения, определение PaO_2 , PaCO_2 , pH артериальной крови (пункция бедренной артерии), концентрации электролитов плазмы с помощью аппарата «RapidLab 348», определение гемоглобина и лейкоцитов с помощью гематологического счетчика «ABX Mic-ros», концентрации креатинина плазмы, общего билирубина на биохимическом анализаторе фирмы «Bayer», исследование динамики и взаи-

мосвязи интраабдоминального давления с тяжестью состояния у 12 больных с послеоперационным перитонитом (оперированы в режиме релапаротомии «по требованию») проводили по G.Cheatham и соавт. (1998 г.).

Материалом для бактериологического исследования был экссудат из брюшной полости, взятый до санации и на всех этапах санации (1–2–3–4–5-е сутки). Исследование включало посев материала на искусственные питательные среды (5% кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среды Эндо и Сабуро), выделение чистой культуры возбудителей и определение их чувствительности к исследуемым антибиотикам на среде Мюллера–Хинтона (для гемофильной палочки – с добавлением 5% крови) с использованием дискодиффузионного метода либо с использованием автоматизированных систем с помощью прибора и панелей «MicroScan» фирмы «DADE». Исследование гемокультур проводили с помощью прибора «BACTEC 9050» («Becton Dickinson»).

Количественные исследования выполняли методом отсева исследуемого материала, который десятикратно разводили в пробирке с 0,9% раствором NaCl в соотношении от 1:10 до 1:100 000. 0,2 мл из каждого разведения переносили на чашку Петри со специальной средой для количественного бактериологического анализа. Через 48 ч термостатирования подсчитывали выросшие колонии. Для пересчета микробов на 1 мл экссудата количество колоний (n) умножали на цифру (k) и на 5:

$$C = n \times k \times 5.$$

Число колоний выражали в десятичных логарифмах колониеобразующих единиц в 1 мл жидкости ($\log \text{KOE/мл}$ – В.В.Мамыкина и соавт., 1978).

Клиренс вычисляли по формуле:

$$K = (C_1 - C_2 / C_1) \times 100,$$

где C_1 – концентрация микробов до санации, C_2 – концентрация микробов после санации.

Статистическую обработку клинических наблюдений выполняли при помощи программы «SPSS 13,0» на персональном компьютере «Toshiba SA50-492»: корреляционный анализ (вычисление коэффициента корреляции Спирмена), регрессионный анализ (линейная регрессия, бинарная логистическая регрессия), дисперсионный анализ – для параметрических величин с использованием F-критерия, а для непараметрических величин – критерия χ^2 (для таблиц 2x2 – в точном решении Фишера). Для оценки прогноза и тяжести состояния больных, эффективности разработанных тактических и технических приемов этапного лечения посттравматического перитонита при сочетанной травме в исследуемых группах использовали шкалу APACHE II и оценку органной дисфункции по шкале SOFA.

Решение о выборе режима программы дальнейшего хирургического лечения принимали во время релапаротомии по поводу перитонита с учетом выраженности интраоперационных изменений (табл. 1).

Результаты и обсуждение

Наиболее часто повреждения живота сочетались с черепно-мозговой травмой и травмой груди.

Анализ наблюдений свидетельствует о том, что и своевременно начатая операция не гарантирует благоприятный исход. По нашим

Таблица 1. Критерии интраоперационной макроскопической оценки органов брюшной полости для определения показаний к программе этапных санаций при распространенном перитоните (в баллах)

Интраоперационные признаки	Баллы
Характер экссудата:	
– фибринозно-гнойный	2
– гнойно-геморрагический (инфицированный гемоперитонеум)	3
– каловый	4
Количество экссудата:	
<250 мл	2
>250 мл	4
Наличие фибрина:	
плотные наслоения, трудно удаляемые	1
легко удаляемый, рыхлый	3
Признаки динамической кишечной непроходимости:	
– гастростаз до 500 мл	1
– гастростаз >500 мл	2
– инфильтрация стенки тонкой кишки незначительно выражена	1
– выражена	2
Формирующиеся абсцессы:	
нет	-
есть	3
Нагноение послеоперационной раны	2
Флегмона передней брюшной стенки	4

Таблица 2. Частота выделения (в %) и вид микрофлоры у больных с лапаростомой в зависимости от количества санаций

Вид возбудителя	1-я лапаротомия	Санация			
		1-я	2-я	3-я	4-я
<i>E. coli</i>	58,8	36,2	22,4	8,6	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,4	3,8	2,4	6,2	8,8
<i>Enterobacter</i>	10,6	5,4	11,6	11,8	10,2
<i>Streptococcus faecalis</i>	8,2	6,4	5,2	14,2	18,4
<i>Proteus</i>	3,8	5,2	5,4	5,4	7,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15,2	16,8	28,6	26,4	30,2
<i>Acinetobacter</i>	2,4	7,8	5,4	4,8	4,6

данным, непосредственный результат лечения повреждений живота при сочетанной травме во многом зависит от объема хирургической тактики (этапное хирургическое лечение – сокращенная лапаротомия – тактика damage control или традиционная тактика).

Среди пострадавших с индексом Алговера (ИА) более 1,0 (ЧСС/АД) выделили 2 группы: 1-я основная группа (тактика этапного хирургического лечения – сокращенная лапаротомия с программной повторной запланированной операцией – «damage control» – 41 пострадавший; 2-я контрольная группа (43 пострадавших) – традиционное хирургическое лечение.

Вероятность летального исхода в зависимости от длительности первичной операции оценена с помощью линейной и бинарной логистической регрессии. Установлено, что длительность оперативного вмешательства является весьма значимым предиктором летального исхода при закрытой сочетанной травме живота: при длительности операции более 109 мин можно с чувствительностью 100%, специфичностью 98% прогнозировать высокую вероятность летального исхода (более 97%).

Наиболее точная интраоперационная оценка риска неблагоприятного исхода возможна на основании шкалы органной дисфункции SOFA ($\rho=0,671$, $p<0,001$). При этом наиболее значимым показателем этой шкалы является сердечно-сосудистая компонента (величина среднего АД, потребность в вазопрессорах; $\rho=0,788$, $p<0,001$), которая претерпевает значительные изменения за время проведения оперативного вмешательства. Прогностическим маркером неблагоприятного исхода оказалось увеличение по сердечно-сосудистой компоненте шкалы SOFA на 2 балла и более ($p=0,02$). При таком росте величины сердечно-сосудистой недостаточности шкалы применение тактики «damage control» приводило к снижению послеоперационной летальности (до развития гнойно-воспалительных осложнений) по сравнению с группой контроля (48,8% против 86,0%, $p=0,033$).

Зависимость между вероятностью летального исхода и оценкой по шкале SOFA нелинейная, хорошо описывается моделью бинарной логистической регрес-

сии. С помощью бинарной логистической регрессии возможен расчет вероятности летального исхода по интраоперационной оценке по шкале SOFA ($p<0,001$): Вероятность летального исхода (%) = $1/[1+\exp(-0,865 \cdot \text{SOFA (баллы)} - 4,767)]$.

Общий процент правильной классификации (прогноза исхода) по интраоперационной оценке по шкале SOFA составил 83,3%, а правильной классификации среди умерших – 90,2%.

Тяжесть состояния пострадавших по APACHE II при поступлении в обеих группах не имела достоверных различий: $13,6 \pm 6,4$ и $14,2 \pm 6,8$, ИА – $1,58 - 1,9$ и $1,58 - 1,85$ соответственно.

Основной причиной послеоперационных осложнений, потребовавших повторного чревосечения, были перитонит (31 наблюдение, 36,9%) и внутрибрюшные гнойники (27 случаев, 32,1%).

Решающую роль в лечении послеоперационного (посттравматического) перитонита при повторном чревосечении играет правильно выбранная хирургическая тактика.

Оценки только степени тяжести больного без учета выраженности интраоперационных изменений при выборе индивидуальной хирургической тактики в условиях распространенного перитонита недостаточно [7]. Для этой цели мы создали систему интраоперационной оценки состояния органов брюшной полости при перитоните (см. табл. 1).

Интраоперационная оценка более 15 баллов является неблагоприятным прогнозом, что служит показанием к этапным санациям (лапаростома).

Лапаростомия в последние годы стала едва ли не методом выбора при лечении распространенного перитонита [9]. Ее потенциальные преимущества очевидны: удастся активно дренировать брюшную полость, избежать некроза краев раны при ушивании срединного разреза в случаях выраженного отека тканей и пареза кишечника, снизить внутрибрюшное давление; обеспечивается лучшая экскурсия диафрагмы; в значительной степени удастся предотвратить развитие синдрома интраабдоминальной гипертензии с его почечными, легочными и гемодинамическими проявлениями [9].

В то же время неправильный выбор показаний и технических ре-

шений при формировании лапаростомии опасен возникновением тонкокишечных свищей, массивных потерь жидкостей, гипотермией и эвентрацией [5, 7, 8, 10].

Патогенетическим обоснованием для выбора метода лечения были результаты наших исследований по изучению места и роли лапаростомии при лечении перитонита [7], а также динамики внутрибрюшного давления у пострадавших с тяжелыми повреждениями живота.

Установлена корреляционная связь между уровнем интраабдоминальной гипертензии и тяжестью состояния больных ($p>0,05$). Увеличение интраабдоминального давления совпадало с увеличением количества баллов по шкале SOFA, что свидетельствовало об ухудшении тяжести состояния и развитии органной дисфункции.

Лапаростомия (дозированная декомпрессия) у 8 из 12 больных, которые были оперированы в режиме релапаротомии «по требованию», позволила уменьшить дальнейший рост интраабдоминальной гипертензии и предупредить развитие полиорганной недостаточности. У остальных больных с традиционным лечением (4 человека) прогрессирование перитонита приостановить не удалось, что привело к синдрому интраабдоминальной гипертензии и прогрессированию полиорганной недостаточности.

Основная цель лапаростомии с этапными санациями – контроль за течением перитонита и своевременная коррекция изменений в брюшной полости.

К недостаткам традиционной релапаротомии «по требованию» при перитоните относим недостаточность однократной санации при первичной операции, несвоевременную диагностику возникающих интраабдоминальных осложнений и позднюю релапаротомию.

В наших наблюдениях лапаростомию с этапными санациями во время релапаротомии применяли при следующих показаниях:

- разлитой гнойный или каловый перитонит;
- анаэробное инфицирование брюшной полости;
- инфицированный гемоперитонеум;
- невозможность одномоментной ликвидации источника перитонита;
- множественные гнойники брюшной полости;

- состояние лапаротомной раны (инфицированная эвентрация, флегмона передней брюшной стенки);
- синдром интраабдоминальной гипертензии;
- токсическая или терминальная стадия перитонита, соответствующая сепсису;
- макроскопическая интраоперационная оценка состояния органов брюшной полости 15 баллов и более.

У 19 (61,3%) пострадавших при лечении перитонита использовали лапаростомию с программными санациями, у 12 (38,7%) – релапаротомию «по требованию». От релапаротомии «по программе» мы отказались, так как считаем нецелесообразным закрывать брюшную полость наглухо при продолжающемся перитоните, чтобы через 24–48 ч вновь открывать ее.

Первую санацию после формирования лапаростомы выполняли через 12–24 ч. Показания и сроки последующих санаций определялись характером интраоперационных изменений органов брюшной полости (15 баллов) и оценкой степени органной дисфункции по шкале SOFA (4–5 баллов). В среднем у 1 больного выполняли $3,6 \pm 0,6$ санаций. После 2–4 санаций интервал между ними увеличивали до 48 ч. По нашим данным, оптимальным следует считать выполнение 3–4 санационных вмешательств (если не возникал третичный перитонит), так как в последующем преимущество открытого ведения живота утрачивается, угроза развития осложнений возрастает, а первоначальный лечебный эффект уменьшается.

Критерием завершения санационных вмешательств являлась макроскопическая, интраоперационная оценка органов брюшной полости менее 15 баллов.

Однако следует указать, что и степень органной дисфункции определяет сроки закрытия лапа-

ростомы. При наличии дыхательной и сердечной недостаточности, интраабдоминальной гипертензии более 20 мм рт. ст., возникающей после сведения лапаротомной раны, следует воздержаться от закрытия брюшной полости (по возможности в этих случаях ушивали только кожу).

Для оценки этапных санаций у больных с лапаростомой мы провели у 19 пострадавших качественные и у 12 – количественные бактериологические исследования. Методика лапаростомии позволяла выполнять забор перитонеального экссудата при каждой санации. Результаты исследования свидетельствовали о том, что у подавляющего большинства больных перитонит вызывали микробные ассоциации. Доминирующей флорой в перитонеальном экссудате была кишечная палочка (58,8%). Этапные санации приводили к снижению их удельного веса и заметному преобладанию нозокомиальной флоры, частота выделения которой к 4-й санации увеличивалась (табл. 2).

Количественное определение микробной обсемененности перитонеального экссудата в соответствии со сроками программируемых санаций выявило выраженное снижение концентрации микробов в результате неоднократных санаций. Концентрация микробов в 1 мл до санации составила $3,82 \pm 0,22$ IgKOE/мл, а после 3-й – $1,20 \pm 0,12$ IgKOE/мл. Этапная санация у больных с лапаростомой обеспечивала очищение брюшной полости в среднем на 72%, что свидетельствует о положительной динамике клиренса.

Высокую летальность (48,4%: из 31 умерли 15) среди пострадавших с повреждением живота при сочетанной травме, осложненной разлитым послеоперационным перитонитом (лапаростомия – умерли 5, и релапаротомия «по требованию» – умерли 10), можно объяснить выбором объе-

ма повторной операции на релапаротомии, способом ведения послеоперационного периода и характером интра- и экстраабдоминальных осложнений.

Лапаростомия с этапными санациями при правильном понимании преимуществ и недостатков метода с учетом адекватно выполненной хирургической коррекции является, по нашим данным, эффективным методом интенсивной терапии при лечении разлитого послеоперационного перитонита, помогает своевременно диагностировать, устранять послеоперационные осложнения, а также значительно снижать летальность.

Литература

1. Ефименко Н.А., Брюсов П.Г. Терминологические особенности и обоснование клинической классификации послеоперационного перитонита. Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции хирургов. Улан-Удэ, 1997; 80–1.
2. Канишин Н.Н. Закрытое аспирационно-промывное лечение нагноительных процессов. М., 1993.
3. Абакумов М.М., Лебедев Н.В., Малафеев В.И. Повреждения живота при сочетанной травме. М., 2005.
4. Григорьев Е.Г., Расулов Р.И., Бельков Ю.А. Хирургия повреждений магистральных сосудов и органов живота. Новосибирск: Наука, 2003.
5. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит. М., 2006.
6. Гостищев В.К. Пособие по лапаростомии при распространенном перитоните. М., 1992.
7. Казарова Е.А. Роль полуклассической лапаростомии в комплексном лечении распространенного перитонита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
8. Моше Шайн. Здравый смысл в неотложной абдоминальной хирургии. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
9. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Чубченко С.В. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние проблемы в 2007 г. Инф. в хир. 2007; 5 (3): 20–9.
10. Киришина О.В. Место и возможности лапаростомии в комплексном лечении распространенного перитонита. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
11. Cheatham ML. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. New Horiz, 1999; 96–115.

Факторы риска летального исхода при политравме

Р.М.Габдулхаков¹, М.В.Тимербулатов¹, Е.Б.Гельфанд², Б.Р.Гельфанд², Д.Н.Проценко²,
А.И.Ярошецкий²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа;

²Российский государственный медицинский университет, Москва

Травматизм в нашей стране и за рубежом приобрел гигантские масштабы и имеет тенденцию к постоянному увеличению [1–3]. Чаще стали развиваться множественные и сочетанные повреждения, сопровождающиеся развитием шока [4–5]. Тяжелая механическая травма в настоящее время является одной из трех основных причин смертности, причем у населения до 40 лет эта причина вышла на 1-е место. Снижение летальности от тяжелой механической травмы является одним из приоритетных направлений в развитии современной медицины.

Учитывая важность проблемы, нами по материалам крупного многопрофильного стационара была предпринята попытка выявить наиболее значимые факторы, определяющие исход тяжелой травмы.

Общий уровень летальности при тяжелой механической травме зависит от своевременности и качества оказания догоспитальной помощи [6, 7]. Примером могут служить развитые западные страны, где улучшение скорой медицинской помощи позволило в разы снизить летальность от дорожно-транспортной травмы.

Стержневым моментом лечения тяжелой травмы является своевременная адекватная респираторная поддержка. Без разрешения проблем, связанных с оптимизацией транспорта кислорода, представляется затруднительным решение вопроса эффективной интенсивной терапии. Несомненно, что достижение достаточного уровня кислородного обмена возможно лишь с помощью комплексного подхода к терапии, который включает оптимизацию сердечного выброса, нормализацию газового и клеточного состава крови.

Эффективная интенсивная терапия возможна только при условии адекватного оперативного вмешательства [8, 9]. Однако все еще остается высоким использование в ранней диагностике высокотравматичных оперативных вмешательств, что в свою очередь усугубляет тяжесть состояния пострадавших. Использование малоинвазивных видеоскопических хирургических технологий позволило бы решить вопросы срочности и объема операции, а также обеспечить контроль за состоянием поврежденных органов.

Целью исследования явилась оценка влияния на исходы поли-

травмы догоспитального времени, профиля бригад скорой помощи, времени начала адекватной респираторной поддержки, а также стратегии хирургической помощи в раннем периоде при подозрении на повреждение органов брюшной полости.

Материалы и методы

Данная работа выполнена по результатам исследования 428 больных с политравмой, экстренно госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии ГКБ №21 г. Уфы в период с 2001 по 2006 г. Критериями исключения явились: смерть в первые 3 ч с момента госпитализации при наличии несовместимых с жизнью повреждений. Средний возраст пострадавших составил $45,8 \pm 17,9$ года, доля мужчин – 58,3%, женщин – 41,7%.

Тяжесть травмы при поступлении оценивали по шкалам AIS (Abbreviated Injury Scale) и ISS (Injury Severity Score), тяжесть состояния – по протоколам RTS (Revised Trauma Score), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score), LODS (Logistic Organ Dysfunction System Score).

Таблица 1. Тяжесть состояния при поступлении и летальность в зависимости от догоспитального времени у пострадавших с ISS ≥ 30 баллов (M ± SD)

Догоспитальное время, мин	ISS, баллы	APACHE II, баллы	SAPS II, баллы	LODS, баллы	MODS, баллы	Летальность, %
<30 (n=52)	41,3±14,7	24,8±8,92	53,2±19,5	7,12±4,64	8,66±4,08	48,1
30–60 (n=92)	42,6±11,5	27,1±8,98	58,7±20,4	8,23±4,29	9,4±4,15	70,7*
>60 (n=25)	41,1±13,3	29,5±8,60*	64,1±18,3*	9,74±4,34*	11,7±4,18**	88**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с госпитализированными в первые 30 мин.

Таблица 2. Тяжесть состояния при поступлении и летальность в зависимости от профиля бригад скорой медицинской помощи у пострадавших с ISS = 15–45 баллов (M ± SD)

Профиль	ISS, баллы	APACHE II, баллы	SAPS II, баллы	LODS, баллы	MODS, баллы	Летальность, %
Реанимационные бригады (n=98)	26,9±10,6	14,1±7,29	32,5±18,3	4,68±3,22	5,13±2,61	18,4
Линейные бригады (n=158)	25,7±9,64	16,6±9,16*	38,4±21,4*	5,87±3,78*	6,31±3,47*	31,0*
Попутный транспорт (n=8)	25,2±10,1	15,7±8,22	37,1±19,3	5,42±3,64	5,92±3,39	37,5

* $p < 0,05$ по сравнению с реанимационными бригадами.

Пациенты стратифицированы в зависимости от тяжести политравмы по шкале ISS: I степень (ISS до 15 баллов, $n=81$), II степень (ISS=15–29 баллов, $n=178$), III степень (ISS=30–44 балла, $n=86$) и IV степень – крайне тяжелая травма с небольшим шансом на выживание (ISS \geq 45 баллов, $n=83$). Пациенты также стратифицированы по продолжительности догоспитального времени (до 30 мин, 30–60 мин и более 60 мин), по времени начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с момента травмы (до 60 мин, через 60–180 мин, более 180 мин), в зависимости от тактики хирургического лечения (лапаротомии или минимально-инвазивные технологии).

Прогностическую значимость факторов риска летального исхода оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Относительную силу взаимосвязи между факторами риска и исходом болезни определяли как отношение шансов (ОШ) и отношение рисков (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «SPSS 11.0», «Med Calc». Мерой центральной тенденции данных служило среднее арифметическое ($\text{mean} - M$), мерой рассеяния – стандартное отклонение ($\text{standard deviation} - SD$), достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью дисперсионного анализа. Категоризированные переменные сравнивали с помощью χ^2 -теста, с поправкой Йетса на непрерывность. Достоверность изменений средних вели-

чин признавалась при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании тяжесть травмы при поступлении по AIS составила $9,8 \pm 4,50$, по ISS – $23,4 \pm 16,1$ и по GCS – $11,3 \pm 2,85$ балла. В стационаре умерли 137 (32%) пациентов.

Влияние догоспитального времени на летальность

Нами проведена оценка тяжести при поступлении и определена летальность в разных по шкале тяжести травмы ISS группах пострадавших в зависимости от догоспитального времени. У пострадавших с ISS=15–29 баллов, госпитализированных в течение 30 мин ($n=41$), летальность составила 9,8%, в течение 30–60 мин ($n=81$) – 13,6%, более 60 мин ($n=56$) – 17,9% ($\chi^2=1,31$; $df=2$; $p=0,52$). Из этого мы можем сделать вывод, что при ISS=15–29 баллов догоспитальное время статистически значимо не влияет на летальность.

Оценка тяжести при поступлении и исходов лечения в зависимости от длительности догоспитального времени у больных с тяжелой и крайне тяжелой политравмой (ISS \geq 30 баллов) представлены в табл. 1. Исследования показали, что у больных, госпитализированных в первые 30 мин, тяжесть состояния по шкале APACHE II на 19,0% ($p=0,03$), SAPS II – на 20,5% ($p=0,02$), выраженность органных дисфункций по LODS – на 36,8% ($p=0,02$), летальность на 39,9% ($\chi^2=9,70$; $p=0,003$; ОШ 7,92, 95% ДИ 1,90–38,03; ОР 1,83, 95%

ДИ 1,26–2,21), чувствительность – 0,47 (95% ДИ 0,38–0,52), специфичность – 0,90 (95% ДИ 0,76–0,97) ниже, чем у пострадавших госпитализированных через 60 мин после травмы.

Таким образом, важнейшим фактором риска, определившим исход при тяжелой политравме, явилось догоспитальное время, и только госпитализация в первые 30 мин достоверно значимо влияла на летальность.

Влияние профиля бригад догоспитальной помощи на исход

В исследуемой нами когорте у пострадавших с ISS до 15 и с ISS \geq 45 баллов профиль бригад догоспитальной помощи не влиял на летальность ($p > 0,05$), тогда как у пострадавших с ISS=15–45 баллов изменения были статистически значимыми (табл. 2). Из 264 пациентов с ISS=15–45 баллов 98 (37,1%) догоспитальную помощь обеспечили реанимационные бригады, 158 (59,8%) – линейные бригады и 8 (3,0%) были доставлены попутным транспортом. Исследования показали, что при одинаковой степени тяжести травмы по шкалам AIS и ISS тяжесть состояния при поступлении в стационар по системам APACHE II на 17,7% ($F=5,24$; $p=0,02$), SAPS II на 18,2% ($F=5,12$; $p=0,02$), выраженность органных дисфункций по LODS на 25,4% ($F=6,70$; $p=0,01$) выше в группах, в которых догоспитальную помощь оказывали линейные бригады. Летальность также ($\chi^2=4,37$; $p=0,037$; ОШ 2,00, 95% ДИ 1,04–3,86; ОР 1,69, 95% ДИ 1,03–2,87), чувствительность –

Таблица 3. Летальность в зависимости от сроков начала ИВЛ с момента травмы у пострадавших с ISS \geq 30 баллов

Показатель	Группа			Всего ($n=169$)
	1-я ($n=47$)	2-я ($n=88$)	3-я ($n=34$)	
Умерли:				
абс.	22	62	28	112
%	46,8	70,5*	82,4**	66,3*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой.

Таблица 4. Летальность (в %) при сочетанной абдоминальной травме

Показатель	Лапаротомия ($n=71$)	Лапаротомия		Лапароскопия ($n=102$)
		лечебная ($n=42$)	диагностическая ($n=29$)	
ISS	$32,4 \pm 14,1^*$	$35,1 \pm 12,7^*$	$28,3 \pm 11,9$	$24,7 \pm 12,3$
Умерли:				
абс.	42	26	16	31
%	59,2*	61,9*	55,2*	30,4

* $p < 0,05$ по сравнению с лапароскопией.

0,73 (95% ДИ 0,62–0,82), специфичность – 0,42 (95% ДИ 0,39–0,46) выше (на 12,6%) в группах, где догоспитальную помощь оказывали линейные бригады скорой медицинской помощи.

Таким образом, оказание догоспитальной помощи реанимационными бригадами позволило сгладить выраженность органических дисфункций к моменту госпитализации в стационар, снизить летальность ($p < 0,05$).

Основы интенсивной терапии респираторной недостаточности

В связи с поставленными в работе задачами, нами проведено исследование влияния на летальность времени начала от момента получения травмы ИВЛ. Показаниями для перевода на ИВЛ были клинические и лабораторные признаки нарастания гипоксемии, а также выполнение срочных оперативных вмешательств. В зависимости от времени начала ИВЛ с момента травмы пациенты с ISS ≥ 30 баллов были разделены на три группы: в 1-й 47 (28%) пациентов – ИВЛ начата в первые 60 мин; во 2-й – 88 (52%) – в период от 60 до 180 мин; в 3-й – 34 (20%) – более чем через 180 мин (табл. 3). Проведенные расчеты показали, что время перевода на ИВЛ в высокой степени достоверности влияет на летальность ($\chi^2 = 12,6$; $df = 2$; $p = 0,002$).

При оценке значимости различий в 1-й и 2-й группах получены следующие значения: $\chi^2 = 6,32$, $p = 0,013$, ОШ 2,71 (95% ДИ 1,22–6,04); ОР 1,51 (95% ДИ 1,08–2,18), чувствительность – 0,74 (95% ДИ 0,67–0,80), специфичность – 0,49 (95% ДИ 0,38–0,60), т.е. риск летального исхода во 2-й группе в 1,51 раза был выше, чем в 1-й.

При сравнении 1-й и 3-й групп получены следующие значения: $\chi^2 = 9,10$, $p = 0,004$, ОШ 5,30 (95% ДИ 1,68–17,52), ОР 1,76 (95% ДИ 1,21–2,31), чувствительность – 0,56 (95% ДИ 0,47–0,63), специфичность – 0,81 (95% ДИ 0,66–0,91), т.е. риск летального исхода в 3-й группе в 1,76 раза выше, чем в 1-й.

При сравнении 2-й и 3-й групп результаты оказались статистически незначимыми ($\chi^2 = 1,23$; $p = 0,27$). Это значит, что время начала ИВЛ именно в 1-й час влияет на исход лечения.

При оценке значимости различий между 1-й, а также 2-й + 3-й

группами получены следующие значения: $\chi^2 = 9,87$, $p = 0,003$, ОШ 3,20 (95% ДИ 1,50–6,85), ОР 1,58 (95% ДИ 1,16–2,26), чувствительность – 0,80 (95% ДИ 0,75–0,85), специфичность – 0,44 (95% ДИ 0,33–0,54). В целом риск летального исхода при переводе больных на ИВЛ через 1 ч увеличивался в 1,58 раза.

Таким образом, при тяжелой политравме лишь ранняя (в первые 60 мин с момента травмы) адекватная респираторная поддержка позволяет снизить летальность ($p < 0,01$).

Тактика обеспечения хирургического лечения при абдоминальной травме

Из всех пациентов 173 (40,4%) выполнены хирургические вмешательства в результате подозрения на повреждение органов брюшной полости: 102 – лапароскопия, 71 – лапаротомия (табл. 4). Среди пострадавших, которым выполнена лапаротомия, тяжесть травмы по шкале ISS на 7,7 балла ($F = 14,5$; $p < 0,001$), летальность на 28,8% ($\chi^2 = 13,04$; $p = 0,001$) были выше, чем у пострадавших, которым выполнена лапароскопия. По возрасту группы не различались.

Из 71 пострадавшего у 29 (40,8%) лапаротомия носила диагностический и у 42 (59,2%) – лечебный характер. Тяжесть травмы по шкале ISS в группах диагностической и лечебной лапаротомии достоверно значимо отличались ($F = 5,17$; $p = 0,03$), а летальность не различалась ($\chi^2 = 0,10$; $p = 0,75$). На основе представленных данных мы также можем констатировать, что среди пострадавших с подозрением на повреждение органов брюшной полости только 42 (24,3%) нуждались в проведении оперативного вмешательства, тогда как у 131 (75,7%) операция носила диагностический характер. Причем в группе, где была проведена диагностическая лапаротомия, летальность была на 24,8% выше ($\chi^2 = 4,99$; $p = 0,026$; ОШ 2,82, 95% ДИ 1,12–7,15; ОР 1,82, 95% ДИ 1,07–2,76; чувствительность – 0,34, 95% ДИ 0,23–0,44; специфичность – 0,85, 95% ДИ 0,79–0,90) в сравнении с пациентами, которым выполнена лапароскопия, хотя по тяжести травмы группы не различались ($F = 1,96$; $p = 0,16$). Следовательно, мы можем предположить, что различия в летальности обусловлены дополнительной травмой – диагностической лапаротомией.

Таким образом, выполнение лапароскопии позволило избежать необоснованных лапаротомий, осуществить адекватный контроль повреждений органов брюшной полости, снизить летальность.

Заключение

Факторами риска летального исхода при политравме являются поздняя госпитализация, недостаточное качество догоспитальной медицинской помощи, поздний перевод на управляемое дыхание, необоснованное применение на ранних этапах агрессивных хирургических технологий. Так, сокращение догоспитального времени до 30 мин у пострадавших с ISS ≥ 30 баллов позволяет снизить риск смерти в 1,83 раза в сравнении с пострадавшими, госпитализированными через 60 мин после травмы; обеспечение догоспитальной помощи реанимационными бригадами пострадавшим с ISS > 15 –44 баллов повышает выживаемость в 1,69 раза; перевод на управляемое дыхание в первые 60 мин с момента травмы у пострадавших с ISS ≥ 30 баллов позволяет в 1,58 раза увеличить шанс выживаемости. Применение малоинвазивных хирургических технологий позволило осуществить адекватный контроль повреждений брюшной полости, избежать необоснованных лапаротомий, снизить относительный риск смерти в 1,82 раза.

Литература

1. Евдокимов Е.А. Дорожно-транспортный травматизм и неотложная медицина. *Анестезиол. и реаниматол.* 2007; 4: 4–6.
2. Миронов С.П., Кокорина Е.П., Андреева Т.М., Огрызко Е.В. Состояние травматологоортопедической помощи населению Российской Федерации. *Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.П. Приорова.* 2007; 3: 3–10.
3. Goris RA. *Trauma Research in Europe.* *Eur J Trauma* 2002; 5 (28): 275–9.
4. Гаврилин С.В., Герасимов Г.Л., Бояринцев В.В., Лопата В.Н. Организация анестезиологической и реаниматологической помощи раненым и пострадавшим в крупном специализированном стационаре. *Анестезиол. и реаниматол.* 2005; 4: 67–70.
5. Marianne EC, Samuel EW, Stephanie L et al. MHA Significant Correlation of Trauma Epidemiology With the Economic Conditions of a Community. *Arch Surg* 2004; 139: 1350–5.
6. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
7. Lavoie A, Tsakonias E, Sampalis JS, Frchette P. Medical Specialties Assuming the Role of Trauma Team Leader in Canadian Trauma Centers. *Eur J Trauma* 2003; 3 (29): 145–.
8. Абакумов М.М., Лебедев Н.Б., Малиярчук В.И. Повреждения живота при сочетанной травме. М.: Медицина, 2005.
9. Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Тимербулатов М.В., Хасанов А.Г. Хирургия абдоминальных повреждений. *Башкирский гос. мед. ун-т. М.: МЕДпресс-информ,* 2005.

Сравнительное хромато-масс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и перитонеальном экссудате брюшной полости при гангренозно-перфоративном аппендиците

Н.Б.Бойко, Г.А.Осипов, Н.В.Белобородова, В.А.Курчавов

Детский центр лабораторной диагностики ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова, Москва

Введение

Абдоминальная инфекция справедливо считается эндогенной по своей природе [1], поэтому в область травмы попадают прежде всего эндогенные микробы из кишечника, полости рта, кожи и других мест обитания микроорганизмов в теле человека. Результаты микробиологических исследований в специализированных лабораториях показывают, что инфекции носят смешанный характер с участием аэробных, анаэробных бактерий и микроскопических грибов [2–4]. Однако при традиционных микробиологических исследованиях можно выявлять лишь несколько «удобных» для культивирования аэробных/анаэробных микроорганизмов и грибы рода *Candida*. Поэтому в качестве наиболее часто выявляемых патогенов раневой инфекции упоминаются *S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.* [5].

Более полную информацию о составе инфекции можно получить при использовании метода газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС), который позволяет количественно определять в биологическом материале концентрацию маркеров микроорганизмов [6]. Они могут быть выявлены среди других химических составляющих суммарной биомассы биологических объектов и использованы для реконструкции видового состава микстинфекции [7, 8]. Ранее нами описаны примеры обнаружения микроорганизмов при инфекционных процессах методом ГХ-МС [9, 10], в том числе при детектировании маркеров микроорганизмов в крови доноров в норме и у пациентов с эндокердитом при сопоставлении их профилем в послеоперационном материале [11].

Целью настоящего исследования являлось получение дополнительных сведений о составе мик-

роорганизмов смешанной абдоминальной инфекции посредством выявления маркеров микроорганизмов в перитонеальной жидкости и крови пациентов.

Методы

Образцы проб. Изучали пробы крови и перитонеального экссудата, отобранного при аппендэктомии у детей разного возраста (n=10) с осложненным аппендицитом (табл. 1), поступивших на лечение в Московский центр детской хирургии. Образцы обрабатывали сразу после отбора. При невозможности немедленного анализа их замораживали при -5°C.

Газовая хроматография – масс-спектрометрия. Пробы в количестве 0,05 мл высушивали при добавлении метанола и подвергали кислому метанолизу в 1 M HCl в метаноле для получения метиловых эфиров жирных кислот, а затем обрабатывали в N,O-бис(триметилсилил)-трифтор-

Таблица 1. Результаты микробиологического исследования перитонеального экссудата от пациентов с осложненным аппендицитом (n=10)

Шифр пробы	Диагноз	Данные посева
001	Гангренозный аппендицит	Густой рост <i>E. coli</i> L+, редкий рост <i>Bacteroides fragilis</i> , единичные грамположительные кокки
003	Гангренозно-перфоративный аппендицит, ограниченный перитонит	Густой рост <i>E. coli</i> L+, <i>Bacteroides ovatus</i> , редкий рост <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Lactobacillus minutus</i>
006	Гангренозно-перфоративный аппендицит, разлитый гнойный перитонит	Густой рост <i>E. coli</i> L+, <i>Bacteroides distasonis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i>
008	Гангренозно-перфоративный аппендицит, ограниченный гнойный перитонит	<i>Bacteroides spp.</i>
020	Гангренозно-перфоративный аппендицит, ограниченный перитонит	<i>E. coli</i> L+
021	Гангренозно-перфоративный аппендицит, разлитый гнойный перитонит	<i>E. coli</i> L+, <i>E. coli</i> L-
025	Гангренозно-перфоративный аппендицит, ограниченный гнойный перитонит	<i>Bacteroides fragilis</i> , анаэробные грамположительные палочки
026	Гангренозно-перфоративный аппендицит, периаппендикулярный абсцесс	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Str.constellatus</i> , <i>Lactobacillus cateniforme</i> , <i>Tissierella praecutata</i>
044	Гангренозно-перфоративный аппендицит, ограниченный гнойный перитонит	Нет роста
220	Гангренозно-перфоративный аппендицит, ограниченный гнойный перитонит	<i>E. coli</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>S. intermedius</i>

ацетамиде для получения триметилсилильных эфиров гидроксикислот. Реакционную смесь эфиров в количестве 1 мкл вводили в инжектор ГХ-МС системы «GCMC QP-2000 Shimadzu». Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой Ultra-1 «Hewlett Packard» длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм. Режим анализа – программированный, скорость нагрева термостата колонки – 5 град/мин в диапазоне 130–320°C. Детали аналитической процедуры аналогичны описанным ранее [9, 10].

Результаты

Классическим микробиологическим методом при посеве на селективные среды для аэробов и анаэробов в перитонеальный экссудат обнаружены *E. coli*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Candida albicans*, анаэробные грамположительные палочки, *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium spp.* и другие микроорганизмы (см. табл. 1). Посевы крови от этих больных были отрицательными.

При ГХ-МС-исследовании фракции жирных кислот проб крови и перитонеального экссудата обнаружено, что основными компонентами (на уровне относительного содержания более 1%) являются четные кислоты с 12–18 атомами углерода: C18:1, C16:0, C18:2, C18:0, C16:1 (в порядке уменьшения содержания в профиле жирных кислот), а также полиненасыщенные жирные кислоты C20:n, C22:n, холестерин, альдегиды и 2-оксикислоты. Иногда величину 1% превышает содержание длинноцепочечных кислот C20–C26. Нечетные кислоты – C15:0 и C17:0 – составляют около 1% каждая. Перечисленные вещества являются липидными компонентами клеток организма человека и составляют естественный фон, на котором с помощью метода ГХ-МС селективных ионов в исследованных пробах выявлены минорные компоненты, специфичные для микроорганизмов, а не для клеток человека.

Кровь 10 пациентов с осложненным аппендицитом исследовали на содержание этих веществ. Одновременно аналогичным способом проведено их количественное определение в гнойном экссудате, взятом во время операции аппендэктомии (табл. 2).

При сравнении пар биологических жидкостей (кровь/экссудат) наблюдалось превышение нормы по крови для многих химических веществ – маркеров микроорганизмов. В качестве критерия сравнения нами использовалась норма концентраций маркеров в крови, так как не имелось возможности говорить о норме в экссудате. Клиническую значимость имеют микроорганизмы, концентрация маркеров которых более чем в 2 раза превышает значения медианы распределения в норме (см. первую колонку табл. 2) [12, 13]. Как видно из табл. 2, все пробы (и кровь, и перитонеальный экссудат), за исключением двух, показывают клинически значимые превышения по маркеру *Clostridium perfringens*, что соответствует диагнозу «гангренозный». Бактериологического подтверждения не получено, по-видимому, из-за трудности выделения *C. perfringens* классическим микробиологическим методом. Выявлены совпадения по *E. coli* и *Bacteroides* при посеве на среды для аэробов и анаэробов соответственно и при анализе по маркерам жирных кислот методом ГХ-МС. Маркеры энтерококков и лактобацилл (19сус – лактобацилловая кислота) присутствуют в профилях минорных жирных кислот, что находит подтверждение в росте этих бактерий на культуральных средах. Результаты сопоставления частоты выявляемости микроорганизмов методом ГХ-МС и классическим микробиологическим методом представлены в табл. 3.

Обсуждение

Минорные жирные кислоты, обнаруженные при исследовании перитонеального экссудата, не характерны для липидов клеток человека, но специфичны для микробов [14]. Часть микроорганизмов, диагностируемых средствами клинической бактериологической лаборатории, мы подтверждаем в этой работе. Прямое подтверждение наличия всех определяемых по маркерам микроорганизмов известными методами (селективных сред, генетическими, иммунными) оказалось практически невозможным, поскольку большинство из них доступно культивированию лишь в специализированных лабораториях. Обнаружение тех же маркеров в крови не означает, что в ней присутствуют активные микробные

клетки. Важно, что их компоненты попадают в кровь и могут быть определены в ней методом ГХ-МС в режиме фрагментных ионов. Независимо от очага воспаления микробные маркеры постоянно и быстро поступают в кровь вместе с фагоцитами и белками-переносчиками [15]. Кажущаяся высокая концентрация малых молекул в крови создается за счет поступления структурных жирных кислот со стенки кишечника [16]. Как отмечалось в экспериментальной части, во всех пробах перитонеального экссудата содержатся большие концентрации маркера *C. perfringens* – 10-оксистеариновой кислоты. Ее одновременное обнаружение в крови означает, что гангренозный характер перитонита может быть заранее определен с применением ГХ-МС до операции. В большинстве исследованных проб концентрация этого маркера в крови превышает клинически значимый уровень.

Известно, что выделение микроорганизмов на питательных средах – сложный процесс, зависящий от очень многих факторов. Чередование удач (рост получен) и неудач (роста нет) затрудняет интерпретацию этиологической значимости того или иного микроорганизма в развитии нозологической формы инфекционного заболевания. В частности, гангренозно-перфоративный аппендицит считается полиэтиологическим, а о выделении клостридий при данном заболевании упоминается лишь в отдельных работах наряду с другими бактериями. Проведенное нами исследование позволяет говорить о ведущей роли клостридий в развитии деструктивно-некротических изменений в стенке кишки при гангренозно-перфоративном аппендиците на основании объективных данных.

Сопоставление данных анализа микробных маркеров в перитонеальном экссудате и крови, а также их соотношение с результатами посева на культуральные среды в первую очередь позволяет заключить, что маркеры бактерий очага воспаления (перитонеальный экссудат) прослеживаются в крови и находят подтверждение в посеве. Данные по перитонеальному экссудату представляют наиболее полную информацию о микроорганизмах, присутствующих в перитонеальной области, так как в ней очевидно присутствуют как целые клетки, так и

их фрагменты, образовавшиеся в результате естественной гибели бактерий и их переваривания фагами на слизистой оболочке и в тканях локуса. Поэтому не все организмы, детектируемые по маркерам, обнаруживаются при культивировании на средах: не все ви-

ды представлены в перитонеальном экссудате в жизнеспособном состоянии.

В культурах аэробов везде обнаруживаются *E. coli*. В основном это совпадает с данными метода ГХ-МС, за исключением, вероятно, случаев, где последний не чув-

ствителен (менее 10^4 кл/мл). *P. aeruginosa* обнаружена обоими методами одновременно в пробе 003, а в пробах 006, 025 и 026 – только масс-спектрометрически. Этот микроорганизм имеет надежный маркер – 2-гидроксиллауриновую кислоту и может давать

Таблица 2. Состав жирных кислот (в нг/мл) исследованных проб крови и перитонеального экссудата пациентов с осложненным аппендицитом

Жирная кислота	Краткое обозначение	Вероятный микроорганизм	Норма	№ и вид пробы									
				001		003		006		008		020	
				кровь	выпот	кровь	выпот	кровь	выпот	кровь	выпот	кровь	выпот
10-Гидроксистеариновая	10h18/273	<i>C. perfringens</i>	105	1913	2607	1035	759	2131	2446	630	314	556	7308
Оксиизогептадекановая	hi17/175	<i>B. fragilis</i>	0	0	25	0	5031	18	969	0	164	7	10
Антеизотридекановая	a13/87	<i>B. cereus</i>	11	0	0	412	1012	0	0	0	224	35	43
Антеизононадекановая	a19/87	<i>Staphylococcus</i>	30	575	201	0	155	119	152	131	90	79	156
Изомиристиновая	i14/87	<i>P. anaerobius*</i>	384	259	334	361	977	322	294	140	418	227	1983
Изопентадекановая	i15/87	<i>Propinibacterium*</i>	1550	754	1976	1185	10 360	1228	1903	621	1060	753	8263
Оксиизойкозановая	hi20/175	<i>Chlamidia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Циклононадекановая	19v/278	<i>Enterococcus</i>	138	71	565	160	225	244	260	259	105	179	162
Циклогептадекановая	17v/250	<i>E. coli</i>	0	0	0	0	67	14	39	0	1	84	43
Оксимиристиновая	h14/175	<i>Fusobacterium*</i>	30	0	341	221	264	53	261	50	164	53	399
Оксилауриновая	h12/175	<i>Acinetobacter</i>	0	0	29	155	42	21	25	44	119	32	43
10-Метилкта-декановая	10Me18/312	<i>Nocardia</i> , <i>Rhodococcus</i>	6	94	33	0	14	12	19	53	0	26	43
Гептадеценная	17:1/250	<i>Candida</i>	720	303	818	742	664	1045	655	596	433	538	521
Изопальмитиновая	i16/87	<i>Streptomyces</i>	6030	2631	2675	3502	2538	3086	2377	2490	3525	1399	1881
Оксиизогептадекановая	hi15/175	<i>Prevotella</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	17
Оксидекаановая	h10/175	<i>Pseudomonas</i>	0	0	0	52	49	0	0	0	164	25	23
Изопентадеценная	i17:1/250	<i>Flavobacterium</i>	0	0	0	0	0	11	74	0	0	20	4
Цис-вакциновая	18:1d11/296	<i>Lactobacillus</i>	1134	4843	29	1519	809	32	95	193	1464	1172	695
2-Оксимиристиновая	2h14/271	<i>Alcaligenes</i>	47	0	0	0	148	191	92	212	0	114	135
Декаановая	10:0/87	<i>Streptococcus</i>	0	0	0	979	960	0	0	0	1195	30	0
Копростанол	копр/370	<i>Eubacterium</i>	47	0	588	0	3238	608	10802	0	30	47	7612
Оксипальмитиновая	h16/175	<i>B. ureolyticum</i>	400	401	1382	860	1519	28	753	187	373	212	2185
9,10-Тетрадеценная	14:1/87	<i>Clostridium</i> <i>hystoliticum</i>	30	45	0	1494	1325	0	226	72	0	191	216
2-Оксилауриновая	2h12/243	<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	0	21	86	83	0	0	0	0
Антеизогептадекановая	a17/87	Коринеформы	11528	5423	4477	5151	6019	8893	3954	2933	4615	5236	4588
Микроорганизмы, выявленные культуральным методом при посеве перитонеального экссудата				<i>B. fragilis</i> , <i>Candida lipolitica</i>		<i>E. coli</i>		<i>E. coli</i> , <i>Bacteroides spp.</i>		<i>Bacteroides spp.</i>		Анаэробные кокки, <i>E. coli</i>	
10-Гидроксистеариновая	10h18	<i>C. perfringens</i>	105	184	469	75	187	302	802	34	24	1754	39 943
Оксиизогептадекановая	hi17	<i>B. fragilis</i>	0	10	2	0	4	23	15973	0	0	8	21 528
Антеизотридекановая	a13	<i>B. cereus</i>	11	10	12	93	75	368	409	37	0	0	272
Антеизононадекановая	a19	<i>Staphylococcus</i>	30	37	128	22	15	54	167	28	38	18	554
Изомиристиновая	i14	<i>P. anaerobius*</i>	384	230	1547	179	306	232	2243	66	161	87	15 212
Изопентадекановая	i15	<i>Propinibacterium*</i>	1550	662	18007	763	1139	716	5002	294	627	351	21 574
Оксиизойкозановая	hi20	<i>Chlamidia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Циклононадекановая	19v	<i>Enterococcus</i>	137	86	141	97	78	122	233	87	66	88	274
Циклогептадекановая	17v	<i>E. coli</i>	0	18	20	26	19	10	45	0	0	4	36
Оксимиристиновая	h14	<i>Fusobacterium*</i>	29	52	375	14	78	72	5160	1	35	60	2317
Оксилауриновая	h12	<i>Acinetobacter</i>	0	28	39	0	45	43	133	0	0	25	209
10-Метилктадекановая	10M18	<i>Mycobacterium</i>	6	20	19	9	13	14	0	15	5	8	610
Гептадеценная	17:1	<i>Candida</i>	720	316	422	374	336	658	625	382	383	906	553
Изопальмитиновая	i16	<i>Streptomyces</i>	6030	2183	2884	1128	1419	1181	400	596	1524	1496	9282
Оксиизогептадекановая	hi15	<i>Prevotella</i>	0,0	0	674	31	17	6	767	0	0	0	3906
Оксидекаановая	h10	<i>Pseudomonas</i>	0,0	0	0	0	0	0	42	0	0	0	0
Изопентадеценная	i17:1	<i>Flavobacterium</i>	0,0	0	6	0	0	0	0	0	0	2	29
Цис-вакциновая	18:111	<i>Lactobacillus</i>	1134	593	234	654	224	155	542	0	24	580	404
2-Оксимиристиновая	2h14	<i>Alcaligenes</i>	47	88	69	62	108	159	167	25	5	0	0
Декаановая	10:0	<i>Streptococcus</i>	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	304
Копростанол	копр	<i>Eubacterium</i>	47	128	24 033	16	366	1955	13 489	0	0	193	136 417
Оксипальмитиновая	h16	<i>B. ureolyticum</i>	399	217	2005	93	355	503	8995	111	124	223	12 094
9,10-Тетрадеценная	14:1	<i>Clostridium</i>	30	385	556	342	579	329	417	0	0	432	173
2-Оксилауриновая	2h12	<i>P. aeruginosa</i>	0,0	0	0	19	19	35	19	0	0	0	0
Антеизогептадекановая	a17	Коринеформы	11528	3516	4560	3650	3978	4743	4852	3850	5944	5259	9268
Микроорганизмы, выявленные культуральным методом при посеве перитонеального экссудата				Грамотрица- тельные палочки		Анаэробные грамположитель- ные палочки, <i>B. fragilis</i>		<i>T. praecuta</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>Str. constellatus</i> , <i>L. cateniforme</i>		Нет роста		<i>E.coli</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>S. intermedius</i>	

перекрестные определения лишь с *Acinetobacter* в клинических пробах. У больного под номером 026 содержание 2-гидроксилановой кислоты было почти в 2 раза выше, чем в экссудате, что может означать дополнительный очаг локализации *P. aeruginosa*. Маркер *B. fragilis* обнаруживается в 9 из 10 анализов (см. табл. 2). В 5 из них отмечено его одновременное присутствие в крови. Мы склонны предположить, что только в этих 5 случаях *B. fragilis* активен как агент воспаления, а в остальных фигурирует лишь как один из микроорганизмов содержимого кишечника, оказавшегося в брюшной полости в результате перфорации аппендикса. Маркер анаэробного пептострептококка в 5 пробах превышает уровень нормы в перитонеальном экссудате, но не в крови. Видимо, он также отражает микробный состав кишечника, попавшего в брюшную полость. В то же время маркер стафилококков – антеизонадекановая кислота (a19) – в экссудате в 2,5–15 раз превышает средний уровень содержания в крови доноров, что указывает на активное участие стафилококков в воспалительных процессах. В большинстве проб следует признать агентом воспаления *Acinetobacter* по аналогичным причинам. Обращает внимание клинически значимое увеличение во многих пробах концентрации туберкулостеариновой кислоты – известного маркера микобактерий, нокардий и некоторых коринебактерий. Эти организмы не контролируют при диагностике неспецифических воспалений, хотя их появление в перитонеальной жидкости можно ожидать, так как некоторые нокардии и микобактерии колонизируют ротовую полость и слизистую оболочку кишечника. Как видно из табл. 2, в 2 случаях к агентам воспаления можно отнести также *Alcaligenes*, а в 3 – представителей рода *Eubacterium*. В 4 случаях, судя по увеличению содержания в крови и перитонеальном экссудате специфического маркера *Bacillus cereus* – антеизотридекановой кислоты, бациллы также участвуют в микстинфекции. Они являются известными агентами энтероколитов, связанных с пищевыми отравлениями, а также описаны как возбудители суперинфекций при иммунодефицитных состояниях, сепсисе, эндокардите [17].

Маркеры кокков и лактобацилл (19сус – лактобацилловая кислота) присутствуют в профилях минорных жирных кислот, что находит подтверждение в росте на культуральных средах. Однако измерения маркерным методом, которые в отличие от традиционного метода являются количественными, показывают, что они не выходят за пределы нормального распределения в крови здоровых людей, т.е. не представляют опасности как агенты воспаления.

В данной серии проб по результатам исследования нельзя расценить в качестве патогенов *Chlamidia*, *Enterococcus*, *Candida*, *Streptomyces*, коринеформные бактерии, а также десятки других таксонов бактерий и грибов.

Из сопоставления данных о наличии маркеров микроорганизмов в гнойно-воспалительном очаге и крови больного выявляется объективная возможность нового осмысления ряда патогенетических механизмов гнойно-септических заболеваний. В одних случаях недостаточно санированный гнойный очаг является основным источником интоксикации, что проявляется широким разнообразием химических маркеров бактерий в гнойном экссудате и их ограниченном количестве в крови больного. В других случаях (см. табл. 2) преобладание химических маркеров мик-

роорганизмов в крови по сравнению с брюшной полостью (очаг воспаления достаточно хорошо санирован) свидетельствует о массивном поступлении бактерий и их компонентов в кровь вследствие несостоятельности слизистых барьеров и иммунореактивности. Полученные результаты дают основание для изменения тактики лечения таких больных: на 1-е место выступают не мероприятия по хирургической санации очага, а детоксикация, системная массивная антибиотикотерапия и деконтаминация кишечника.

Выводы

1. Сопоставление полученных методом ГХ-МС данных с результатами классического микробиологического исследования перитонеального экссудата брюшной полости показывает, что в посеве обычно удается выделить и идентифицировать очень небольшое число микроорганизмов (от 1 до 3, редко – больше) – представителей аэробов либо анаэробов либо их ассоциацию. Однако многолетний клинический опыт свидетельствует о том, что в развитии этого тяжелого заболевания участвует значительно больше микроорганизмов, так как антибактериальная терапия, направленная лишь на выделенные из гноя бактерии, была бы обречена на не-

Таблица 3. Сопоставление частоты выявляемости микроорганизмов методом ГХ-МС и посевом на селективные среды

Шифр пробы	Посев на селективные среды		Метод ГХ-МС	
	аэробы	анаэробы	аэробы	анаэробы
001	1	2	5	7
006	1	2	2	7
008	0	1	6	5
020	1	1	5	6
021	1	0	2	5
025	0	2	6	6
026	3	1	2	7
221	2	1	6	8
223	1	0	6	7

Таблица 4. Участие отдельных анаэробов в развитии гангренозно-перфоративного аппендицита, выявленное методом ГХ-МС

Шифр пробы	Пептострептококки	Бактероиды	Эубактерии	Клостридии
001	+		++	++
006		+	+++	+
008	+		+	+
011	+++	++		++
223			+	+
020	++		+++	+
021	+		+++	
025	+		+	
026	+	++	+++	
221	++	++	+++	+

удачу. На практике при каждом эпизоде перитонита независимо от результатов посевов эмпирически используется мощная комбинированная антибактериальная терапия из 3 препаратов и более, включая антибиотики, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов. Применение метода ГХ-МС демонстрирует возможности этиотропной коррекции традиционного режима антибиотикотерапии (табл. 4).

2. По результатам исследования подтверждена ключевая роль *Clostridium perfringens* в этиологии гангренозно-перфоративного аппендицита и перитонита. Наличие корреляции между присутствием маркеров тех или иных микроорганизмов в перитонеальном экссудате и крови позволяет предложить в перспективе использование метода для предоперационной диагностики этиологии воспалительного процесса в брюшной полости по микробным маркерам в крови пациента.

3. Авторы надеются, что представленные данные являются материалом для размышлений клиницистов и микробиологов относительно этиологии перитонита в

частности и в целом проявлений взаимодействия организма человека с собственной микрофлорой.

Литература

1. Ерюхин И.А., Багненко С.Ф., Григорьев Е.Г. и др. Абдоминальная хирургическая инфекция – современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы. *Инф. в хир.* 2004; 2 (41).
2. Сидоренко С.В., Шуркалин Б.К., Попов Т.В., Карабак В.И. Микробиологическая структура перитонита. *Инф. в хир.* 2007; 5 (12).
3. Шуркалин Б.К. Гнойный перитонит.
4. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. *Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management. Clinical Microbiology Reviews* Apr. 2001; 14 (2): 244–69.
5. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al. *Guideline for prevention of surgical site infection. Am J Infect Control* 1999; 27: 97–134.
6. Brondz J, Olsen J. *Microbial chemotaxonomy. Chromatography, electrophoresis and relevant profiling techniques. J Chrom Biomed Appl* 1986; 379: 367–411.
7. White DC. *Validation of quantitative analysis for microbial biomass, community structure, and metabolic activity. Adv Limnol* 1988; 31: 1–18.
8. Ferrando R, Szponar B, Sanchez A et al. *3-Hydroxy fatty acids in saliva as diagnostic markers in chronic periodontitis. J Microbiol Methods* 2005; 62 (3): 285–91.
9. Осипов Г.А., Демина А.М. Хромато-масс-спектрометрическое обнаруже-

ние микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах. *Вестн. РАМН.* 1996; 13 (2): 52–9.

10. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическими методами. *Экспер. клин. гастроэнтерол.* 2003; 4: 59–67.

11. Хабиб О.Н., Белобородова Н.В., Осипов Г.А. Детектирование молекулярных маркеров бактерий в ткани клапанов сердца в норме и при патологии с помощью метода газовой хроматографии и масс-спектрометрии. *Журн. микроб. эпидем. имун.* 2004; 3: 62–8.

12. Белобородова Н.В., Осипов Г.А. Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с хозяином. *Вестн. РАМН.* 1999; 16 (7): 25–31.

13. Beloborodova NV, Osipov GA. *Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship. Microb. Ecol Heal Dis SCUP* 2000; 12: 12–21.

14. Вейант Р., Мосс У., Холлис Д. и др. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий. М.: Мир, 1999; с. 612–783.

15. Физиология человека. Функция крови. Под ред. Р.Шмидта и Г.Тевса. М.: Мир, 1996; 2: 414–30.

16. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых, 2003; с. 89–98.

17. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Гангрена Фурнье, осложненная тотальной забрюшинной флегмоной (случай из практики)

А.В.Калиниченко, С.А.Гельфанд, Г.П.Спасов, М.Б.Агеенко, В.Е.Пак

Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского Научного центра РАМН, Иркутский государственный медицинский университет, ГУЗ «Иркутская областная клиническая больница»

Гангрена Фурнье (ГФ) – достаточно редкое заболевание с мало изученным этиопатогенезом, полиморфной клинической картиной, часто с фатальным исходом. Впервые оно описано в 1883 г. французским венерологом J.Furnier у 5 пациентов молодого возраста. В 1995 г. доктор Хиршман опубликовал результаты своего исследования на патологоанатомической конференции в Балтиморе, где предположил, что царь Ирод скончался

от гангрены мошонки. При использовании поисковых систем в Интернете нами обнаружено 1600 ссылок при введении ключевой фразы. Однако большинство ответов носит энциклопедическую направленность с описанием заболевания. В отечественной литературе опубликовано от 2 до 10 случаев лечения пациентов с ГФ (О.М.Тиктинский 1990; М.А.Гринев, 2006). Всего согласно исследованию R.Paty и соавт. (1992 г.) с 1883 до 1992 г. известно

500 случаев заболевания. Летальность при ГФ без оперативного лечения составляет 100%, в условиях специализированных учреждений – от 4 до 75% (А.В.Черепанин и соавт., 2007). В литературе дается соотношение заболевших мужчин и женщин 10:1. Нам это кажется не совсем оправданным, поскольку аналогичную патологию промежности у женщин правильнее, вероятно, обозначить как «некротический целлюлит и фасциит».

Рис. 1.



Рис. 2.



Рис. 3.



Представляем случай успешного лечения пациента с ГФ, осложненной тотальной забрюшинной флегмоной.

Пациент Ч., 22 года, 24.07.08 направлен в нефрологическое отделение Областной клинической больницы г. Иркутска через 6 сут от начала заболевания с диагнозом «острая почечная недостаточность лекарственного генеза». Состояние тяжелое. Кожный покров бледный, периферический цианоз. В сознании, продуктивному контакту доступен. Жалобы на интенсивную боль в промежности и корне полового члена. Пульс 120 уд/мин слабого наполнения, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Дыхание ослаблено в нижних отделах, больше слева, хрипов нет. Мошонка, ткани промежности отечны, гиперемированы. Ко-

жа мошонки синюшного цвета. В центре обширные участки некроза (рис. 1). Лабораторные показатели: лейкоциты – 1909×10^9 , метамиелоциты – 4, палочкоядерные нейтрофилы – 42, сегментоядерные нейтрофилы – 41, эозинофилы – 3, моноциты – 4, лейкоциты – 6, токсическая зернистость нейтрофилов – 60%, эритроциты – $4,19 \times 10^{12}$, гемоглобин – 127 г/л, общий белок – 54 г/л, билирубин – 118 мкмоль/л, глюкоза крови – 5,3 ммоль/л, мочевины – 9,0 ммоль/л, креатинин – 0,2 ммоль/л. Диагноз: ГФ. Переведен в отделение гнойной хирургии. Операция – 25.07.08: дренирование флегмоны мошонки, параректальной области, иссечение некротических тканей с обнажением testis. При бактериоскопии отделяемого обнаружены грамположительные палочки, диплококки, кокки и грамтрицательные палочки, кокки. При окончательном бактериологическом исследовании *Escherichia coli* 10^6 , *Peptostreptococcus anaerobius* 10^6 , *Prevotella melanogenica* 10^6 . Назначены: эртапенем, метрогил, амоксиклав. В связи с левосторонним плевритом пунктирована плевральная полость. Эвакуировано 200 светлой серозной жидкости. При очередной перевязке отмечено поступление гнойного отделяемого

из наружных паховых колец. 30.07.08 операция: ревизия промежности, этапная некрэктомия, дренирование тотальной флегмоны забрюшинного пространства, программированное гемостатическое тампонирующее. Дренирование забрюшинной флегмоны произведено из отдельных разрезов на передней брюшной стенке выше и параллельно паховым складкам, с контрапертурами в пояснично-боковых областях и из параректального доступа. Получено до 500 мл сливкообразного зловонного гноя. 01.08.08 операция: удаление тампонов, ревизия, этапная некрэктомия, установка промывных систем (рис. 2). После очищения раны выполнена завершающая операция (11.08.08) – пластика мошонки местными тканями (рис. 3, 4). Гладкое течение послеоперационного периода. Заживление раны мошонки первичным натяжением. Осмотрен через 3 мес. Состояние удовлетворительное. Косметический и функциональный результат хорошие (рис. 5, 6).

Рис. 4.



Рис. 5.



Рис. 6.



Заключение

Единственно возможным вариантом лечения ГФ является этапная некрэктомия и адекватное дренирование всех патологических очагов в комплексе с рациональной антибактериальной терапией. Одним из наиболее тяжелых осложнений ГФ следует считать восходящую контаминацию абдоминальной клетчатки с развитием забрюшинной флегмоны.

Своевременная диагностика ее возможна с использованием методов ультразвуковой структурометрии и компьютерной томографии. Дренирование забрюшинного гнойника в этих ситуациях целесообразно выполнять проекционными доступами с последующим проведением ирригационно-эвакуационной санации забрюшинного пространства.

Литература

1. Черепанов А., Светлов К., Веремеенко А., Бармин Е. Гангрена Фурнье. Мед. газета. 2007; 66.
2. Paty R, Smit AD. Gangrene and Fournier's gangrene. Urol Clin North Am 1992; 19 (1): 149–62.
3. Привольнев В.В., Савкин В.А. Клиническая значимость и опыт лечения больных с гангреной Фурнье. Пробл. клин. мед. 2008; 3 (15): 120–5.

Этапное лечение больной с распространенным перитонитом, высокой кишечной непроходимостью, послеоперационными несформированными кишечными свищами, потерей массы тела около 50% (клиническое наблюдение)

Е.Г.Григорьев, Г.П.Спасов, М.В.Садах, В.И.Капорский, С.А.Гельфанд, М.Б.Агеенко, А.Ю.Козлова
Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии
Сибирского Отделения РАМН, Иркутский государственный медицинский университет,
ГУЗ «Иркутская областная клиническая больница»

Множественные послеоперационные кишечные свищи остаются серьезной проблемой абдоминальной хирургии и интенсивной терапии. На фоне нарушений пассажа по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), грубых нарушений обмена веществ, дефицита массы тела эта патология сопровождается высокой летальностью – от 30 до 70% (И.В.Нестеров и соавт., 1998;

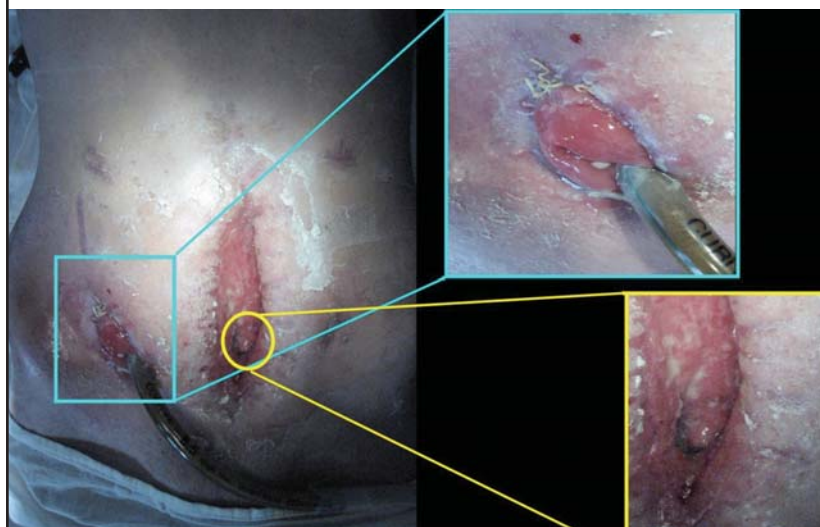
Е.Г.Григорьев и соавт., 2001; А.Д.Быков и соавт., 2004; С.А.Воробьев и соавт., 2005). Приводим одно из наблюдений.

Больной С., 25 лет, 02.01.08 в гинекологическом отделении ЦРБ по поводу гнойного тубовариального образования, пельвиоперитонита выполнены нижнесрединная лапаротомия, санация, дренирование брюшной полости. В раннем послеоперацион-

ном периоде имело место уклонение по дренажам из брюшной полости кишечного отделяемого, в связи с чем 09.01.08 выполнены релапаротомия, санация брюшной полости, двустольная илеостомия, 11.01.08 – программированная санационная релапаротомия. На 10-е сутки произошла эвентрация на фоне флегмоны передней брюшной стенки. Проведены релапаротомия, резекция тонкой кишки с наложением двурядного энтеро-энтероанастомоза «конец в бок», ушивание эвентрации. 28.01.08 вновь выявлено уклонение кишечного содержимого по дренажам из брюшной полости. Для дальнейшего лечения направлена в Областную клиническую больницу, где 08.02.08 ей выполнена релапаротомия, сформирована концевая энтеростома (несостоятельность энтеро-энтероанастомоза). 10.02.08 проведена санационная программированная релапаротомия. Для дальнейшего лечения авиацией службы медицины катастроф больная доставлена в Иркутск и госпитализирована в нашу клинику.

При поступлении состояние тяжелое. В сознании, вялая, гиподи-

Рис. 1. Внешний вид передней брюшной стенки при поступлении больной в клинику (12.03.2008 г.).



намичная, кожа сухая, морщинистая, с бронзовым оттенком. Гипотрофия, дряблость молочных желез. На брюшной стенке нижнесрединная гранулирующая лапаростома, в которую открываются множественные тонкокишечные свищи. Распространенный химический дерматит (рис. 1). Пассаж по ЖКТ дистальнее свищей отсутствует (стула нет в течение 70 дней). Суммарное уклонение кишечного отделяемого по свищам составляло более 1 л/сут, но сохраняется и многократная (4–5 раз) рвота застойным содержимым общим объемом более 1,5 л/сут. Над крестцом дефект мягких тканей (decubitas) до 15 см в диаметре, глубиной 5 см. Дно и стенки покрыты «вялыми» грануляциями, фибрином. Артериальное давление (АД) 100/70 мм рт. ст., ps100 в 1 мин, в общем анализе крови: эритроциты – $5,09 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 149 г/л, гематокрит – 43,7%; общий белок – 72,0 г/л, общий билирубин – 22,05 ммоль/л, амилаза – 141 МЕД/л, Na^+ – 124 ммоль/л, мочевина – 14,5 ммоль/л, креатинин – 0,138 ммоль/л при суточном диурезе 1250 мл. Рост 165 см, масса тела 36 кг. Потеря массы тела за 70 сут болезни – 29 кг (44,6%): исходный вес 65 кг. Индекс массы тела (ИМТ) до болезни – $23,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, при поступлении в клинику – $13,2 \text{ кг}/\text{м}^2$ (гипотрофия III степени).

Начата интенсивная синдромальная терапия. Ежедневно вводились: концентрированный раствор глюкозы (13–20%) – до 1200 мл + до 40 ЕД инсулина, аминокислотный раствор 10% Е – 500–1000 мл, липофундин МСТ/ЛСТ 10% – 500–1000 мл, рефортан – 500 мл, 10% раствор альбумина – до 200 мл. Ежедневно назначался дипептивен в объеме 100 мл ($\approx 3 \text{ мл}/\text{кг}$). Постоянная аспирация застойного содержимого через назогастральный зонд в объеме 1000–1200 мл/сут.

17.03.08 выполнена полная срединная релапаротомия (Е.Г.Григорьев) с полнослойным иссечением краев нижнесрединной лапаростомы. В верхнем этаже брюшной полости наблюдался умеренный спаечный процесс, в нижнем этаже, особенно в полости малого таза, выраженные воспалительные изменения, деформация спавшихся кишечных петель. Энтеролиз от дуоденоюнального перехода до «энтеростомы» (120 см). Освобожден от

Рис. 2. Внешний вид межкишечного анастомоза 17.03.08 (интраоперационное фото).

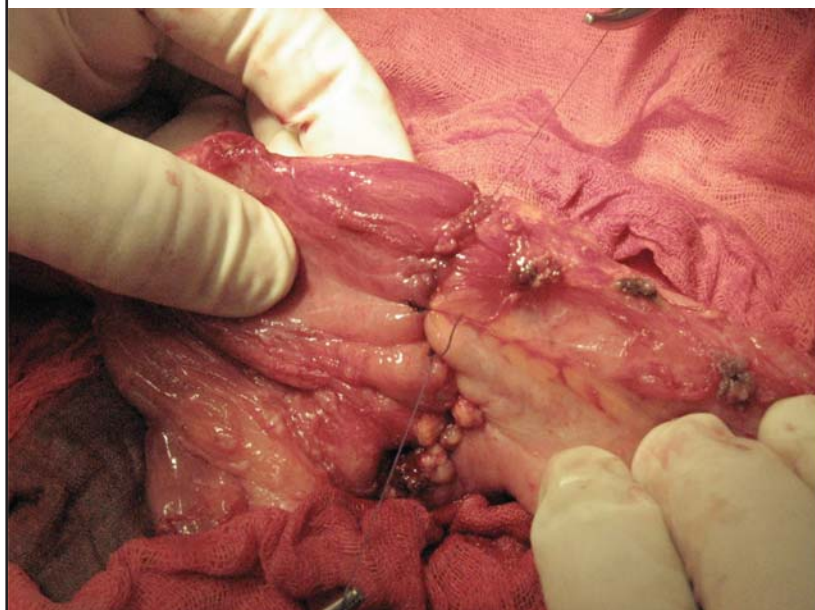


Рис. 3. Динамика изменения массы тела.

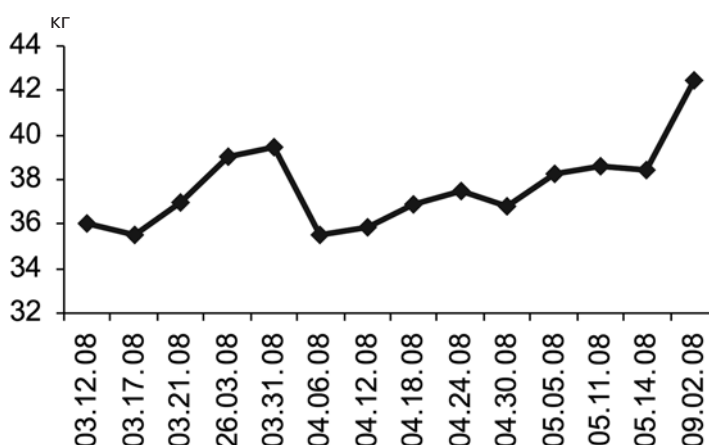


Рис. 4. Внешний вид больной через 4 мес (02.09.08).



сращений сегмент тонкой кишки дистальнее свища до илеоцекального перехода (110 см). Культи отключенной кишки несостоятельна. Проведена резекция приводящего и отводящего сегментов тонкой кишки, несущих свищи. Диаметр приводящей петли в 2 раза превосходит диаметр отводящей. Наложен межкишечный анастомоз «конец в конец» порядным непрерывным швом, (рис. 2). Удалены сгустки «старой» крови, рыхлого и плотного фибрина. Длина сохраненной тонкой кишки около 220 см. В брюшинную полость установлен дренаж. Инфузионная программа в прежнем режиме. Продолжена антибактериальная терапия (тиенам). Через 24 ч выполнены программированная релапаротомия, санация, ревизия живота. В брюшной полости недренируемых скоплений экссудата нет, петли тонкой кишки не эктазированы; рыхлый адгезивный процесс. Программа этапных санаций живота завершена.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Энтеральная поддержка: пептамен максимально до 450 мл/сут, пребиотика (Нутрикомб Файбер 200–300 мл). Восстановление пассажа по ЖКТ (первый стул на фоне введения Хилака Форте, пробиотиков Биовестин, Примадофилус) отмечено на 5-е сутки. В дальнейшем на фоне постепенного расширения диеты, двигательного режима отмечено увеличение массы тела (рис. 3). Значительно уменьшился пролежневый дефект крестцовой области с выраженной красовой эпителизацией.

14.05.08 больная выписана из отделения для дальнейшей реабилитации и наблюдения хирурга и гастроэнтеролога по месту жительства.

Через 4 мес пациентка осмотрена в клинике (рис. 4). Общее состояние удовлетворительное, жалоб нет. Масса тела 46,5 кг (ИМТ 17,1 кг/м²). Режим питания обычный. Стул 1–2 раза в сутки, кал

оформленный. Пролежень в зоне крестца эпителизирован.

Заключение

Множественные послеоперационные несформированные кишечные свищи, развивающиеся на фоне распространенного перитонита, – тяжелая патология, требующая подчас многократных хирургических вмешательств (в данном наблюдении больной выполнены 7 операций до перевода и 2 операции в нашей клинике). Тяжесть состояния у таких пациентов определяется глубокой дискоординацией метаболизма (с преобладанием катаболических процессов) и нарушениями как на органном и регионарном, так и на системном уровне. Адекватная хирургическая коррекция – восстановление непрерывности кишечной трубки, адресная интенсивная терапия позволяют уменьшить летальность при рассматриваемой патологии.

клиническая практика

Катетеризация мочевого пузыря

А.К.Чепуров

Кафедра урологии РГМУ, Москва

Дренирование мочевого пузыря изначально занимало особое место в медицинской практике. Еще в Древнем Египте и Китае прибегали к катетеризации мочевого пузыря. Египтяне использовали золото для создания полых трубок – катетеров, а в Китае – линейные листья луковых растений.

Дошедший до наших дней термин «катетер» в переводе с греческого означает «введенный внутрь».

Первые упоминания о применении уретрального катетера в России относятся к 1722 г. У Петра I при обострении урологических заболеваний нередко развивалась острая задержка мочеиспускания. В связи с чем он неоднократно был вынужден прибегать к катетеризации мочевого пузыря, наряду с которой проводилось бужирование уретры специальными бужами, сделанными в Голландии из сплавов серебра и золота.

Проводил лечение известный оператор В.Горн.

В 1929 г. Фредерик Фолей представил медицинской обществу первый уретральный катетер с баллонной системой фиксации.

Классификация

Катетеры бывают гибкие, эластичные и ригидные (чаще металлические), с разными углами наклона клюва.

Эластичные катетеры изготавливают из полимерных материалов (поливинилхлорид, силикон, латекс, тефлон). Они менее травматичны, чем металлические, легче переносятся пациентами. Влияние на слизистую оболочку мочевых путей также зависит от материала, из которого изготовлен катетер.

Также катетеры различаются по диаметру, форме, числу каналов и механизму фиксации, а баллонные – еще и по объему баллона (рис. 1).

В урологии чаще всего применяют катетеры Нелатона, Фолея, Тимана, Пещера, Мерсье. Длина катетеров составляет от 24 до 36 см, размер по Шаррьеру – от 12 до 32.

Диаметр катетеров и большинства эндоскопических инструментов традиционно измеряют по шкале Шаррьера (единица измерения равна 1/3 мм).

Катетер – это полая трубка, на клюве которой имеется 1 или 2 отверстия, а павильон несколько расширен. Клюв может быть прямым или изогнутым под углом 25–30°, форма его цилиндрическая или коническая. Катетеры рассчитаны на однократное использование, однако металлические катетеры можно применять многократно. В зависимости от задач, которые необходимо решить, в каждом случае выбирается определенный тип катетера.

Катетер Нелатона имеет один ход и применяется для диагностической или интермиттирующей

щей катетеризации мочевого пузыря.

Катетер Фолея является двухходовым, дополнительный ход необходим для подачи жидкости в баллон катетера, позиционирующийся в мочевом пузыре, баллон позволяет катетеру не мигрировать по уретре и при необходимости может выполнять гемостатическую функцию в случаях кровотечения из шейки мочевого пузыря (рис. 2).

Существуют двух- и трехходовые катетеры. Дополнительный ход служит для создания непрерывного орошения мочевого пузыря у пациентов с макрогематурией. Следует отметить, что в трехходовых катетерах каналы уже, чем в двухходовых.

Техника катетеризации мочевого пузыря

Установка уретрального катетера происходит в стерильных условиях. Уретральный катетер должен устанавливаться с использованием стерильного инструментария и без касания руками! Специалист должен использовать стерильные перчатки.

Катетеризация у мужчин

Больного укладывают на спину, ноги согнуты с разведенными бедрами или выпрямлены.

Головку полового члена обрабатывают дезинфицирующим раствором (3% раствор борной кислоты, водный раствор хлоргексидина).

Во избежание ожога головки полового члена нельзя использовать спиртовые растворы!

Затем половой член обхватывают салфеткой. Левая рука фиксирует половой член между третьим и четвертым пальцами; первый и второй пальцы фиксируют головку и слегка натягивают вверх и по направлению к пупку половой член, чтобы сгладить угол между висячей и луковичной частями мочеиспускательного канала. В наружное отверстие мочеиспускательного канала вводят увлажняющий гель, стерильный глицерин, вазелиновое масло или обрабатывают синтомициновой эмульсией, просят больного расслабиться. Пинцетом направляют конец клюва в наружное отверстие мочеиспускательного канала и постепенно продвигают катетер по направлению к мочевому пузырю. Катетер должен свободно проходить в мочевой пузырь, не травмируя ткани. Если катетер

встретил непреодолимое препятствие его можно заменить на меньший по диаметру.

Лучше использовать катетеры размера 16–20 CH. Применение тонких и жестких катетеров нецелесообразно по причине возможной перфорации мочеиспускательного канала. Катетер с изогнутым кончиком больше подходит при смещении шейки мочевого пузыря вверх, например при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Катетер Нелатона проводят по мочеиспускательному каналу до появления мочи; при необходимости максимально опорожнить мочевой пузырь пациента, находящегося в положении лежа, можно ладонью с небольшим усилием нажать над лобковым симфизом. Катетер Фолея вводят в мочевой пузырь практически полностью до дисталь-

ного раздвоения. После поступления мочи по катетеру необходимо начать раздувать баллон. При правильной позиции проксимального конца катетера пациент не должен испытывать болевых ощущений. У мужчин баллон катетера обычно раздувают на 12–15 мл, но количество жидкости в баллоне может варьироваться. Это зависит от целей, которые преследует врач, производя катетеризацию. Так, для остановки кровотечения из шейки мочевого пузыря необходимо наполнить баллон до 25–30 мл и произвести натяжение катетера. Пациентов, страдающих деменцией, необходимо обезопасить от травмы уретры, возникающей при самостоятельном удалении катетера путем наполнением баллона до 5 мл. Этого достаточно для надежной фиксации проксимальной части

Рис. 1. Ригидный металлический инструмент имеет постоянную кривизну, а эластичный становится гибким при нагревании и приспосабливается к форме мочеиспускательного канала.

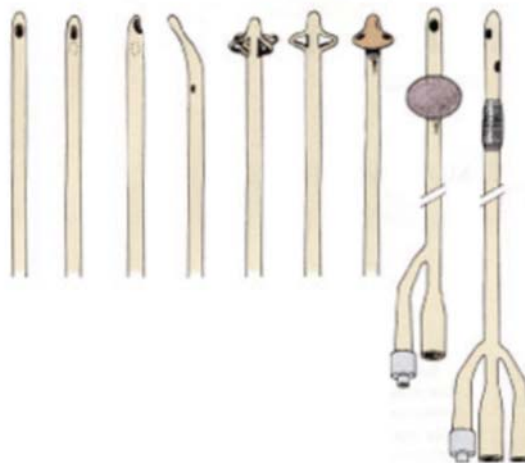
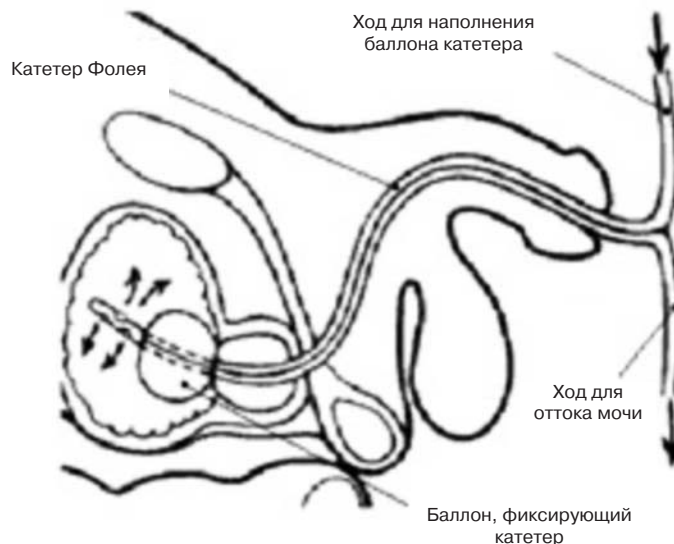


Рис. 2. Катетер Фолея.



катетера. В случае, когда наполнение баллона катетера сопровождается резкой болью, необходимо прекратить процедуру и уточнить местоположение проксимальной части катетера.

После установки уретрального катетера при острой задержке мочеиспускания не следует стремиться эвакуировать всю мочу, в результате подобной манипуляции нередко появляется значительное кровотечение «ex vaso». Головку полового члена следует закрыть крайней плотью во избежание парафимоза.

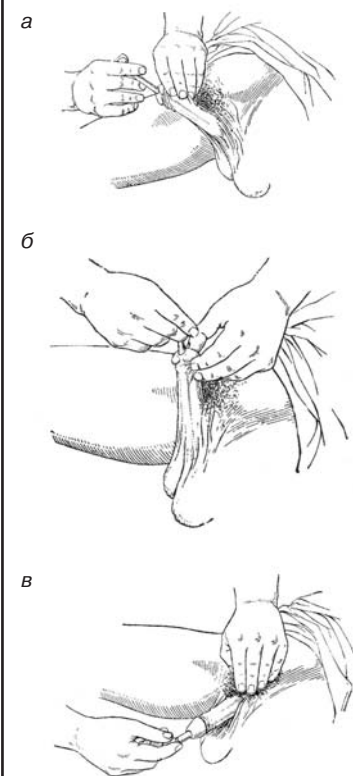
Катетеризация у женщин

Катетеризация мочевого пузыря у женщин, как правило, затруднений не вызывает. Наружные половые органы обрабатывают раствором антисептика. Пальцами левой руки раздвигают половые губы, при этом становится видно отверстие мочеиспускательного канала. Катетер, обработанный стерильным глицерином или вазелиновым маслом, плавно, без усилия, вводят правой рукой. Появление мочи – признак того, что катетер находится в мочевом пузыре.

После установки уретральный катетер должен быть присоединен к дренажу закрытого типа.

Длительная катетеризация

Рис. 3. Катеризация у мужчин.



мочевом пузыре показана у пациентов, страдающих урологическими заболеваниями, или при необходимости контроля диуреза.

Для определения объема мочевого пузыря, выполнения цистогаммы или когда нужно определить количество остаточной мочи, возможна **диагностическая катетеризация**, ее оптимально проводить с помощью катетера Нелатона.

В ряде случаев больному показана **интермиттирующая катетеризация**. Необходимо помнить, что катетер должен устанавливаться в асептических условиях. Травма уретры может быть ми-

нимизирована путем использования смазывающих средств и катетера наименьшего приемлемого диаметра.

Катетеризация мочевого пузыря противопоказана при остром воспалительном процессе в предстательной железе, мочеиспускательном канале и органах мошонки. Не рекомендуется применять ее при травме уретры, сопровождающейся задержкой мочеиспускания.

В большинстве случаев катетеризация мочевого пузыря не вызывает затруднений. Исключения составляют больные, перенесшие урологические вмешательства на уретре или получившие травму

Рис. 4. Пункционная цистостомия.

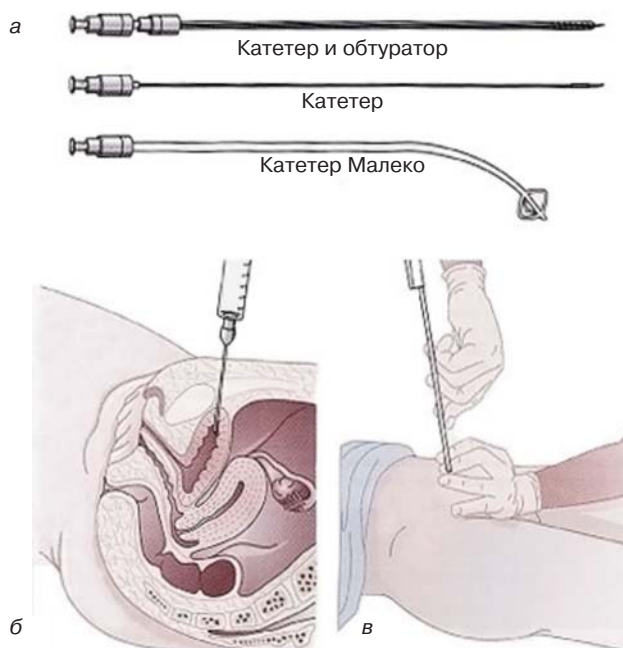
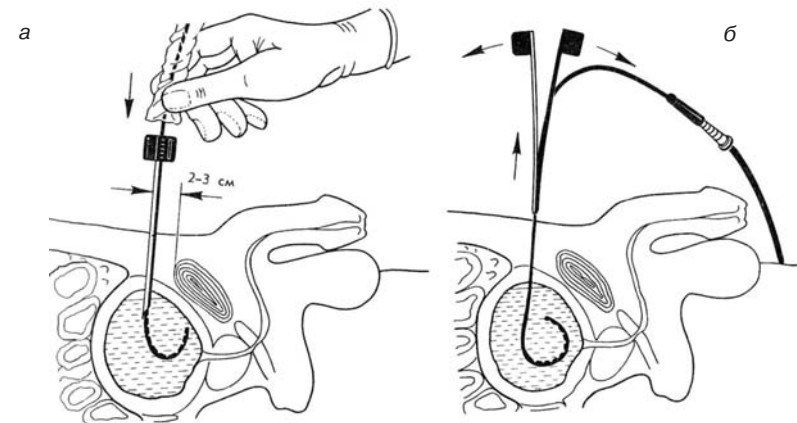


Рис. 5. Установка цистостомы.



промежности, имеющие увеличение в размерах предстательной железы, больные с фимозом.

В случае препятствия при катетеризации необходимо заменить катетер на меньший по диаметру. Если попытка установить катетер не увенчалась успехом, необходимо использовать проводник. Следует осторожно относиться к катетеризации при использовании проводника, так как возрастает риск травмы уретры, создания ложного хода.

Катетер удаляют в положении больного лежа на спине. Баллон катетера Фолея спускают, присоединяя шприц к дополнительному ходу и натягивая на себя поршень, когда баллон полностью опорожнен, удерживая пальцами дистальную часть катетера, его плавно вытягивают из мочеиспускательного канала.

Трудности при извлечении катетеров встречаются довольно редко. Самая частая причина – неисправность клапана баллона. Для того чтобы опорожнить баллон, катетер перерезают проксимальней клапана, как вариант можно ввести в баллон органический растворитель (эфир). Необходимо помнить, что мочевого пузыря должен быть наполнен, чтобы растворитель, попадая в него, не вызвал химического ожога. Трудности при удалении катетера могут быть вызваны отложением на нем солей, что наиболее вероятно после длительной катетеризации.

В крайне редких случаях возникает необходимость установки металлического катетера. Введе-

ние металлических инструментов требует определенных навыков. Инструмент, обработанный вазелиновым маслом, берется за павильон пальцами правой руки так, чтобы его кривизна была обращена к правому паху больного; левой рукой захватывают член и натягивают его на инструмент до тех пор, пока клюв последнего не проникнет в луковичную часть мочеиспускательного канала (рис. 3, а). Затем в натянутом виде член с инструментом переводится строго к средней линии живота и павильон инструмента отгибается вниз, к мошонке (рис. 3, б).

В это время клюв обходит лонное сочленение, отодвигает простату и проникает в мочевой пузырь (рис. 3, в). В этот момент не стоит прилагать излишних усилий: если инструмент не проходит свободно, то, следовательно, его клюв не находится в центре просвета уретры и манипуляцию надо повторить сначала. При катетеризации женщин следует пользоваться специальными женскими металлическими катетерами, введение этих катетеров никаких затруднений не представляет.

В тех случаях, когда осуществить катетеризацию мочевого пузыря не представляется возможным, прибегают к пункционной цистостомии. Существуют разные типы цистостомических дренажей по диаметру, способу фиксации в мочевом пузыре.

Необходимо помнить, что при выполнении троакарной цистостомии мочевого пузыря должен быть адекватно наполнен, чтобы

избежать ранения брюшной полости.

Перед установкой цистостомы операционную область обрабатывают повидон йодом, переднюю брюшную стенку и кожу в точке, расположенной на 3 см выше лобкового симфиза по средней линии, инфильтрируют 1% раствором лидокаина или 0,5% раствором новокаина. Затем скальпелем проходя через кожу, делают надрез белой линии живота, иглу с присоединенным шприцем 10 мл перпендикулярно вводят через анестезированную кожу; при натяжении на себя поршня в шприц должна поступать моча (рис. 4, 5). После этого иглу извлекают и троакар осуществляют цистостомию. Цистостому фиксируют к коже капроном или наполняют баллон на 5 мл.

Литература

1. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. М., 2002; с. 123–4.
2. Фроништейн Р.М. Урология. М., 1938; 43–5.
3. Фроништейн Р.М. Избранные труды урологии. М., 1953.
4. Тенке П., Ковач Б. Европейско-азиатские рекомендации по ведению пациентов с инфекциями, связанными с уретральным катетером, и профилактике катетерассоциированных инфекций. Урология. 2008; 6: 84–91.
5. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. 2009; с. 130–2.
6. Лопаткин Н.А. Урология. 2002; с. 418–9.
7. Урология по Дональду Смитю. 2005; с. 193–5.
8. De historia urologiae. Europaeae 3: 201–20.
9. Camobell-Walsb Urology 9 edition, 2007; 1: 1209–12.

— * —

1

Антимикробная терапия в хирургии и интенсивной терапии

Б.З.Белоцерковский, Е.Б.Гельфанд, Д.Н.Проценко,
Т.В.Попов, В.Г.Краснов

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ
Российского государственного медицинского университета

2

Показания для назначения антимикробных препаратов в хирургии и интенсивной терапии

- Периоперационная антибиотикопрофилактика (АБП)
- Внебольничные инфекции
- Нозокомиальные инфекции

3

Оптимальные режимы антибиотикопрофилактики

- «Чистые» и «условно чистые» операции, «контаминированные» операции на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) до терминального отдела подвздошной кишки – цефалоспорины I (цефазолин) или II поколения (цефуроксим)
- «Контаминированные» операции на желчевыводящих путях, мочеполовых органах, ЛОР-органах – ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или цефалоспорины I–II поколения + антианаэробный препарат (метронидазол)
- При операциях с использованием имплантатов в стационарах с распространенностью MRSA >15% — ванкомицин

4

Оптимальные режимы антибиотикопрофилактики

- Плановые операции на толстой кишке – показана подготовка кишечника, направленная на удаление его содержимого и снижение количества обитающих в нем микроорганизмов:
 - очистительные клизмы, фортранс
 - СД ЖКТ в день перед операцией
 - антибиотик внутривенно до кожного разреза (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II поколения + метронидазол, фторхинолоны + метронидазол, цефалоспорины III поколения – в особых случаях)

5

Основные принципы антимикробной терапии в ОРИТ

- Ранняя адекватная антимикробная терапия (АМТ) сепсиса приводит к снижению летальности и частоты осложнений
- Следует назначать эмпирическую АМТ неотложно после уточнения диагноза
- После получения результатов микробиологического исследования режим АМТ может быть скорректирован

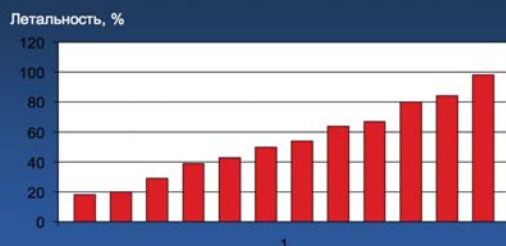
6

Факторы, влияющие на выбор режима эмпирической АМТ

- Спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага
- Уровень резистентности нозокомиальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга
- Условия возникновения сепсиса – внебольничный или нозокомиальный
- Тяжесть состояния больного и выраженность полиорганной дисфункции: при тяжелом сепсисе с полиорганной недостаточностью (ПОН) «максимальный» режим назначают на самом раннем этапе

7

Летальность при септическом шоке в зависимости от времени манифестации шока до начала АМТ



Bochud PY et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32 (11 Suppl.): S495–12.

8

Антибиотики при септическом шоке: новое

1. Каждый 1 ч задержки АМТ при развитии гипотензии увеличивает летальность на 7,6%
2. Начало АМТ при септическом шоке:
 - в течение 30 мин – выживаемость 80%
 - через 6 ч – выживаемость 40% и менее

Kumar A et al. Crit Care Med 2006; 34: 1589–96.

9

Оптимальное время начала АМТ

При подозрении на инфекцию у больных:

- с нестабильной гемодинамикой
- с менингеальными симптомами
- с нейтропенией
- с спленэктомией в анамнезе

1 ч!!!



НП_{ивл} у больных со стабильной гемодинамикой 6–8 ч

10

Дилемма

- Необходимость назначения адекватного лечения на этапе эмпирической терапии – неизбежен выбор препаратов широкого спектра
- Вероятность развития резистентности – риск «потерять» антимикробные препараты для будущего

Принцип разумной достаточности – применение в качестве средств эмпирической терапии препаратов с более узким спектром антимикробной активности

11

Антимикробное лечение тяжелой внебольничной пневмонии в ОРИТ

Ведущие возбудители: *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*

Возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> Хламидии, микоплазмы	Амоксициллин/ клавуланат или цефотаксим или цефтриаксон + макролид	Левифлоксацин или моксифлоксацин

12

Антимикробное лечение некротизирующих инфекций кожи и мягких тканей в ОРИТ

Возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>C. perfringens</i>	Бензилпенициллин ± клиндамицин	Амоксициллин/ клавуланат или карбапенемы
<i>S. pyogenes</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Peptococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ клавуланат или цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол или клиндамицин карбапенемы	Ванкомицин + ципрофлоксацин + метронидазол

13

Эмпирическая АМТ инфекций ЦНС

Условия возникновения	Средства 1-го ряда	Альтернатива
Внебольничные инфекции	Цефотаксим Цефтриаксон	Меропенем
Нозокомиальные инфекции	Меропенем Цефепим	Певфлоксацин
	Высокий риск инфицирования MRSA – добавить ванкомицин или линезолид	

14

Оптимальные схемы АМТ внебольничного перитонита средней тяжести

Ведущие возбудители: *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp., анаэробы

- Защищенные аминопенициллины (амоксикаллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам)
- Цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) + метронидазол
- Фторхинолоны + метронидазол

15

Оптимальные схемы АМТ тяжелого внебольничного перитонита

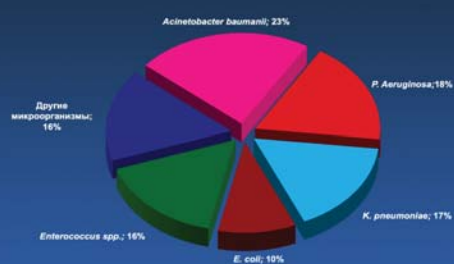
- Цефепим + метронидазол
- Эртапенем
- Левифлоксацин + метронидазол
- Моксифлоксацин

16

АМТ – обязательный компонент комплексной терапии хирургической инфекции; дополняет хирургическое лечение, но не заменяет его

17

Микробиологическая структура нозокомиальных инфекций в ОРИТ (n=250)



Клиника факультетской хирургии РГМУ

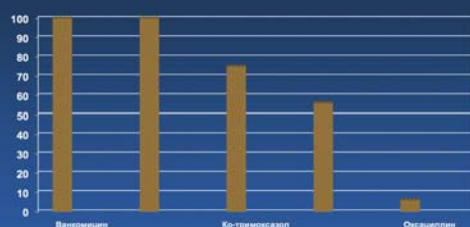
18

«Проблемные» возбудители нозокомиальных инфекций

- Enterobacteriaceae:**
 - продуценты β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС): (*Klebsiella* spp., *E. coli*, *Proteus* spp.) – ненадежны все цефалоспорины!
 - гиперпродуценты хромосомных β -лактамаз класса C (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp.) – высокую активность сохраняют карбапенемы и цефепим
- Неферментирующие грамотрицательные возбудители** (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp.): большинство штаммов малочувствительно к антисинтетическим пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам, некоторые – к карбапенемам
- Энтерококки** – высокая резистентность к ампициллину, гентамицину и цефалоспорином. Есть сообщения о VRE

19

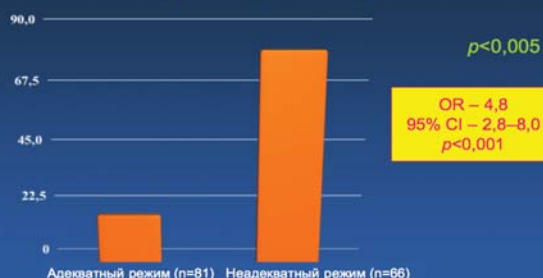
Чувствительность (в %) к антибиотикам нозокомиальных штаммов *S. aureus*



Клиника факультетской хирургии РГМУ

20

Зависимость летальности (в %) пациентов с нозокомиальной инфекцией от адекватности стартового режима терапии



Клиника факультетской хирургии РГМУ

21

Препараты, наиболее надежные при тяжелых нозокомиальных инфекциях

Активные в отношении грамотрицательных возбудителей:

- Карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин, эртапенем? дорипенем)
- Цефепим
- Цефоперазон/сульбактам
- Пиперацillin/тазобактам

Активные в отношении грамположительных возбудителей:

- Ванкомицин
- Линезолид

22

Место современных фторхинолонов в хирургии и интенсивной терапии: левофлоксацин, моксифлоксацин

- Осложненные интраабдоминальные инфекции
- Инфекции в области хирургического вмешательства
- Нозокомиальная пневмония, в том числе инфарктная
- Целлюлит на фоне трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью
- Синдром диабетической стопы
- В составе комплексной терапии при подозрении на туберкулез
- Периперационная антибиотикопрофилактика у больных с аллергией к цефалоспорином и пенициллинам
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей

23

Полимиксины

- Резистентность *P. aeruginosa* к полимиксину практически отсутствует
- Полимиксин обладает способностью связывать липополисахарид
- Полимиксин рекомендован для лечения синегнойной инфекции нижних дыхательных путей у больных с муковисцидозом
- В настоящее время изучается эффективность ингаляционного применения полимиксина при нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких (НП_{ивл})
 - лечение НП_{ивл}, вызванной *A. baumannii*
 - колистин vs имипенем/циластатин
 - нет достоверных различий по частоте развития острой почечной недостаточности (24% в сравнении с 42%; $p > 0,05$)

Garnacho-Montero J et al. Treatment of multidrug-resistant *A. baumannii* ventilator-associated pneumonia with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003; 36: 1111–8.

24

Эмпирическая АМТ «ранней» нозокомиальной пневмонии у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными микроорганизмами

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>S. aureus</i> Энтеробактерии	Цефалоспорины III поколения без антисевдомонадной активности Фторхинолоны Пиперацillin/тазобактам Эртапенем

В стационарах с высокой распространенностью MRSA любая схема может быть дополнена ванкомицином или линезолидом

25 Эмпирическая АМТ «поздней» нозокомиальной пневмонии у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными микроорганизмами

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Энтеробактерии (БЛРС+) <i>Acinetobacter</i> spp. MRSA	Карбапенемы с антипсевдомонадной активностью (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) Ингибиторзащищенные β-лактамы с антипсевдомонадной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперацillin/тазобактам) Цефалоспорины III–IV поколения с антипсевдомонадной активностью (цефепим, цефтазидим) при достаточной чувствительности к ним нозокомиальных возбудителей в стационаре Линезолид или ванкомицин при наличии факторов риска инфицирования MRSA

26

АМТ послеоперационного перитонита и абсцессов

- Карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем)
- Защищенные цефалоспорины, цефалоспорины IV поколения (цефепим) + метронидазол

В стационарах с высокой распространенностью MRSA любая схема может быть дополнена ванкомицином или линезолидом

27

Препараты для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами

- Метициллиночувствительные штаммы – оксациллин, цефазолин
- Метициллин-резистентные штаммы – ванкомицин, рифампицин, ко-тримоксазол, фузидиевая кислота, левофлоксацин
- Возбудители со сниженной чувствительностью к ванкомицину – оксазолидиноны (линезолид), стрептограмины дальфопристин/хинупристин)

28

Возможности монотерапии в абдоминальной хирургии

- Защищенные антисинегнойные пенициллины (пиперацillin/тазобактам, тикарциллин/клавуланат)
- «Новые» фторхинолоны
- Защищенные цефалоспорины III поколения (цефоперазон/сульбактам)
- Цефалоспорины IV поколения
- Карбапенемы

29

Показания к комбинированной АМТ в абдоминальной хирургии

- Полимикробная этиология патологического процесса
- Распространенный перитонит
- Тяжелый сепсис и септический шок
- Наличие у хирургического больного иммунодефицита
- Выделение мультирезистентных возбудителей
- Возникновение вторичных экстраабдоминальных очагов инфекции, связанных с нозокомиальным инфицированием

30

Лечение псевдомембранозного колита

- По возможности – отмена антибиотиков
- Этиотропная терапия: метронидазол 0,5 г 3 раза per os, ванкомицин 0,5–2 г/сут per os
- Энтеросорбция
- Восстановление микробной экосистемы кишки
- Коррекция водно-электролитных нарушений

31

АБП: терапия при панкреонекрозе



- Инфекционные осложнения развиваются у 40–70% больных
- Источник инфицирования – условно-патогенная флора кишечной трубки; путь инфицирования – транслокация в условиях пареза и недостаточности барьерной функции кишечника
- В реальном времени дифференцировать цель назначения антибиотиков – профилактическую или лечебную – невозможно. С ранних этапов лечения показана антибиотикотерапия (АБТ).

32

Рациональные подходы к АБП при деструктивном панкреатите

>9 баллов по APACHE II (>3 Ranson)	<9 баллов по APACHE II (<3 Ranson)
<ul style="list-style-type: none"> • Меропенем • Имипенем/циластатин • Цефепим + метронидазол 	<ul style="list-style-type: none"> • Цефоперазон/сульбактам • Цефалоспорины II–III поколения + метронидазол • Фторхинолоны + метронидазол

33

Кандидоз

- Летальность при кандидемии составляет 25–60%
- Летальность при кандидозном сепсисе с полиорганным поражением и грибковым эндофтальмитом – 40–80%
- Развитие кандидоза в 4 раза увеличивает летальность больных с панкреонекрозом (OR=12,5)
- Длительность стационарного лечения при кандидемии увеличивается на 8–30 дней

34

Показания к профилактическому назначению антимикотических средств (флуконазол)

- Панкреонекроз и оперативные вмешательства на поджелудочной железе
- Перфорация толстой кишки
- Несостоятельность анастомозов ЖКТ
- Постспленэктомический синдром
- Длительная (>7 сут) ИВЛ
- Длительное парентеральное питание
- Полиорганная недостаточность
- Иммунодепрессивные состояния (в частности, длительная кортикостероидная терапия)

35

Препараты для лечения системного кандидоза

Флуконазол
Амфотерицин В
Каспофунгин
Вориконазол
Анидулафунгин

36

Причины неэффективности АМТ

- Несанированный очаг хирургической инфекции
- Тяжесть состояния больного (APACHE II>25)
- Высокая антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций
- Персистенция проблемных возбудителей

37

Причины неэффективности АМТ

- Неадекватный выбор препарата с позиций фармакодинамики и фармакокинетики
- Несоблюдение режима дозирования препаратов (способ введения, доза, интервал между введениями)
- Позднее начало адекватной АМТ

38

Проникновение антимикробных препаратов в ткани и биологические жидкости

Ткань, жидкость	Низкое	Удовлетворительное	Хорошее
Бронхиальный секрет	Аминогликозиды Аминопенициллины	Цефалоспорины	Макролиды Фторхинолоны
Поджелудочная железа	Аминогликозиды Аминопенициллины Цефалоспорины I поколения	Защищенные уреидопенициллины Цефалоспорины III поколения	Карбапенемы Цефалоспорины IV поколения Фторхинолоны
Желчь	Аминогликозиды Ванкомицин	Полусинтетические пенициллины	Цефоперазон Рифампицин Фторхинолоны

39

Пути оптимизации АМТ нозокомиальных инфекций

- Обеспечение адекватной стартовой терапии тяжелых инфекций (деэскалация)
- Создание службы инфекционного контроля в стационаре (клиницисты + микробиологи + фармакологи + провизоры + эпидемиологи + материально-ответственные лица)
- Микробиологический мониторинг
- Адекватное дозирование антибиотиков, при необходимости мониторинг плазменной концентрации

40

Пути оптимизации АМТ нозокомиальных инфекций

- Выработка локальных и федеральных формуляров и протоколов
- Ограничение использования отдельных препаратов (гентамицин, цефотаксим, ципрофлоксацин)
- Ротация антибиотиков

41

Ротация антибиотиков

Определение

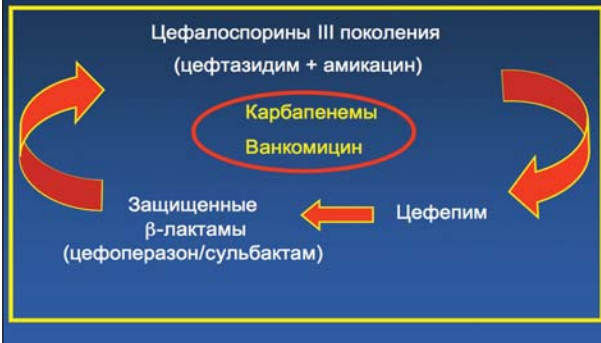
- Периодическая замена режимов стартовой эмпирической терапии инфекций

Обоснование

- Восстановление активности антибиотиков в результате элиминации устойчивых клонов микроорганизмов

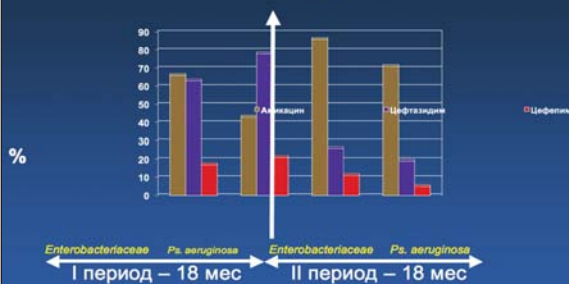
42

Ротация антибиотиков в ОРИТ



43

Резистентность *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*



Protsenko D, Yakovlev S, Gelfand B, Yaroshetsky A, Romanovskiy Y. Antibiotics cycling in ICU: results of 1,5-year experience. Clin Microb Infn Dis 2004; 10 (Suppl. 3): 428–9.

44

Дезэскалация – максимально широкий спектр АМТ на старте с возможным переходом на целенаправленную терапию на основании микробиологических данных

Показания к дезэскалационной АМТ:

- НП, в том числе НП_{ивл}
 - тяжелая внебольничная пневмония
 - ангиогенная инфекция
 - менингит
 - тяжелый сепсис и септический шок
- Преимущества:
- повышение эффективности АМТ
 - снижение продолжительности лечения
 - снижение количества рецидивов инфекции

45

Режимы АМТ сепсиса

- Однократный высокодозовый – важно C_{max} (аминогликозиды)
- Продленные инфузии – важно $t > МПК$ (цефтриаксон, цефепим, карбапенемы)

46

Правила лечения сепсиса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*

- Чувствительность *P. aeruginosa* предсказать сложно – необходим локальный мониторинг!
- Нередки случаи выделения *P. aeruginosa*, устойчивой ко всем антимикробным препаратам, кроме полимиксина
- Наиболее обоснованы режимы комбинированной терапии: Карбапенем, длительно сохраняющий стабильность в растворе, или цефепим, или цефтриаксон, или пиперацillin/тазобактам + амикацин (15–20 мг/кг однократно) ± активный фторхинолон (ципрофлоксацин 400 мг 3 раза или левофлоксацин 500 мг 2 раза)

Возможна 3–4-часовая инфузия каждой дозы β-лактама

47

Правила лечения сепсиса, вызванного продуцентами БЛРС

- Не назначать цефалоспорины III поколения даже при чувствительности *in vitro*
- Наиболее надежны карбапенемы, включая эртапенем
- Активность цефалоспоринов IV поколения, защищенных β-лактамов и аминогликозидов варьируется и во многом определяется типом β-лактамаз (TEM, SHV, CTX-M)

48

Стандартная продолжительность АМТ

Локализация инфекции	Продолжительность АМТ, дни
Инфекции легких	
Внебольничная пневмококковая пневмония	8
НП _{ивл}	8
НП _{ивл} у больных с иммунодефицитом	21
Деструктивная пневмония	≥28
Интраабдоминальные инфекции	
Внебольничный перитонит	<8
Послеоперационный перитонит	14

M.Leone, C.Martin, 2008.

49

Стандартная продолжительность АМТ

Локализация инфекции	Продолжительность АМТ, дни
<i>Инфекции ЦНС</i>	
Менингококкемия	<8
Пневмококковый менингит	10–14
Послеоперационный менингит (<i>CoNS</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>)	14
Менингит, вызванный <i>L. monocytogenes</i>	21
Послеоперационный менингит (<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>)	21
Абсцесс мозга	≥28

M. Leone, C. Martin, 2008

50

Стандартная продолжительность АМТ

Локализация инфекции	Продолжительность АМТ, дни
<i>Катетер-ассоциированные ангиогенные инфекции</i>	
Вызванные <i>S. epidermidis</i> или <i>Enterobacteriaceae</i> (неосложненные)	<8
Вызванные <i>S. aureus</i> или <i>Candida</i> spp. (неосложненные)	14
Вызванные <i>S. aureus</i> (осложненные)	≥28

M. Leone, C. Martin, 2008

Профессор Юсиф Абульфатович Амирасланов

(к 60-летию со дня рождения)



30 апреля 2009 г. исполнилось 60 лет главному научному сотруднику Отдела хирургической инфекции Института хирургии им. А.В.Вишневского, доктору медицинских наук, профессору, лауреату премии правительства Российской Федерации Амирасланову Юсиф Абульфатовичу.

Юсиф Абульфатович родился и вырос в семье учителя в селе Кельбаджар Азербайджанской ССР. В 1972 г. закончил Азербайджанский государственный медицинский институт в г. Баку и в течение 2 лет работал хирургом Щекинской центральной районной больницы Тульской области.

В 1974 г. был принят на работу в Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, где прошел путь от ординатора до главного научного сотрудника, профессора Отдела хирургической инфекции. Учителями и наставниками Ю.А.Амирасланова стали известные хирурги и ученые – академик РАМН М.И.Кузин, чл.-кор. РАМН А.М.Светухин, а также видный отечественный патоморфолог, академик РАМН Д.С.Саркисов. Под их влиянием Ю.А.Амирасланов сформировался как самостоятельный ученый и талантливый хирург; в 1978 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изменение показателей гемокоагуляции у больных с гнойной хирургической инфекцией», а в 1986 г. – докторскую диссертацию «Активное хирургическое лечение больных с открытыми переломами при наличии обширных гнойных ран в условиях управляемой абактериальной среды».

Ю.А.Амирасланов является известным хирургом и травматологом. Его ученики занимаются проблемами хирургической инфекции, пластической хирургии, травматологии и являются кандидатами и докторами медицинских наук в России, Азербайджане, Молдове, Грузии и Армении.

Юбилер является автором 250 научных работ, соавтором руководства по клинической хирургии (раздел «Инфекция в хирургии»), двух изданий руководства для врачей «Раны и раневая инфекция», трех учебников, 5 документальных научно-практических фильмов, мультимедийного руководства «Гнойная хирургическая инфекция», 4 выпусков обзорной информации монографического типа, 3 авторских свидетельств и 4 рационализаторских предложений. Научные интересы Ю.А.Амирасланова включают как фундаментальные проблемы тяжелой хирургической инфекции, так и частные вопросы лечения больных с гнойными осложнениями открытых переломов, хроническим остеомиелитом длинных костей, проведения ранних реконструктивно-восстановительных операций в клинике гнойной хирургии.

Ю.А.Амирасланов разработал методику оригинальной пластической операции дозированного тканевого растяжения для закрытия обширных раневых дефектов в условиях гнойной инфекции, а также костно-пластической трепанации длинных костей (операция «саквояж») при лечении больных остеомиелитом.

Юсиф Абульфатович принимал активное участие в лечении пострадавших в техногенных катастрофах в Арзамасе и Башкирии (1988 г.), при землетрясении в Армении (1988 г.), в террористических актах в Северной Осетии (2004 г.) и вооруженном конфликте в Южной Осетии (2008 г.).

Является членом редакционной коллегии журнала «Инфекции в хирургии», а также проблемных комиссий «Ожоги и раны» и «Пластическая хирургия».

Научная, практическая и общественная деятельность Ю.А.Амирасланова отмечена почетными званиями и наградами. С 2001 г. Юсиф Абульфатович избран академиком РАЕН, в 2003 г. стал лауреатом премии правительства Российской Федерации за разработку и внедрение в клиническую практику новых технологий диагностики и лечения хирургических гнойно-септических заболеваний и осложнений.

Ю.А.Амирасланов награжден медалью «За трудовое отличие», почетными грамотами МЗ СССР и РФ.

У людей, общающихся с Ю.А.Амираслановым, его эрудиция и доброжелательность вызывают истинную радость.

Свое 60-летие Ю.А.Амирасланов встречает в расцвете сил, полный новых творческих планов.

Администрация Института хирургии им. А.В.Вишневского, Российская ассоциация специалистов по хирургической инфекции, редакция журнала «Инфекции в хирургии», многочисленные коллеги, ученики и друзья сердечно поздравляют Юсифа Абульфатовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и творческого долголетия.



VIII Всероссийская научно-практическая конференция

Актуальные вопросы гнойно-септических заболеваний и осложнений в хирургии, травматологии и интенсивной терапии

Санкт-Петербург, 12–13 ноября 2009 г.

Уважаемые коллеги!

12–13 ноября 2009 г. состоится VIII 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 Санкт-Петербурге.

Основные темы конференции:

- Инфекционно-воспалительные заболевания и осложнения панкреатобилиарной зоны
- Инфекционно-воспалительные заболевания и осложнения в челюстно-лицевой хирургии
- Септический шок
- Организация противосепсисной службы в мегаполисе

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук (РАМН)
- Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)
- Российское общество хирургов (РОХ)
- ГУ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург)
- Северо-западное отделение РАМН
- Северо-Западная ассоциация анестезиологов и реаниматологов
- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
- Альянс клинических микробиологов и химиотерапевтов

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 раздел сайта РАСХИ www.sia-r.ru, посвященный конференции. 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, медицинский журналы «Инфекции в хирургии».

