
том 2. 2004 г. номер 1

инфекции в хирургии

В ВЫПУСКЕ:

- Перитонит
 - Хронический остеомиелит
 - Клостридиальные анаэробные инфекции
 - Левофлоксацин в лечении хирургических инфекций
 - Активированный протеин в лечении тяжелого сепсиса
-

РАСХИ

Российская Ассоциация Специалистов
по Хирургическим инфекциям

[www. surgical-infections.spb.ru](http://www.surgical-infections.spb.ru)

РАСХИ

ИЗДАНИЕ
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



Издатель:
Издательство НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН

Россия, 119991, Москва,
Ленинский просп., д. 8
тел.: 236-92-87
тел./факс: 236-99-76

Лицензия ИД № 03847
от 25.01.01

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати.
Рег. номер ПИ 7713526

Главный редактор
И. А. Ерюхин
Зам. гл. редактора
А.М. Светухин, С.А. Шляпников

Редакционная коллегия:

Ю.А. Амирасланов
В.Г. Абашии
В.Б. Белобородов
Л.И. Винницкий
В.М. Волжанин
Б.Р. Гельфанд
Н.А. Ефименко
А.А. Зайцев
Л.П. Зуева
Н.Н. Климов
В.А. Руднов
С.В. Сидоренко
А.П. Чадаев
С.В. Яковлев

Оригинал-макет подготовлен
в Издательстве НЦССХ
им. А.Н. Бакулева РАМН

Зав. редакцией
Т.И. Юшкевич

Лит. редактор, корректор
С.Г. Матанцева

Компьютерная верстка
М.А. Тарасова

Сдано в набор 12.03.2004
Подписано в печать 7.04.2004
Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,0
+ обложка. Тираж 1000 экз.
Отпечатано в НЦССХ
им. А.Н. Бакулева РАМН

Для медицинских
учреждений — бесплатно

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРИТОНИТ И АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников, И. С. Ефимова	2
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (ЛЕКЦИЯ) Ю. А. Амирасланов, А. М. Светухин, И. В. Борисов	8
КЛОСТРИДИАЛЬНЫЕ АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ: НУЖНЫ ЛИ ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ? С. Р. Еремин, Л. П. Зуева	13
ЛЕВОФЛОКСАЦИН В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ А. А. Зайцев	17
ПРИМЕНЕНИЕ АКТИВИРОВАННОГО ПРОТЕИНА С В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ Б. Р. Гельфанд, С.В. Яковлев, А. И. Ярошецкий, Д. Н. Проценко, Ю. Я. Романовский	20
ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ А. Н. Мартынов, В. А. Гурьянов, Б. Р. Гельфанд	28
<i>На правах рекламы</i> ЗНАЧЕНИЕ ПРОЗРАЧНЫХ ПЛЕНОЧНЫХ НАКЛЕЕК ТЕГАДЕРМ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ В. В. Галкин, Н. Л. Логвинов	30

Всероссийская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)
3-я научно-практическая конференция

«ИНФЕКЦИЯ В ХИРУРГИИ, ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ»

Уважаемые коллеги!

Минздрав Российской Федерации, Всероссийская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), Всероссийское научно-медицинское общество хирургов (ВНМОХ), Альянс клинических микробиологов и химиотерапевтов, Ассоциация травматологов и ортопедов РФ, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское общество патологоанатомов, Ассоциация производителей фармацевтической продукции и изделий медицинского назначения (АПФ), Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Центрального Административного округа РФ приглашают Вас принять участие в 3-й научно-практической конференции РАСХИ «Инфекция в хирургии, травматологии и ортопедии».

Конференция состоится в г. Калуге, 24-25 июня 2004 г.

Основные темы конференции:

- Хирургический сепсис: стандарты хирургического, интенсивного и антимикробного лечения
- Критерии и методы патолого-анатомической диагностики сепсиса
- Диагностика, лечение и профилактика гнойно-воспалительных осложнений в сосудистой хирургии
- Диагностика, лечение и профилактика гнойно-воспалительных осложнений в травматологии и ортопедии.

К участию в конференции приглашены специалисты в различных областях хирургии, травматологии и ортопедии, анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии, патологической анатомии, антимикробной химиотерапии, клинической фармакологии, парентерального и энтерального питания.

В период проведения конференции планируется работа выставки лекарственных препаратов, медицинской литературы и современной медицинской техники и материалов.

Место проведения конференции: здание Администрации Калужской области.

Дата заезда: 23 июня 2004 г. специальными автобусами, которые будут ожидать участников конференции 23 июня у хирургического корпуса Городской Клинической Больницы № 1 им. Н. И. Пирогова (адрес: Москва, Ленинский пр-т, д. 8) с 11 до 12 ч.

Дата отъезда из Калуги в Москву: 26 июня 2004 г. (также специальными автобусами).

Для своевременного бронирования мест проживания необходимо отправить заявку до 1 мая 2004 г. по адресу: bazarov@krasno.ru

В заявке необходимо указать:

1. Ф. И. О.
 2. Телефон (код города и номер).
 3. Адрес электронной почты.
- Регистрационный взнос: 300 руб. (оплата на месте при регистрации).

ПРЕДСЕДАТЕЛИ: В. С. САВЕЛЬЕВ, академик РАН и РАМН,

Президент ВНМОХ и РАСХИ

А. Д. АРТАМОНОВ, Губернатор Калужской области

ПЕРИТОНИТ И АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС

И. А. ЕРЮХИН¹, С. А. ШЛЯПНИКОВ², И. С. ЕФИМОВА²

¹Санкт-Петербургская военно-медицинская академия

²Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

ВВЕДЕНИЕ

Современные представления по проблемам острого перитонита и хирургического сепсиса обрели значимость этапных клинико-патогенетических концепций к концу XX столетия. В течение многих десятилетий эти проблемы рассматривали отдельно. Применительно к каждой из них определялись базисные понятия, выделялись классификационные категории, разрабатывались критерии клинической тяжести патологического процесса с ориентацией на прогноз, конкретизировались и уточнялись сведения о проблемных вопросах и путях их решения. На определенном этапе раздельного формирования концепций в полном согласии с принципами научно-технического прогресса обнаружилась потребность сопоставления позиций в целях адекватного приобщения к фундаментальным разделам физиологии и медицинской науки. Для того чтобы осмыслить эту потребность, понять ее истоки и пути реализации, необходимо кратко остановиться на ключевых этапах разработки каждой из проблем.

ПЕРИТОНИТ

О начальном этапе формирования современных представлений о проблеме перитонита, видимо, допустимо говорить начиная с девяностых годов XIX столетия. В 1890 г. в России была подготовлена и защищена докторская диссертация М.Р. Осломовского «О лечении перитонитов разрезом живота». До этого воспаление брюшины рассматривалось в «Началах общей военно-полевой хирургии» Н.И. Пирогова (1866 г.), где при прободных ранениях живота давались рекомендации лишь расширения раны брюшной стенки, если размеры ее препятствуют «излиянию пищевой кашицы и кала» [4].

По материалам М.Р. Осломовского, охватывающим 180 наблюдений в мировой практике, когда для лечения перитонита использовалась лапаротомия, выздоровление наступило у 68,5% больных. Сопоставление этих данных с показателями летальности при перитоните, опубликованными в последние десятилетия XX столетия, выглядит, на первый взгляд, удручающе. Так, сводные данные комиссии по неотложной хирургии АМН СССР, обнародованные в 1979 году, фиксируют среднюю летальность при перитоните в пределах 20–40%. По данным Е. Г. Григорьева (1998 г.), средняя летальность при перитоните составляет 30–40%, а послеоперационный перитонит сопровождается летальностью до 50–60%.

Однако совершенно очевидно, что показатели летальности, указанные в диссертации 1890 года, отражают случайную выборку по единственному признаку — использованию для лечения перитонита лапаротомии — незави-

симо от причины и тяжести патологического процесса, тогда как современные статистические данные отражают результаты лечения с включением наиболее тяжелых клинических форм. Главный смысл сопоставления этих весьма неоднородных данных состоит в фиксации внимания на необходимости четкой и убедительной классификации перитонита, способной выделить и объективно характеризовать на основе доступных критериев проблемные формы острого перитонита. Первостепенная задача клинической классификации перитонита состоит в обосновании дифференцированной хирургической тактики. Этой цели и служит выделение классификационных принципов: по этиологии, по характеру экссудата и патологических примесей, по распространенности вовлечения в воспалительный процесс брюшинного покрова, по тяжести клинических проявлений [7].

Отражение этиологического фактора в спорадических обозначениях (аппендикулярный, перфоративный, раневой, огнестрельный, раковый и другие формы, выделяемые в связи с причинами развития перитонита отдельными авторами) не получило широкого признания главным образом в связи с отсутствием принципиального влияния на лечебно-диагностическую тактику. Еще менее обосновано разделение этиологии перитонита в зависимости от возбудителей — микроорганизмов (стафилококковый, «грамтрицательный», анаэробный, смешанный перитонит и т. д.). Верификация микрофлоры возможна лишь после получения результатов бактериологических исследований, когда основные мероприятия лечебно-диагностической тактики должны быть уже реализованы.

В последние годы этиологический принцип классификации эффективно используется путем выделения первичных, вторичных и третичных перитонитов (В. С. Савельев, 2000 г.). Первичный перитонит встречается относительно редко (1–5%). За этой рубрикой скрываются такие формы заболевания, при которых нет нарушения целостности полых органов, а воспаление брюшины является следствием транслокации микроорганизмов, представляющих специфическую моноинфекцию. Это так называемый «спонтанный» перитонит у детей и взрослых, туберкулезный перитонит, асцит — перитонит при хроническом гепатите и циррозе печени (если развитию его не предшествовал лапароцентез, который может явиться источником инфицирования).

Наиболее распространенной категорией является вторичный перитонит, главным отличительным критерием которого является травматическое или воспалительно-деструктивное нарушение целостности стенок полых органов живота. В этой рубрике имеет смысл выделение отдельных разновидностей перитонита: перитонит, обусловленный перфорацией или деструкцией органов, посттравматический перитонит, послеоперационный перито-

нит. Указанные разновидности имеют свои патогенетические особенности, которые необходимо учитывать в лечебно-диагностической тактике.

Особую клиническую форму обозначает так называемый «третичный перитонит». Эта рубрика пока еще не получила широкого распространения, однако применительно к обозначенному во введении ракурсу совместного обсуждения двух проблем — перитонита и хирургического сепсиса — она обретает особый смысл, к раскрытию которого предстоит вернуться в заключительном разделе статьи.

В классификации по распространенности можно считать согласованным и определившимся разделение на местный и распространенный перитонит. В относительно недавнем прошлом в отечественной литературе распространенный перитонит обычно обозначался как «разлитой». Однако в интересах приобщения к международным стандартам, в которых слово «разлитой» не используется, на конференции в Ростове-на-Дону (1999 г.) решено было заменить это слово термином «распространенный», который имеет аналоги в англоязычных публикациях [13].

К классификации перитонитов по характеру экссудата в последние годы также принято уточнение. Дело в том, что экссудат, как известно, представляет собой воспалительную жидкость, продуцируемую тканями, вовлеченными в патологический процесс. В этом смысле экссудат не может быть каловым, желчным или мочевым. Эти определения относятся не к экссудату, а к патологическим примесям, тогда как воспалительный экссудат может быть серозным, серозно-геморрагическим, серозно-фибринозным или гнойным. Вместе с тем патологические примеси оказывают существенное влияние на развитие, тяжесть и прогноз воспаления брюшины. Кроме того, указанные выше определения перитонита, связанные с характером патологических примесей, укоренились в практической работе хирургов, и поэтому императивное их изъятие из клинической классификации было бы несправедливым. Рациональный выход из положения был использован в классификации перитонита, разработанной на кафедре факультетской хирургии им. С. И. Спасокукоцкого РГМУ под руководством академика В. С. Савельева [5]. Рубрика к данному разделу классификации определена как *классификация по характеру содержимого брюшной полости* и содержит следующие подпункты: серозно-фибринозный перитонит, гнойный перитонит, каловый перитонит, желчный перитонит, серозно-геморрагический перитонит. В последнем случае имеется в виду перитонит, обусловленный перфорацией гастродуоденальных язв или острым панкреатитом, когда в содержимом брюшной полости содержатся агрессивные субстанции (ферменты, соляная кислота).

Наиболее сложным разделом таксономической систематизации перитонита остается классификация по тяжести клинического течения. Долгое время в отечественной медицинской литературе тяжесть разлитого перитонита оценивалась в зависимости от сроков заболевания (до 24 часов, до 48 часов, свыше 2–3 суток), а также — в зависимости от наличия или отсутствия пареза кишечника. Это, конечно, важные признаки, но они не характеризуют собственно тяжесть клинического состояния.

Более 30 лет в нашей стране использовалась класси-

фикация К. С. Симоняна (1971 г.), определявшая выделение трех фаз распространенного (разлитого) перитонита — реактивную, токсическую и терминальную. Привлекательной стороной этой классификации явились убедительные клинко-патогенетические параллели, позволившие сопоставить тяжесть клинического течения перитонита с развитием эндотоксикоза как основного патогенетического звена. Однако добиться четкого, а главное — согласованного разграничения фаз на основе клинко-лабораторных показателей, число и параметры которых произвольно менялись авторами отдельных публикаций и особенно — диссертационных исследований, за три десятилетия так и не удалось.

Не решил практических задач и разработанный в 1987 г. Манхаймский индекс перитонита. В нем использован ряд неспецифических для перитонита показателей общесоматического статуса. Индекс пригоден для дифференцированного отбора (рандомизации) больных относительно прогноза исходов лечения, но не содержит четкой информации для дифференциального подхода к лечебной тактике.

Между тем для вторичного гнойного распространенного перитонита разработаны и внедрены в практику четкие принципы хирургической тактики как центрального звена лечебно-диагностического комплекса. Предоперационная подготовка не должна занимать более полутора — двух часов. С учетом главных патогенетических механизмов она включает: внутривенную инфузию низкоконтцентрированных полиионных кристаллоидных растворов под контролем ЦВД, восполнение объема циркулирующей жидкости введением 400–500 мл коллоидных растворов, внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия за 30–40 минут до операции, медикаментозную коррекцию центральной и периферической гемодинамики. Оперативное вмешательство обеспечивается многокомпонентным наркозом с использованием ИВЛ и миорелаксации. Операция предусматривает устранение источника (или источников) перитонита, санацию и дренирование полости брюшины, создание условий для пролонгированной ее санации, дренирование паретически измененного кишечника.

Операция выполняется через широкую срединную лапаротомию, обеспечивающую возможность полноценной ревизии и санации всех отделов брюшной полости. Ревизия сочетается с первичным удалением гнойного экссудата и патологических примесей к нему. Для устранения выявленных источников перитонита применяются наиболее простые и малотравматические способы. Исполнение данного этапа операции требует особой тщательности и строго дифференцированного подхода. Стремление к радикальности устранения источника должно соотноситься с особенностями патоморфологии и соответствовать объективной оценке функциональных резервов пациента. После тщательной заключительной (повторной) санации брюшной полости также дифференцированно решается вопрос о методике дренирования тонкой кишки и методике пролонгированной санации брюшной полости в послеоперационном периоде. Эта задача решается разными путями в зависимости от ситуации, складывающейся во время оперативного вмешательства. При удовлетворительных результатах завершающей интраопераци-

онной санации обычно используется система закрытого орошения брюшной полости растворами антисептиков с отведением промывной жидкости через дренажи. Доказательных сведений об эффективности внутрибрюшинного и внутриартериального применения антибиотиков не получено. При выраженных воспалительных изменениях париетальной и висцеральной брюшины, которые не удается устранить промыванием во время операции, предпочтение отдается одно-двухкратной программированной санационной релапаротомии. В этом случае первичная операция завершается наложением швов только на кожную рану в целях предупреждения синдрома интраабдоминальной гипертензии.

В программированном порядке обычно выполняется не более двух, реже — трех релапаротомий, а в последующем решение о релапаротомии принимается в зависимости от результатов динамического наблюдения по показаниям. В последнее время в связи с использованием эндовидеохирургических технологий появилась возможность проводить с их помощью повторные санации различных отделов брюшной полости, не прибегая к широкой лапаротомии.

Таким образом, изучение патоморфологии и патофизиологических механизмов перитонита позволило сформировать определение проблемной его категории главным образом с позиций клинической хирургии. Такой категорией следует считать *вторичный распространенный гнойный перитонит с тяжелым клиническим течением*. Вместе с тем четкие критерии тяжести клинического течения перитонита, пригодные для выбора рациональной комплексной лечебной тактики, на этапе использования представленных выше классификационных категорий разработать не удалось. Данное обстоятельство поддерживает не только организационно-практическую, но и научную актуальность рассматриваемой проблемы.

ХИРУРГИЧЕСКИЙ СЕПСИС

Главной задачей настоящего раздела является не углубленное обсуждение хирургического сепсиса как самостоятельной особо сложной клинической и теоретической проблемы, а выделение и обоснование ключевых положений современной концепции этой проблемы, представляющих важность для решения актуальных вопросов диагностики и лечения перитонита. В такой связи следует обратить внимание на следующие обстоятельства.

Во-первых, согласно утвердившимся ныне представлениям, положение о том, что бактериемия является обязательным компонентом сепсиса, выдвинутое в 1914 г. Гансом Шоттмюллером (H. Shotmuller) [15], утратило свою значимость. Во-вторых, главные постулаты И.В. Давыдовского, представленные в публикациях 1933—1956 гг., относительно ведущей роли макроорганизма в возникновении и развитии сепсиса не подвергаются пересмотру, хотя определения некоторых понятий (септицемия, гнойно-резорбтивная лихорадка, подострый септический эндокардит Лента и ряд других) конкретизируются и уточняются на основе новых научных достижений [1, 3]. В-третьих, работы научного коллектива Института хирургии им. А.В. Вишневского, выполненные под руководством Д.С. Саркисова, Б.М. Костюченка, А.М. Светухина,

по формированию клинко-патогенетической концепции *хирургического сепсиса*, особенно — в части, постулирующей важность своевременного распознавания и санации первичных и вторичных очагов инфекционной деструкции, сохраняют непреходящее значение [6].

В-четвертых, на исходе XX столетия отсутствие согласованных критериев диагностики сепсиса привело к тому, что получить четкие данные о частоте сепсиса, летальности при нем и объективно сопоставить результаты лечения в различных учреждениях не представлялось возможным. В связи с этим в отдельных публикациях обозначение *сепсис* стало подменяться некорректными выражениями «септическое состояние» или «септический процесс».

Именно в этот период в медицинских публикациях стран Запада распространилась информация о Согласительной конференции пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии, состоявшейся в 1991 г. в Чикаго [9]. На конференции после обстоятельного обсуждения были сформулированы и рекомендованы для применения унифицированные базисные понятия, а также классификационные категории сепсиса. Согласно этим рекомендациям в качестве одного из базисных понятий предложен *синдром системного воспалительного ответа* на инфекцию (ССВО, SIRS), представленный теперь уже хорошо известными четырьмя простыми и доступными признаками:

- температура тела выше 38°C или ниже 36°C;
- тахикардия свыше 90 в мин;
- тахипноэ свыше 20 в мин;
- число лейкоцитов крови более 12×10^9 или ниже 4×10^9 , или количество незрелых форм лейкоцитов свыше 10%.

Наличие более двух из этих признаков в любой комбинации в сочетании с достоверно распознанными первичными либо вторичными очагами инфекции предлагается считать достоверным основанием для диагноза *сепсис*. Если при этом имеются признаки полиорганной несостоятельности или дисфункции, ситуация квалифицируется как тяжелый сепсис (*сепсис-синдром*). Присоединение рефрактерной артериальной гипотензии до 90 мм рт. ст. и ниже расценивается как *септический шок*.

Несмотря на неизбежное в данном случае несовершенство отдельных терминов и формулировок, в целом рекомендованную классификацию представляется возможным принять в качестве выхода из запутанной ситуации, сложившейся в разработке проблемы сепсиса к концу прошлого столетия. Правда, дело осложняется тем, что в ходе дискуссии, развернувшейся после первичных публикаций материалов конференции, отдельные авторы проявили настойчивое стремление расширить набор признаков синдрома системного воспалительного ответа (реакции) главным образом за счет дополнительного включения иммунологических показателей. Следует заметить, что определенное стимулирующее влияние на эту тенденцию оказала публикация Роджера Бона (Roger Bone) в журнале «Chest» в июле 1997 г. (Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. — 1997. — Vol. 101. — P. 1644—1655.). В ней один из главных идеологов Согласительной конференции 1991 г. сопоставляет три

понятия: SIRS (*Sistemic Inflammatory response syndrome*), CARS (*Compensatory anti-inflammatory response syndrome*) и MARS (*Mixed antagonists response syndrome*). Однако, если в применении к четырем простым и доступным клиническим признакам SIRS обозначение *синдром* выглядит вполне корректно, то в контексте статьи 1997 года оно не совсем уместно. Речь в ней ведется не о синдромах, а о сопоставлении провоспалительной и компенсаторной противовоспалительной системной реакции организма на инфекционный процесс, которые в совокупности составляют единый сложный естественный (природный) механизм иммуномодуляции. Молекулы — агенты такого взаимодействия распознаются с помощью сложных лабораторных тестов, воспроизведение которых доступно в специализированных научных лабораториях, а не в повседневной клинической практике. Поэтому, думается, в первичной, так сказать, скрининговой диагностике сепсиса правильнее использовать изначально рекомендованный стандартный набор из четырех простых для воспроизведения признаков, а исследование сложного взаимодействия про- и противовоспалительных цитокинов оставить для углубленного изучения проблемы. Что же касается истиной значимости внедрения в научно-практическую деятельность рекомендаций Согласительной конференции 1991 г. относительно базовых понятий и классификации сепсиса для решения проблемы в целом, то эту значимость не следует ни принижать, ни преувеличивать. Унификация понятий и классификации, даже не лишенная некоторых терминологических изъянов, на данном этапе безусловно полезна, поскольку дает возможность обсуждать проблему, используя единый язык научного общения. Она также позволяет более объективно оценивать и сопоставлять успехи и неудачи внедрения новых предложений по лечению сепсиса. Наконец, унификация также конкретизирует клиническую ситуацию, сущность которой подлежит дальнейшему углубленному и разностороннему научному исследованию. Однако для понимания самой сущности проблемы сепсиса унификация понятий и классификации не привносит чего-либо принципиально нового. Она лишь создает систематизацию, упорядочение направлений дальнейших исследований.

АБДОМИНАЛЬНЫЙ (ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ) СЕПСИС КАК НАИБОЛЕЕ ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

По существу, предыдущие разделы статьи имели целью лишь общую характеристику состояния, сложившегося в изучении проблемы перитонита. В определенном смысле они составляют своеобразную прамбулу дальнейшего обсуждения, побудительной причиной которого стала концепция абдоминального сепсиса, разработанная научным коллективом кафедры факультетской хирургии им. С. И. Спасокукоцкого РГМУ под руководством академика РАН и РАМН В. С. Савельева [2, 5]. По определению авторов, *абдоминальный сепсис* является достаточно широким понятием, отражающим тяжесть общих клинических проявлений распространенных

форм перитонита, а также — тяжелых локальных инфекционно-воспалительных процессов. В качестве решающего условия постановки диагноза *абдоминальный сепсис* указывается невозможность устранения или надежного отграничения источника в ходе одной операции. В общей структуре абдоминального сепсиса предлагается выделять четыре его разновидности: перитонеальный (обусловленный собственно распространенным перитонитом), холангиогенный (обусловленный гнойным холангитом), панкреатогенный (связанный с деструктивным панкреатитом и развившимся инфицированным панкреонекрозом) и интестинальный, обусловленный острой кишечной непроходимостью с той или иной степенью ишемического поражения кишечной стенки (схема).



Классификация абдоминального сепсиса

Особенности патоморфологии и микробиологии абдоминального сепсиса наиболее часто представлены:

- наличием многофокусных и (или) недостаточно отграниченных очагов инфекционно-воспалительной деструкции, создающих препятствия для одномоментной санации брюшной полости;
- длительным существованием синхронных и метасинхронных инфекционно-воспалительных очагов, средства дренирования или отграничения которых (дренажи, тампоны) служат источником неизбежного инфицирования;
- сменой доминирующей микрофлоры местных инфекционно-воспалительных процессов, а также — высокой ее первичной и вторичной (приобретенной в процессе лечения) резистентностью к антибактериальным препаратам;
- развитием не только внутрибрюшинных, но и внебрюшинных осложнений, связанных с раневой послеоперационной инфекцией, инфекцией дыхательных путей (трахеобронхит и нозокомиальная пневмония), ангиогенной инфекцией как следствием длительной массивной инфузионной терапии уроинфекции.

С учетом представленных литературных данных, на кафедре хирургических инфекций СПбГМА им. И. И. Мечникова (зав. кафедрой проф. С. А. Шляпников) в период с 1997 по 2002 г. было проведено клиническое исследование. Главная цель исследования состояла в определении роли и места абдоминального (перито-

неального) сепсиса в качестве самостоятельной классификационной категории при исследовании патогенетических, микробиологических и клинических аспектов проблемы, а также в совершенствовании на этой основе диагностики и лечения тяжелых форм распространенного перитонита.

За указанный период в Елизаветинской и Дорожной клинических больницах Санкт-Петербурга, являющихся клиническими базами кафедры, проведено лечение 130 больных с распространенным перитонитом. У 92 пациентов на основе общеклинических методов был диагностирован вторичный перитонит. Основанием для диагностики третичного перитонита в соответствии с данными литературы [11, 12, 14] считали отсутствие положительной динамики (прогрессирование воспалительного процесса в брюшной полости) через 48 часов после проведения первичной адекватной операции с соответствующим анестезиологическим обеспечением и интенсивным послеоперационным лечением. Первичная операция проводилась в том же хирургическом стационаре, где в последующем диагностирован третичный перитонит у 36 пациентов. Диагноз третичного перитонита был установлен после перевода из других лечебных учреждений города у 2 больных.

Сопоставление двух групп больных с вторичным и третичным перитонитом показало, что эти группы различаются по ряду параметров. Так, если в группе с вторичным перитонитом распределение больных по полу было практически равномерным, то третичный перитонит в полтора раза чаще встречался у женщин. Правда, численность сопоставляемых групп невелика и потому достоверность различий по данному признаку сомнительна. Большую часть больных с вторичным перитонитом составили люди молодого и среднего возраста. В группе больных с третичным перитонитом более половины (52,7%) составили люди пожилого и преклонного возраста (от 60 до 80 лет). Эти показатели сопоставимы с распределением больных в зависимости от причины перитонита. Среди больных с третичным перитонитом все первичные вмешательства выполнялись по поводу тяжелых инфекционно-деструктивных процессов: перфораций злокачественных новообразований, перфораций дивертикулов левой половины ободочной кишки, гангренозной деструкции желчного пузыря или в связи с инфицированным панкреонекрозом. Таким образом, приоритетным фактором в развитии третичного перитонита у них послужила изначальная тяжесть инфекционно-деструктивного процесса на фоне преклонного возраста и функциональной декомпенсации, а не экзистенциальные ситуации, связанные с диагностикой и лечением вторичного перитонита.

Стремление к радикальности устранения источника перитонита при первичной операции удалось осуществить лишь у 22 из 38 больных, у которых в последующем диагностирован третичный перитонит — им выполнялась резекция желудка или ободочной кишки. У 16 больных операция на пораженном органе вынужденно ограничивалась паллиативными вмешательствами — ушиванием дефектов, отграничением тампонами, формированием свищей. Во время хирургических вмешательств, выполнявшихся по поводу третичного перитонита, наблюдались более тяжелые патоморфологические проявления,

чем при вторичном перитоните. Распространенный перитонит выявлен у 18 из 38 больных, из них у 9 отмечались скопления гноя по типу единичных неотграниченных абсцессов, а у 9 были множественные абсцессы с различной степенью выраженности отграничения спаечным процессом. Экссудат имел гнойный или фибринозно-гнойный, в большинстве случаев — ихорозный характер. У 10 больных имелись отграничительные тампоны в брюшной полости, выведенные на брюшную стенку и пропитанные гноем, иногда — с примесью кишечного содержимого. У 28 больных на момент операции имелись длительно существующие трубчатые дренажи, используемые для санации внутрибрюшных скоплений экссудата.

У абсолютного большинства больных с третичным перитонитом физикальные диагностические признаки не отражали тяжести патоморфологических изменений, это вызывало затруднение с определением хирургической тактики и в той или иной мере вызывало задержку выполнения оперативного вмешательства.

В тоже время признаки синдрома системного воспалительного ответа (CCBO, SIRS) и полиорганной несостоятельности с использованием шкал APACHE II и SAPS достаточно отчетливо идентифицировали наличие у больных абдоминального (перитонеального) сепсиса или тяжелого сепсиса и имели различия в группах больных, у которых перитонит отнесен к разряду вторичного и третичного. В группе больных с вторичным перитонитом наиболее часто, у 28 из 92 больных, определялись лишь 2 из 4 признаков SIRS. Если же использовать условно процентные соотношения, то показатель частоты проявления 2 из 4 признаков SIRS составил лишь около 7%. Напротив, соотношение частоты выявления 3-х признаков из 4-х при вторичном и третичном перитоните составило 22 и 60% соответственно, а все 4 признака выявлялись при вторичном и третичном перитоните в соотношении 2 и 15%. У 30% больных с вторичным перитонитом и у 15% больных с третичным перитонитом вообще не выявлено признаков SIRS. Данное обстоятельство при вторичном и третичном перитоните может иметь различные объяснения: если у больных с вторичным перитонитом оно свидетельствует об отсутствии признаков абдоминального (перитонеального) сепсиса, то при третичном перитоните оно может объясняться подавлением провоспалительного цитокинового каскада тяжестью сепсиса.

Такое объяснение опосредованно согласуется с другими данными: признаки абдоминального сепсиса обнаружены у 70,7% больных с вторичным перитонитом и у 84,2% больных с третичным перитонитом, а признаки тяжелого сепсиса (т. е. сепсиса, сопровождающегося ПОН при показателях APACHE II и SAPS меньше 15) были отмечены у 38,6% больных с вторичным перитонитом и у 81,3% — с третичным. Общая летальность при вторичном распространенном перитоните составила 17,5%, а при третичном достигла 71,1% (27 из 38 больных).

Существенные различия между вторичным и третичным перитонитом наблюдались и при сопоставлении микробиологической характеристики возбудителей.

Результаты бактериологического исследования содержимого брюшной полости показали, что если частота участия в этиопатогенезе *E.coli* была относительно

высокой и при вторичном, и при третичном перитоните, составив 48,9% и 34,3% соответственно, то частота обнаружения *Pseudomonas aerogenosae* при третичном перитоните превышала аналогичный показатель вторичного перитонита в четыре раза, а среди анаэробных возбудителей в полтора раза чаще обнаруживался *Bact. fragilis*, только при третичном перитоните обнаруживались грибы (*Candida* sp. — 5,2%) и *Staph. Epidermidis* (13,1%) [8].

При третичном перитоните наблюдались значительно более выраженные снижение чувствительности и повышение резистентности возбудителей к антибиотикам.

В целом анализ представленных материалов позволил сформулировать два важных заключения.

Во-первых, внедрение в клиническую классификацию прототипов таксономической категории «*абдоминальный (перитонеальный) сепсис*» позволяет четко ранжировать тяжесть распространенного перитонита на основе доступных количественных показателей (компоненты SIRS, градация ПОН по шкалам APACHE II и SAPS).

Во-вторых, выделение абдоминального (перитонеального) сепсиса в качестве классификационной категории своеобразным образом «высвечивает» проблему третичного перитонита как особую наиболее тяжелую форму распространенного воспаления брюшины, которую следует рассматривать не только как клинический, патофизиологический, но и как микробиологический феномен, требующий углубленного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочоришвили В. Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. — Тбилиси: Мецнириеба, 1988. — 805 с.
2. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Бурневич С. З. и др. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции: Пособие для врачей/ Под ред. В. С. Савельева. — М.: Зеркало М, 2002. — 144 с.
3. Давыдовский И. В. Сепсис. Гнойно-резорбтивная лихорадка // Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. — М.: Медицина, 1956. — С. 541–595.
4. Пирогов Н. И. Начала общей военно-полевой хирургии. — Дрезден, 1865. — Ч. 1. — С. 247–486.
5. Савельев В. С., Гельфанд В. Р., Гологорский В. А. и др. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации // Анналы хир. — 1999. — № 6. — С. 14–18.
6. Светухин А. М., Саркисов Д. С., Жуков А. О. Хирургический сепсис — определение понятия. Вопросы терминологии // Хирургия. — 1999. — № 10. — С. 424–525.
7. Федоров В. Д., Гостищев В. К., Ермолов А. С., Богницкая Т. Н. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных // Хирургия. — 2000. — № 4. — С. 8–62.
8. Шляпников С. А., Ефимова И. С. Вторичный и третичный перитонит: роль антибактериальной терапии в комплексном лечении // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 12. — С. 35–42.
8. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P. 1644–1655.
9. Border J. R., Hassert J. M., Leutenegger A. F. Metabolic response to trauma and sepsis Blut Multiple Trauma//Comprehensive Pathophysiology and Care / Ed. J. R. Border. — New York and Basel, 1990. — P. 191–257.
10. Malangoni M. A. Evaluation and Management of Tertiary Peritonitis // Amer. Surg. — 2000. — Vol. 66, № 2. — P. 157–161.
11. Mashall J. C., Arrts M. A. From Celsus to Galen to Bone: The Illnesses, Syndromes and Diseases of Acute Inflammation // Yearbook of Intensive care and emergency medicine 2001 / Ed. J. L. Vinsent. — New York—London: Springer, 2001. — P. 3–12.
12. Nathens A. B., Ahrenholz D. H., Simmons R. L. et al. Peritonitis and other inte-abdominal infections // Surgical Infections Disease / Ed. R. J. Howard, R. L. Simmons. — Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1995. — P. 959–1009.
13. Nathens A. B., Rotstein O. D., Marshall J. C. Tertiary Peritonitis: Clinical Features of a Complex Nosocomial Infection // World J. Surg. — 1998. — Vol. 22. — P. 158–163.
14. Shotmuller H. Wesen und Behandlung der Sepsis// Inn. Med. — 1914. — Bd. 31. — S. 257.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (лекция)

Ю. А. АМИРАСЛАНОВ, А. М. СВЕТУХИН, И. В. БОРИСОВ
Институт хирургии им. А. В. Вишневского РАМН, Москва

Несмотря на успехи, достигнутые за последние 20–30 лет современной травматологией, пластической и гнойной хирургией, и в настоящее время остеомиелит по частоте и тяжести, количеству осложнений и рецидивов относится к разряду наиболее распространенных и тяжелых заболеваний костно-суставной системы. Так, по данным отечественных и зарубежных авторов, остеомиелит осложняет течение открытых переломов длинных костей в 3–24%, огнестрельные переломы — в 5,3–27%, различные виды остеосинтеза и эндопротезирования — в 1–17% случаев. При гематогенном остеомиелите болезнь переходит в хроническую стадию примерно у каждого пятого — шестого больного. Это связано как с ростом тяжелой механической травмы, особенно огнестрельных ранений конечностей, так и с ятрогенными дефектами диагностики и лечения, с изменениями микрофлоры, способной вызвать нагноение, и с нарушениями деятельности иммунной системы человека. Рецидивы остеомиелита достигают 20–30%, что приводит к высокой частоте вторичных ампутаций — в 7,5–12,1% и функциональной неполноценности конечности — в 10,3–57% случаев.

По данным общегосударственной системы планирования и исследования США (SPARCS), опубликованным в 1999 году исследовательской группой Левина в журнале «Emerging Infectious Diseases», абсолютное число больных с остеомиелитом за год, находившихся в стационарах только города Нью-Йорка, составило 2000 человек. Прямые медицинские расходы при этом только на одного больного составили в среднем 35100\$, а общие расходы — 68,4 млн. \$. В нашей стране статистические данные по этой проблеме отсутствуют. До сих пор в стационарах лечатся больные с остеомиелитом еще со времен ВОВ.

Термин «остеомиелит» предложен Рейно в 1831 г. для обозначения воспалительного заболевания кости и костного мозга (в переводе с греческого — воспаление лишь костного мозга). Под термином «остеомиелит» в настоящее время понимают инфекционно-воспалительное поражение костной ткани (остит), костного мозга (миелит), надкостницы (периостит) и окружающих мягких тканей.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В 1880 г. Луи Пастер из гноя больного остеомиелитом выделил микроб и назвал его стафилококком. В дальнейшем было установлено, что любые гноеродные микробы могут вызывать остеомиелит.

При микробиологическом исследовании у больных с хроническим остеомиелитом микрофлора представлена как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами; в 20–41% случаев высеваются их ассоциации. Преобладание грамотрицательных микроорганизмов выявлено в ранние сроки развития остеомиелита

у пациентов с обширными гнойными ранами. В поздние сроки (свищевые формы) чаще высеивается стафилококк. Микробная обсемененность костной ткани в очаге поражения, как правило, составляет 10^6 – 10^8 в 1 грамме ткани.

Существует несколько теорий развития гематогенного остеомиелита: сосудистая, или эмболическая, теория (Lexel E., 1884; Бобров А., 1888; Willensky A., 1934), аллергическая (Дерижанов С. М., 1937), нервно-рефлекторная (Еланский Н. Н., 1954; Башинская В. А., 1958). М. В. Гринев (1972) считает, что микрофлора из очага инфекции попадает в кость и вызывает воспаление, которое приводит к сдавлению сосудов извне, вызывая ишемический некроз. Все перечисленные выше факторы, безусловно, играют определенную роль в развитии гематогенного остеомиелита, но по отдельности не могут объяснить его патогенез во всем его многообразии.

При гематогенном остеомиелите возбудители инфекции из эндогенного очага могут попадать в костную ткань по кровеносным и лимфатическим сосудам.

Посттравматический остеомиелит развивается вторично — после открытых переломов, огнестрельных ранений, операций по поводу переломов и их последствий.

У больных после травм опорно-двигательного аппарата, когда характер раны не благоприятствует нормальному процессу ее заживления (гематома, наличие в ране свободных костных осколков, инородных тел, некротизированных мягких тканей), или в случаях, когда не была произведена полноценная хирургическая обработка раны, возникает клиническая картина нагноения, обозначаемая как острый посттравматический остеомиелит. Через 30–40 дней, когда гнойно-деструктивный процесс локализуется в зоне перелома и поддерживается свободными костными осколками или омертвевшими концами фрагментов, клинически и рентгенологически можно определить картину хронического остеомиелита. При ограниченном нагноении мертвые участки кости отторгаются в виде секвестров. В более тяжелых случаях наблюдается воспаление костного мозга. Воспалительный процесс распространяется по костно-мозговому каналу.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Остеомиелит подразделяют на первичный — гематогенный, и вторичный — экзогенный, или посттравматический.

По клиническому течению выделяют острый и хронический остеомиелит. Кроме этого в зарубежной литературе выделяют первично-хронический остеомиелит (абсцесс Броди, склерозирующий остеомиелит Гарре, альбуминозный остеомиелит Оллье).

Абсцесс Броди — обычно одиночная костная полость округлой формы с капсулой; локализуется преимущественно

венно в диафизе большеберцовой кости. Секвестры и гнойные свищи не образуются.

Особенностью альбуминозного остеомиелита Оллье является скопление серозной, богатой белком жидкости в очаге поражения.

Склерозирующий остеомиелит Гарре характеризуется явлением остита диафиза с уплотнением костной ткани и развитием периостальных наслоений. Кость при этом утолщается и приобретает веретенообразную форму.

КЛИНИКА

Хронический остеомиелит может быть следствием всех клинических форм острого остеомиелита. Переход острой фазы заболевания в хроническую является следствием несвоевременного и неэффективного лечения. Нередко в кости формируются участки некроза, полость (секвестральная коробка), содержащая гной и секвестры. В большинстве случаев имеются наружные гнойные свищи. Характерно волнообразное течение заболевания. Фаза ремиссии может колебаться от нескольких недель до нескольких лет.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики остеомиелита и определения объема поражения помимо общеклинических анализов предложен комплекс объективных лабораторных критериев. К ним относятся: цитологическое исследование раневых отпечатков и костного мозга; качественные и количественные бактериологические исследования; газожидкостное хроматографическое исследование крови и тканей; морфологические исследования мягких тканей и костей; лучевые методы обследования (обычная рентгенография, фистулография, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография, радионуклидные исследования, ангиография по показаниям), ультразвуковое исследование костей и мягких тканей, ультразвуковая доплерография сосудов конечностей.

ЛЕЧЕНИЕ

Метод комплексного лечения остеомиелита базируется на принципах активного хирургического лечения гнойных ран, сочетающего консервативные и хирургические мероприятия.

Консервативные мероприятия состоят из многокомпонентной общей и местной терапии.

Местная терапия включает в себя лечение:

- различными препаратами (антисептические растворы, мази, сорбенты, ферменты и т. д.);
- методами физических воздействий.

Основной и определяющей в комплексе консервативных мероприятий является антибактериальная терапия. Эффективность ее при остеомиелите зависит от многих условий, прежде всего, от радикальности хирургической обработки, так как инфицированные, лишенные кровоснабжения костные фрагменты недоступны антибиотикам и становятся прекрасной питательной средой для патогенной микрофлоры. В то же время в сыворотке крови больного концентрации препарата могут иногда дости-

гать уровней, небезопасных для больного. Длительное сохранение гнойного очага, бессистемное применение антибактериальных препаратов неизбежно приводят к селекции в остеомиелитическом очаге госпитальной флоры, резистентной к традиционно используемым группам антибиотиков, к развитию дисбактериоза и грибковой инфекции, вплоть до ее генерализации. У больных со свищевой формой остеомиелита при отсутствии выраженных проявлений гнойного процесса и интоксикации без хирургического лечения антибиотикотерапию проводить нецелесообразно.

Хирургическое лечение остеомиелита длинных костей условно делится на два этапа. На 1-м проводится санация гнойно-некротического очага, на 2-м — восстановительные операции. Либо оба этапа осуществляются в ходе одной операции (в этом случае восстановительные операции носят первичный характер), либо 2-й этап откладывается на несколько дней (ранние восстановительные операции). Принципы хирургического лечения хронического остеомиелита в зависимости от локализации процесса существенным образом не отличаются. Основной их целью является удаление некротического очага с последующим восстановлением функций опорно-двигательного аппарата, что особенно важно при сегментарных дефектах длинных костей.

Основными принципами хирургического лечения являются следующие.

1. Радикальная хирургическая обработка гнойно-некротического очага с иссечением всех нежизнеспособных тканей, адекватное и рациональное проточно-аспирационное дренирование раны, костной полости и костно-мозгового канала перфорированными трубками, дополнительные физические методы обработки раны пульсирующей струей растворов антисептиков и антибиотиков, вакуумированием, низкочастотным ультразвуковым воздействием через растворы антибиотиков и протеолитических ферментов, лучом лазера, NO-терапия.

2. Костно-пластические операции и полноценная иммобилизация фрагментов длинных костей аппаратами внешней фиксации (при необходимости).

3. Замещение дефекта мягких тканей и пластическое закрытие раневых поверхностей.

В зависимости от характера и топографии поражения кости операции по хирургической обработке гнойно-некротического очага могут иметь следующие варианты:

1. Перфорация кости — проводится при остром гематогенном остеомиелите в целях декомпрессии и дренирования костно-мозгового канала.

2. Секвестрэктомия — иссечение свищевых ходов вместе с расположенными в них и в мягких тканях костными секвестрами. После введения метиленового синего в свищевой ход иссекаются свищевой ход и свободно лежащие секвестры. Рана дренируется.

3. Секвестрнекрэктомия по типу ладьеобразного уплотнения. Резецируются окружающие секвестр измененные участки кости до появления «кровяной росы», в результате чего образуются большие дефекты костной ткани. При радикальном оперативном вмешательстве возможно пластическое закрытие раневых дефектов. Недостатком метода является удаление значительных участков здоровой кости при доступе к очагу поражения.

4. Трепанация длинной кости (окончатая резекция) с секвестрэктомией. Применяется при расположении секвестра в труднодоступных местах, в частности в костно-мозговом канале.

5. Костно-пластическая трепанация с секвестрнекрэктомией и восстановлением костно-мозгового канала. При внутрикостном расположении гнойно-некротического очага формируется П-образный кожно-фасциально-костный или кожно-фасциально-мышечно-костный лоскут и осуществляется доступ к костно-мозговому каналу. После удаления некротического субстрата из костно-мозгового канала лоскут возвращается в исходное положение.

6. Резекция пораженных участков костей. В зависимости от объема поражения имеются следующие виды этой операции.

А. Краевая резекция кости проводится при краевой деструкции костной ткани. Рана при этом закрывается местными тканями или перемещенным лоскутом.

Б. Концевая резекция фрагментов длинной кости показана при осложненных переломах и ложных суставах. При этом образовавшийся концевой дефект не превышает 2–3 см. Коррекция по удлинению конечности не проводится.

В. Сегментарная резекция длинной кости применяется при поражении сегмента кости более чем на половину окружности кортикального слоя. Для замещения сегментарного дефекта в дальнейшем необходима методика дистракционного остеосинтеза или замещение дефекта свободным васкуляризованным костным трансплантатом.

Вторым важным этапом в системе активного хирургического лечения хронического остеомиелита являются реконструктивные и пластические операции по устранению больших дефектов тканей, образовавшихся после хирургической обработки.

Применяются следующие виды пластического закрытия и замещения раневых дефектов мягких тканей.

1. Пластика местными тканями — показана при наличии полноценных окружающих мягкотканых покровов над пораженной костью.

2. Пластика местными тканями методом дозированного растяжения — показана, если не удастся одномоментно закрыть рану первичными швами. На рану накладываются провизорные швы, которые завязываются на бантик. Ежедневно производится постепенное сближение краев раны. (Амирасланов Ю. А. и соавт., 1986).

3. Аутодермопластика расщепленными лоскутами. Проводится при поверхностных обширных дефектах лишь кожных покровов.

4. Пластика перемещенными васкуляризованными лоскутами на постоянной или временной питающей ножке. Для создания полноценного кожного покрова над костью и анатомически важными образованиями выкраиваются кожно-фасциальные (сафенный и суральный), кожно-мышечные или мышечные лоскуты из соседних областей и перемещаются на рану на постоянной питающей ножке.

При невозможности выкраивания таких лоскутов из соседних областей, лоскут перемещается из отдаленных областей на временной питающей ножке (итальянская пластика).

5. Пластика свободными васкуляризованными лоскутами с применением микрососудистых анастомозов. Этот метод предпочтителен тем, что освобождает больного от вынужденного длительного положения (как при итальянской пластике), однако требует сложной техники и мастерства хирурга и сравнительно чаще дает осложнения.

В настоящее время для замещения дефектов мягких тканей при остеомиелите чаще применяются лоскуты с осевым типом кровоснабжения в связи с их устойчивостью к инфекции. Эти лоскуты являются пригодными как для свободной пластики с использованием комплексов тканей с применением микрососудистой техники, так и для пластики васкуляризованными лоскутами на постоянной питающей ножке. К ним относятся: торакодорзальный кожно-мышечный лоскут (a.v. thoracodorsalis), скапулярный кожно-фасциальный лоскут (a.v. circumflexa scapula), лоскут широчайшей мышцы спины (a.v. thoracodorsalis), паховый кожно-фасциальный лоскут (a.v. epigastrica inferior), лучевой лоскут с передней поверхности предплечья с септальными сосудами (a.v. radialis), латериальный лоскут плеча (a.v. collateralis humeri posterior).

6. Комбинированное применение указанных выше методов.

Для замещения дефектов костей также используются различные виды пластики васкуляризованными лоскутами.

1. Пластика мышечным лоскутом на ножке используется для замещения больших костных полостей, дефектов плоских и губчатых костей. Хорошее кровоснабжение мышечного лоскута делает его устойчивым к инфекции.

При пластике кожно-мышечным лоскутом представляется возможность замещения костных полостей мышечной частью, а восстановление дефектов покровных тканей осуществляется кожным компонентом лоскута.

Пластика мышечным лоскутом на временной питающей ножке является также высокоэффективным методом для закрытия дефектов костей в отдаленных областях. Использование мышечного лоскута на ножке всегда предпочтительнее пластики свободным лоскутом, поскольку отпадает необходимость в наложении сосудистых анастомозов. В практике чаще всего при несвободной миопластике используются m. gracilis, biceps femoris, tensor fascia lata, rectus femoris, vastus medialis, vastus lateralis, gastrocnemius, soleus, extensor digitorum longus, tibialis anterior.

2. Замещение дефектов костей васкуляризованными комплексами тканей с применением микрососудистых анастомозов применяется в исключительных случаях, когда другие методы не дают положительного результата. Наиболее часто используются трансплантаты из малоберцовой кости (a.v. fibularis), кожно-мышечно-костный лоскут с фрагментом гребня подвздошной кости (a.v. circumflexa ilium profunda), лоскут с фрагментами плечевой кости (a.v. collateralis posterior), из лучевой кости (a.v. radialis) и из ребер (a.v. intercostals).

3. Замещение сегментарного дефекта длинной кости с восстановлением ее длины, функции и опороспособности конечности методом Илизарова. Для этого производится полужакрытая поднадкостничная остеотомия в области неповрежденного фрагмента кости. Конечность фиксируется аппаратом внеочагового остеосинтеза. Остеотомированный фрагмент перемещается дозированно в сто-



Рис. 1. Разрез по передне-наружной поверхности бедра (а), рентгенограмма при поступлении (б).

рону дефекта. По мере дистракции в месте остеотомии образуется костный регенерат, который в дальнейшем превращается в полноценную длинную кость. Замещение костных дефектов по методу Илизарова существенно отличается от других тем, что в рану извне не вводят трансплантат, а его роль выполняет остеотомированный фрагмент живой кости. Этот васкуляризованный костный фрагмент чрезвычайно устойчив к гнойной инфекции и способен заместить практически любой дефект длинной кости.

Существуют следующие варианты замещения сегментарных дефектов длинных костей (Амирасланов Ю. А., 1993):

- компрессионный остеосинтез;
- компрессионно-дистракционный остеосинтез;
- компрессионно-дистракционный остеосинтез с остеотомией одного фрагмента;
- дистракционно-компрессионный остеосинтез с остеотомией одного фрагмента;
- дистракционно-компрессионный остеосинтез с билокальной остеотомией одного фрагмента;
- встречный дистракционно-компрессионный остеосинтез с остеотомией двух фрагментов;
- чередующийся компрессионно-дистракционный остеосинтез промежуточным фрагментом.

4. Костно-пластическую трепанацию длинной кости можно отнести к категории пластических, так как в результате не образуются дефекты мягких тканей и костей. Особенно актуальной эта операция является при гематогенном остеомиелите, поскольку в этом случае гнойно-некротический процесс локализуется в костно-мозговом канале и в первую очередь страдают эндостальные структуры. В 1892 г. Биром был предложен способ костно-пластической остеонекрэктомии большеберцовой кости. Однако в то время из-за технических трудностей и травматичности метод не получил широкого распространения в клинической практике. Совершенствование хирургического инструментария и способов анестезии дало возможность по-новому подойти к этой операции и разработать различные ее варианты не только на большеберцовой кости, но и на других длинных костях (операция «саквояж» — Амирасланов Ю. А., 1994). При данных операциях для выбора доступа учитываются топографо-анатомические особенности пораженного сегмента. Для

уменьшения травматизации тканей при доступе к кости мышцы не пересекаются, а расслаиваются. Формируются васкуляризованные кожно-костные или кожно-мышечно-костные лоскуты. После отведения мягкотканно-костного лоскута открывается широкий доступ в костно-мозговой канал, что напоминает раскрытый саквояж. Производится секвестрнекрэктомия до появления симптома «кровяной росы». Затем мягкотканно-костный лоскут возвращается в прежнее положение и фиксируется кожно-мышечными швами — «саквояж» закрывается. Дренажирование костно-мозгового канала осуществляется с помощью сквозного перфорированного ПХВ-дренажа.

Способ трепанации длинной кости по типу «саквояж» обеспечивает широкий доступ к костно-мозговому каналу, позволяет выполнить полноценную секвестрнекрэктомию и в дальнейшем восстановить анатомическую целостность пораженного сегмента. Данный метод может быть рекомендован как метод хирургического лечения хронического остеомиелита длинных костей с большим объемом поражения внутрикостных структур (рис. 1–8).

5. Пломбировка костной полости различными препаратами (гентацикол, робром, остеовит, коллапан и др.), деминерализованным костным матриксом, аутоспонгиозой показана для замещения небольших костных полостей при условии восстановления полноценных мягкотканых покровов над имплантатом. Применение сво-



Рис. 2. Обнаружен гнойник с наличием секвестров.



Рис. 3. Продольная остеотомия бедренной кости.

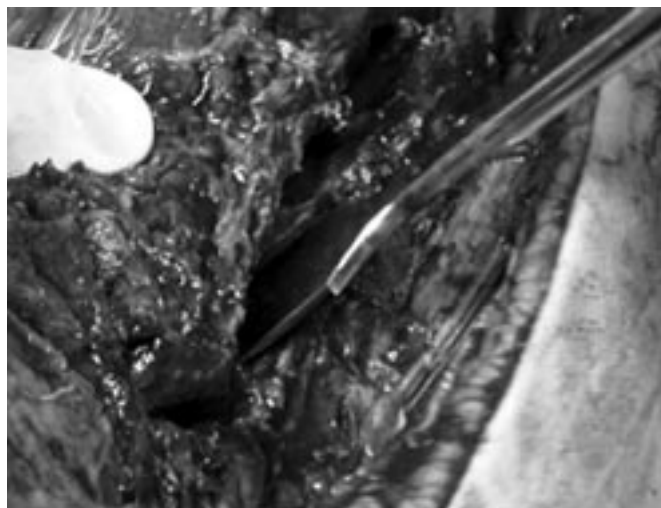


Рис. 4. Открытие костно-мозгового канала.



Рис. 5. Рассверливание костно-мозгового канала.



Рис. 6. Мышечно-костная створка возвращается на место.

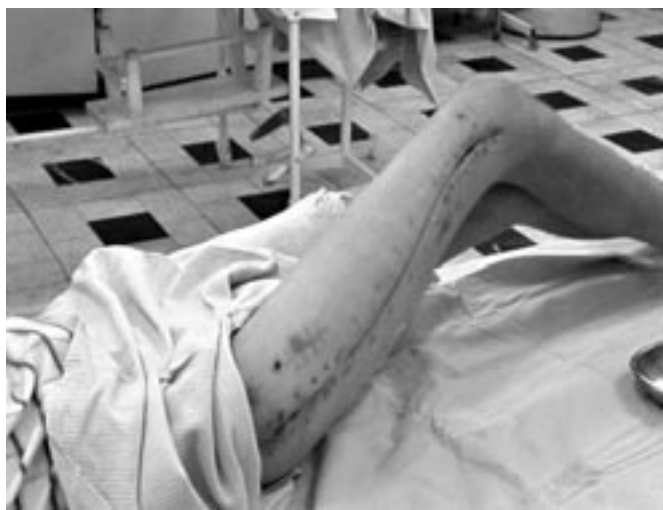


Рис. 7. Ближайший результат лечения.

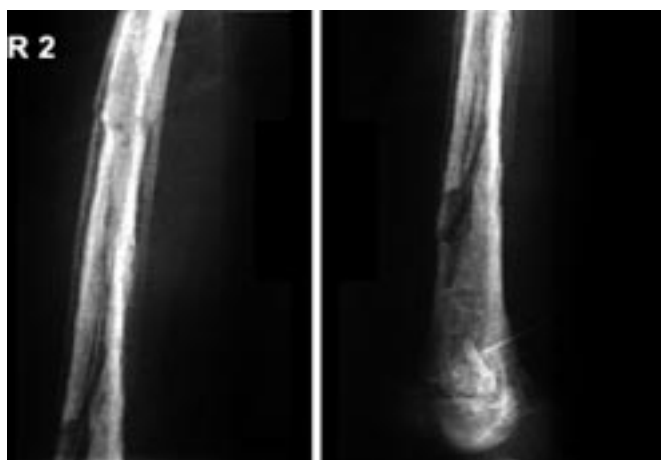


Рис. 8. Рентгенологическая картина бедренной кости после операции.

бодной костной пластики без восстановления кровообращения при наличии инфекции противопоказано.

Несомненно, успех длительного лечения при остеомиелите, предусматривающего выполнение реконструктивно-восстановительных, пластических операций, во многом зависит от мероприятий, направленных на предупреждение реинфицирования раневой поверхности высокорезистентными госпитальными штаммами микроорганизмов. С этой целью в последние годы с успехом применяют антисептические мази на водорастворимой основе (левосин, 10% мазь мафенида ацетата, фурагель, хинифурил, 1% йодопионовая мазь), а также антисептики — 1% раствор йодопирона, 0,01% раствор мирамистина, 1% раствор диоксидина.

Остеомиелит в любой его форме как частный случай хирургической инфекции подчинен общим для гнойного процесса законам. Отсюда вытекают и принципы лечения остеомиелита: удаление гнойно-некротического субстрата, проведение антибактериальной терапии, восста-

новление целостности и функции пораженного сегмента или органа.

Хирургическая тактика при лечении хронического остеомиелита должна быть дифференцированной на всех этапах, с учетом объективных критериев течения гнойного процесса. Предпочтение необходимо отдавать реконструктивным и пластическим операциям, позволяющим максимально восстановить анатомическую и функциональную целостность пораженной кости.

Хирургия остеомиелита — это пластическая восстановительная хирургия, так как нередко после радикальной обработки гнойного очага осуществляется пластическая часть операции с использованием кожной, мышечной или костной пластики.

Считаем целесообразным лечение этих больных проводить в специализированных гнойно-хирургических стационарах, располагающих кадрами хирургов, обладающих навыками в области травматологии, ортопедии и пластической хирургии.

КЛОСТРИДИАЛЬНЫЕ АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ: НУЖНЫ ЛИ ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ?

С. Р. ЕРЕМИН, Л. П. ЗУЕВА

Кафедра эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова

Учитывая тяжесть заболевания и очень высокие показатели летальности среди пациентов с клостридиальными анаэробными инфекциями, сама постановка вопроса, вынесенного в заголовок данной статьи, может, на первый взгляд, показаться странной и даже кощунственной. Приказ Минздрава СССР от 31.07.1978 № 720, который до сих пор считается основным нормативным документом, регламентирующим мероприятия по профилактике внутрибольничных инфекций в стационарах хирургического профиля, не оставляет на этот счет никаких сомнений. Более 15% «Инструкции по организации и проведению санитарно-гигиенических мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в лечебно-профилактических учреждениях (отделениях хирургического профиля, в палатах и отделениях реанимации и интенсивной терапии)» [1] занимает описание чрезвычайно жесткого санитарно-гигиенического режима в палатах больных с анаэробной инфекцией.

Интересно, однако, что Россия (как, впрочем, и те республики бывшего Советского Союза, которые до сих пор руководствуются нормами приказа № 720) является, по-видимому, единственной страной, где рекомендуются особые изоляционно-ограничительные мероприятия по отношению к пациентам с газовой гангреной. С начала 1990-х годов утверждения о необходимости пересмотра подобных подходов к организации противоэпидемических мероприятий по отношению к пациентам с клостридиальными хирургическими инфекциями стали появ-

ляться в литературе стран Восточной Европы, где эти мероприятия традиционно практиковались [2, 3]. Одно из наиболее популярных в мире руководств по изоляционно-ограничительным мероприятиям в стационарах [4], разработанное Центрами по Контролю Заболеваемости США (CDC), предлагает лишь стандартные меры предосторожности по отношению к пациентам с газовой гангреной, вызванной *Clostridium perfringens*. Появившееся совсем недавно авторитетное канадское руководство [5] утверждает, что передача инфекции от человека к человеку не происходит, и предлагает обычные меры предосторожности по отношению к пациентам с клостридиальной анаэробной хирургической инфекцией. Столь явные противоречия в подходах к данной проблеме требуют, по нашему мнению, детального обсуждения.

Следует, прежде всего, заметить, что любые профилактические и противоэпидемические мероприятия должны учитывать эпидемиологические особенности заболеваний, на борьбу с которыми они направлены. Применительно к инфекционным заболеваниям мероприятия должны быть обоснованы адекватными представлениями о свойствах возбудителей, источниках инфекции, путях и факторах передачи, восприимчивости макроорганизма, ведущих факторах риска. Каковы же современные представления об эпидемиологии внутрибольничных клостридиальных анаэробных хирургических инфекций, и как они согласуются с положениями Приказа 720?

Для начала, из текста Приказа не всегда ясно, о каких именно инфекциях идет речь. В заголовке и одном из пунктов соответствующего раздела речь идет об анаэробных инфекциях, в остальных случаях — о газовой гангрене. Но, во-первых, даже если иметь в виду только газовую гангрену, приведенный в Приказе перечень возбудителей далеко не полон. Во-вторых, газовая гангрена не является единственной клинической формой заболеваний, вызываемых клостридиями. Даже если не упоминать заболевания, вызываемые, скажем, *C. difficile* [6] (эта важная проблема выходит за рамки настоящего обсуждения), и ограничиться только инфекциями, вызываемыми упомянутыми в Приказе возбудителями, список нозологических форм оказывается весьма длинным [7]. В этом списке можно обнаружить холецистит, перитонит, эмфизематозный цистит и гастрит, абсцесс легких, септический артрит, остеомиелит, менингит и еще целый ряд заболеваний. Если ограничиться только хирургическими инфекциями мягких тканей, то и в этом случае газовая гангрена (кlostридиальный мионекроз) — не единственная нозоформа, представляющая интерес [8]. С другой стороны, та же газовая гангрена может быть вызвана самыми разными анаэробными и аэробными возбудителями, иногда довольно неожиданными [9]. Почему же специальный режим следует применять только в отношении пациентов с кlostридиальным мионекрозом (судя по Приказу 720, это единственная категория источников внутрибольничной инфекции)? Означает ли это, например, особую эпидемиологическую опасность пациентов с газовой гангреной как потенциальных источников инфекции?

Если говорить об источниках и путях передачи внутрибольничных хирургических инфекций, вызванных клостридиями, надо прежде всего иметь в виду, что большинство случаев внутрибольничных заражений имеют *эндогенное* происхождение [3, 10–14]. Наиболее часто инфекции возникают после абдоминальных операций (особенно на ободочной и прямой кишке, желчных путях) [10, 13, 15–18] и женских половых органах [19–22]. Удивляться этому не приходится, поскольку в толстой кишке, например, количество анаэробов в 1000 раз превосходит количество анаэробных бактерий [10], при этом количество *C. perfringens* в кишечном содержимом госпитализированных пациентов составляет в среднем 10^3 – 10^4 КОЕ/г и достигает иногда 10^7 и более [23]. Более чем в 40% положительных высевах из желчи обнаруживаются анаэробы, до 6% всех высевах составляет *C. perfringens* [24]. Клостридии являются представителями естественной микрофлоры человеческого организма и именно это обстоятельство объясняет корреляцию частоты находок клостридий в хирургических ранах с заселенностью ими соответствующих анатомических областей [25]. Вместе с этим приходится сталкиваться со случаями, когда локализация инфекции (не говоря уже о случаях ее генерализации) выходит далеко за пределы изначально заселенного клостридиями биотопа [26, 27], особенно в случаях т. н. спонтанной инфекции, наиболее часто вызываемой *C. septicum* [28–36]. Понятно, что предупредить возникновение внутрибольничных заражений эндогенного происхождения мерами, описанными в Приказе, вряд ли возможно.

Экзогенные внутрибольничные инфекции возникают значительно реже. При этом данные об особой опаснос-

ти больных с газовой гангреной по сравнению с другими источниками инфекции в литературе отсутствуют. Нам удалось обнаружить описание лишь одной вспышки внутрибольничных хирургических инфекций, вызванных *C. perfringens* [37], при расследовании которой оказалось, что случаи заражения были связаны с конкретным индексным случаем. Однако причиной возникновения повторных случаев послужило нарушение техники стерилизации хирургических инструментов, использовавшихся при операции у пациента, послужившего источником инфекции. В подобной ситуации вряд ли имеет значение, каким оказывается источник клостридий, контаминировавших инструменты: был ли это больной газовой гангреной, любой другой формой кlostридиальной инфекции, или же контаминация инструментов связана с попаданием клостридий с объектов окружающей среды. При этом не следует полагать, что возможными источниками клостридий в окружающей среде лечебных учреждений являются исключительно объекты, находящиеся в окружении больного с клинически выраженной инфекцией. Споры *C. perfringens* и других клостридий можно довольно часто обнаружить на различных поверхностях окружающей среды хирургических стационаров [38, 39], в том числе в вентиляционных системах и на поверхности полов операционных блоков [40, 41], независимо от наличия или отсутствия пациентов с инфекцией данной этиологии. Иногда клостридии можно найти в самых неожиданных местах: например, исследование, проведенное в 2003 г. в больнице США, обнаружило, что 4% компьютерных клавиатур были контаминированы *C. perfringens* [42]. Однако, судя по данным расследования немногочисленных описанных в литературе групповых заболеваний [37, 41, 43] эти обстоятельства, по-видимому, сами по себе не влияют на риск заражения пациентов. Во всех случаях, опубликованных в литературе, экзогенные внутрибольничные заражения кlostридиальными хирургическими инфекциями были связаны либо с неэффективностью стерилизации медицинских инструментов и других изделий медицинского назначения, либо с вторичной контаминацией критических объектов, которые могут послужить конечными факторами передачи [37, 43, 44]. Описаны случаи заражения при имплантации искусственных органов/тканей [45, 46], однако и в этих случаях возникновение инфекции часто оказывается связанным не с контаминацией имплантатов извне, а с гематогенным распространением возбудителя [26, 47]. В последнее время стали появляться сообщения о случаях заражения, связанных с контаминацией клостридиями различных трансплантатов [48–50] и даже препаратов крови [51].

Получается, что мы имеем дело с инфекциями, возбудители которых, во-первых, являются представителями естественной микрофлоры организма человека (в связи с этим — риск возникновения эндогенных инфекций), а во-вторых, широко распространены в окружающей среде (в связи с этим — риск экзогенного заражения). Учитывая эти обстоятельства, вряд ли можно рассчитывать, что рекомендации Приказа, предлагающие особые изоляционно-ограничительные мероприятия исключительно в отношении пациентов с газовой гангреной, позволят решить проблему. С другой стороны, вряд ли следует распространять положения о необходимости изоляции в от-

дельных палатах со «специальным» (что бы это значило?) входом, дезинфекции высокого уровня поверхностей объектов окружающей среды, стерилизации уборочного инвентаря и прочие любопытные эксцессы Приказа 720, не подкрепленные данными эпидемиологических исследований, на всех хирургических пациентов. Мировой опыт и эпидемиологические данные показывают, что традиционные меры профилактики инфекций в хирургии оказываются достаточно эффективными и в отношении пациентов с газовой гангреной. Следует лишь тщательно выполнять эти мероприятия (многие из которых, начиная со стерилизации, разрабатывались с учетом риска возникновения анаэробных инфекций) при уходе за всеми без исключения хирургическими пациентами.

К сожалению, до тех пор, пока Приказ 720 сохраняет свою силу, любые действия, идущие вразрез с его положениями, формально являются неправомерными. Единственным выходом из сложившегося положения мы считаем скорейшую отмену Приказа, который не выдерживает критики и по множеству иных соображений, и разработку новых нормативных документов, основанных на современных представлениях о профилактике внутрибольничных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

- Инструкция по организации и проведению санитарно-гигиенических мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в лечебно-профилактических учреждениях (отделениях хирургического профиля, в палатах и отделениях реанимации и интенсивной терапии). Приложение № 1 к приказу Минздрава СССР от 2 августа 1978 г. № 720.
- Risse M. et al. «Iatrogenic» fatal gas gangrene infection // *Pathologie*. — 1993. — Vol. 14, № 2. — P. 96–100.
- Fichev G., Poromanski I., Marina M. Clostridial surgical infection // *Khirurgiia (Sofia)*. — 1995. — Vol. 48, № 3. — P. 49–52.
- Guideline for isolation precautions in hospitals. Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee // *Amer. J. Infect. Control*. — 1996. — Vol. 24, № 1. — P. 32–52.
- Routine Practices and Additional Precautions for Preventing the Transmission of Infection in Health Care // *Can. Commun. Dis. Rep.* — 2002. — Vol. 25 (Suppl. 4). — P. 1–155.
- Малов В. А., Бондаренко В. М., Пак С. Г. Роль *Clostridium difficile* в патологии человека // *Журн. микробиол.* — 1996. — № 1. — С. 91–96.
- The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th edition (on-line version). — 2004.
- Шляпников С. А. Хирургические инфекции мягких тканей — старая проблема в новом свете // *Инфекции в хирургии*. — 2003. — Том 1, № 1. — С. 14–21.
- Li C. M., Chen P. L., Ho Y. R. Non-clostridial gas gangrene caused by *Klebsiella pneumoniae*: a case report // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33, № 8. — P. 629–630.
- Anderson C. B., Marr J. J., Ballinger W. F. Anaerobic infections in surgery: clinical review // *Surgery*. — 1976. — Vol. 79, № 3. — P. 313–324.
- Briedigkeit H., Gobel U. Anaerobic bacteria as the cause of endogenous infections // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* — 1997. — Vol. 91, № 2. — P. 165–170.
- Kristopaitis T., Jensen R., Gujrati M. Clostridium perfringens: a rare cause of postoperative spinal surgery meningitis // *Surg. Neurol.* — 1999. — Vol. 51, № 4. — P. 448–450; discussion 450–451.
- Nichols R. L., Smith J. W. Anaerobes from a surgical perspective // *Clin. Infect. Dis.* — 1994. — Vol. 18 (Suppl. 4). — P. S280–S286.
- Schmauss A. K. The judgment on gas gangrene in the framework of liability cases and applications for the extension of compensation // *Zentralbl. Chir.* — 1980. — Vol. 105, № 5. — P. 300–314.
- Watanabe K., Tanaka K. Intraabdominal polymicrobial infection due to antimicrobial resistant anaerobes // *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. — 1996. — Vol. 97, № 12. — P. 1036–1041.
- Mittermair R. P. et al. Necrotizing fasciitis with Clostridium perfringens after laparoscopic cholecystectomy // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16, № 4. — P. 716.
- Brook I. A 12 year study of aerobic and anaerobic bacteria in intra-abdominal and postsurgical abdominal wound infections // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1989. — Vol. 169, № 5. — P. 387–392.
- Krause-Bergmann A., Fleischer B. Gas gangrene after cholecystectomy // *Chirurg*. — 1995. — Vol. 66, № 1. — P. 66–68.
- Dylewski J., Wiesenfeld H., Latour A. Postpartum uterine infection with Clostridium perfringens // *Rev. Infect. Dis.* — 1989. — Vol. 11, № 3. — P. 470–473.
- Knitza R. et al. Severe clostridium infection following perforation of the uterus in a patient with an ectopic pregnancy // *Arch. Gynecol.* — 1987. — Vol. 240, № 3. — P. 191–194.
- Patchell R. D. Clostridial myonecrosis of the postpartum uterus with radiologic diagnosis // *Obstet. Gynecol.* — 1978. — Vol. 51 (Suppl. 1). — P. 14S–15S.
- Soper D. E. Clostridial myonecrosis arising from an episiotomy // *Ibid.* — 1986. — Vol. 68 (Suppl. 3). — P. 26S–28S.
- Stringer M. F. et al. Faecal carriage of Clostridium perfringens // *J. Hyg. (Lond)*. — 1985. — Vol. 95, № 2. — P. 277–288.
- England D. M., Rosenblatt J. E. Anaerobes in human biliary tracts // *J. Clin. Microbiol.* — 1977. — Vol. 6, № 5. — P. 494–498.
- Brook I., Frazier E. H. Aerobic and anaerobic bacteriology of wounds and cutaneous abscesses // *Arch. Surg.* — 1990. — Vol. 125, № 11. — P. 1445–1451.
- Hunter J. G., Padilla M., Cooper-Vastola S. Late Clostridium perfringens breast implant infection after dental treatment // *Ann. Plast. Surg.* — 1996. — Vol. 36, № 3. — P. 309–312.
- Nakamura S. et al. Clostridial deep neck infection developed after extraction of a tooth: a case report and review of the literature in Japan // *Oral. Dis.* — 2002. — Vol. 8, № 4. — P. 224–226.
- Carron P., Tagan D. Fulminant spontaneous Clostridium septicum gas gangrene // *Ann. Chir.* — 2003. — Vol. 128, № 6. — P. 391–393.

29. *Rai R. K.* et al. Spontaneous bifocal *Clostridium septicum* gas gangrene // *J. Bone. Joint. Surg. Brit.* — 2001. — Vol. 83, № 1. — P. 115–116.
30. *Valentine E. G.* Nontraumatic gas gangrene // *Ann. Emerg. Med.* — 1997. — Vol. 30, № 1. — P. 109–111.
31. *Hawkins C., Riley J. L.* Spontaneous gas gangrene: an unusual complication of colonic carcinoma // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. — 1997. — Vol. 9, № 3. — P. 184–185.
32. *Martin Vieira F.* et al. Gas gangrene as presentation of colonic carcinoma in familial adenomatous polyposis // *Gastroenterol. Hepatol.* — 1995. — Vol. 18, № 8. — P. 425–427.
33. *Larson C. M.* et al. Malignancy, mortality, and medicosurgical management of *Clostridium septicum* infection // *Surgery*. — 1995. — Vol. 118, № 4. — P. 592–597; discussion 597–598.
34. *Kolbeinsson M. E., Holder W. D. Jr., Aziz S.* Recognition, management, and prevention of *Clostridium septicum* abscess in immunosuppressed patients // *Arch. Surg.* — 1991. — Vol. 126, № 5. — P. 642–645.
35. *Jancovici R.* et al. Gas gangrene: an extreme surgico-medical rather than medico-surgical emergency // *J. Chir. (Paris)*. — 1987. — Vol. 124, № 4. — P. 250–252.
36. *Jamison J. P., Ivey F. M. Jr.* Nontraumatic clostridial myonecrosis, a case report // *Orthop. Rev.* — 1986. — Vol. 15, № 10. — P. 658–663.
37. *Eickhoff T. C.* An outbreak of surgical wound infections due to *Clostridium perfringens* // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1962. — Vol. 114. — P. 102–108.
38. *Graf W., von Imhoff E.* Gaps in asepsis due to surgical caps, face masks, external surfaces of infusion bottles and sterile wrappers of disposable articles // *Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiол. Hyg. [B]*. — 1984. — Vol. 179, № 6. — P. 508–528.
39. *Zavadova M.* Epidemiology of nosocomial clostridial myonecrosis (gas gangrene) (author's transl.) // *Zentralbl. Chir.* — 1981. — Vol. 106, № 13. — P. 873–881.
40. *Fredette V.* The bacteriological efficiency of air-conditioning systems in operating-rooms // *Can. J. Surg.* — 1958. — Vol. 1, № 3. — P. 226–229.
41. *Pfanzelt R., Schassan H. H.* Investigation of the hygienic standard in two hospitals including the control of disinfection (author's transl) // *Zentralbl. Bakteriол. [B]*. — 1978. — Vol. 167, № 1–2. — P. 22–28.
42. *Schultz M.* et al. Bacterial contamination of computer keyboards in a teaching hospital // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 24, № 4. — P. 302–303.
43. *Lowbury E. J., Lilly H. A.* The sources of hospital infection of wounds with *Clostridium welchii* // *J. Hyg. (Lond)*. — 1958. — Vol. 56, № 2. — P. 169–182.
44. *Pearson R. D., Valenti W. M., Steigbigel R. T.* *Clostridium perfringens* wound infection associated with elastic bandages // *JAMA*. — 1980. — Vol. 244, № 10. — P. 1128–1130.
45. *Moine P.* et al. Gas gangrene after aseptic orthopedic surgery // *Presse Med.* — 1989. — Vol. 18, № 13. — P. 675–678.
46. *Stern S. H., Sculco T. P.* *Clostridium perfringens* infection in a total knee arthroplasty. A case report // *J. Arthroplasty*. — 1988. — 3 Suppl. — P. S37–40.
47. *Wilde A. H., Sweeney R. S., Borden L. S.* Hematogenously acquired infection of a total knee arthroplasty by *Clostridium perfringens* // *Clin. Orthop.* — 1988. — Vol. 229. — P. 228–231.
48. *Barbour S. A., King W.* The safe and effective use of allograft tissue—an update // *Amer. J. Sports. Med.* — 2003. — Vol. 31, № 5. — P. 791–797.
49. Clostridial endophthalmitis after cornea transplantation — Florida, 2003 // *MMWR (Morb. Mortal. Wkly. Rep.)*. — 2003. — Vol. 52, № 48. — P. 1176–1179.
50. Update: allograft-associated bacterial infections — United States, 2002 // *Ibid.* — 2002. — Vol. 51, № 10. — P. 207–210.
51. *McDonald C. P.* et al. Fatal *Clostridium perfringens* sepsis from a pooled platelet transfusion // *Transfus. Med.* — 1998. — Vol. 8, № 1. — P. 19–22.

ЛЕВОФЛОКСАЦИН В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

А. А. ЗАЙЦЕВ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Уже в течение многих лет для лечения инфекций, вынесенных в название статьи, традиционно применяются бета-лактамы антибиотиков, обычно в сочетании с аминогликозидами, иногда метронидазолом (так называемый «золотой стандарт»). Очевидно, однако, что подобный подход нуждается в своевременной коррекции, так как именно однообразный «антибиотический прессинг» является основной причиной беспрецедентного нарастания устойчивости микроорганизмов, особенно грамотрицательных, и соответственно, снижения клинической эффективности базовых бета-лактамов — цефалоспоринов III поколения и аминогликозида гентамицина [1, 2]. Потеря темпа в борьбе с инфекцией чревата не только негативными последствиями для больного, но и серьезными экономическими потерями. Особое беспокойство вызывает то, что рутинная практика сводится к первоначальной оценке эффективности лечения, а не микробиологической оценке антибиотикочувствительности микроорганизмов, хотя всем понятно, что в идеале должно быть наоборот. К сожалению, именно бета-лактаманная структура оказалась весьма уязвимой к защитным факторам бактерий — бета-лактамазам, и в итоге в наши дни при преобладающем эмпирическом использовании антимикробных средств ощущение надежности дают только карбапенемы и, вероятно, цефалоспорины IV поколения и «защищенные» ингибиторами бета-лактамаз пенициллины или цефалоспорины.

ФТОРХИНОЛОНЫ — АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ «АНТИБИОТИКИ»

В рекомендациях по антибактериальной терапии постоянно указываются альтернативные основным антибиотикам препараты — фторхинолоны. По сути же, речь идет об единственном представителе этой группы — ципрофлоксацине, в той или иной мере отвечающем требованиям, предъявляемым к средствам для лечения серьезных инфекций в стационаре. Вызывает удивление то упорство, с которым многие врачи предпочитают ципрофлоксацину аминогликозиды. Это можно понять, если речь идет о таком аминогликозиде, как амикацин (особенно в виде оригинального препарата *амикина*), безусловно, занимающем позиции средства выбора при тяжелой грамотрицательной инфекции. Но чрезвычайно широкое применение гентамицина — от амбулаторной практики до интенсивной терапии — не имеет оправданий даже с позиций его экономичности. Так сложилось, что неферментирующие и другие грамотрицательные микроорганизмы, доминирующие в нашей стране, обладают широким набором аминогликозид-модифицирующих энзи-

мов, инактивирующих именно гентамицин. В результате, как свидетельствуют отечественные многоцентровые исследования [1], гентамицин нельзя рассматривать не только как «антисинежный» антибиотик, но и вообще как препарат с надежным антибактериальным эффектом. Добавим, что гентамицин отличается высокой нефро- и ототоксичностью, его активность ощутимо снижается в кислой среде воспаленных тканей, он имеет ряд нежелательных взаимодействий со средствами анестезиологического пособия и другие негативные свойства. В то же время ципрофлоксацин, по антимикробному спектру сопоставимый с аминогликозидами, практически лишен большинства из них, хорошо сочетается с бета-лактаманскими антибиотиками и по реальной клинической эффективности даже в наши дни значительно превосходит гентамицин.

Представляется, однако, что в нашей стране уже частично упущено время ципрофлоксацина — обоснованной альтернативы аминогликозидам при широком круге хирургических и генерализованных инфекций. Дело в том, что резистентность семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих возбудителей к ципрофлоксацину и другим «классическим» фторхинолонам прямо зависит от частоты их использования, в чем убедились зарубежные специалисты при интенсивном многолетнем использовании препарата. Поэтому последние годы характеризуются активным развитием группы фторхинолонных «антибиотиков» и созданием ряда новых представителей, обладающих значимыми фармакодинамическими и фармакокинетическими преимуществами [3, 4]. Среди них большой интерес для повышения эффективности лечения широкого круга инфекций может представить препарат левофлоксацин.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА

Левофлоксацин зарегистрирован в России под коммерческим названием *таваник* в лекарственных формах для энтерального и внутривенного введения. Это монофторхинолон, являющийся, по сути, 1-изомером офлоксацина. Известно, что офлоксацин представляет собой смесь d- и l-изомеров, причем первый практически неактивен против *S. pneumoniae*, а l-изомер — высокоактивен в отношении как пенициллин-чувствительных пневмококков, так и их пенициллин-резистентных штаммов. Примечательно, что активность левофлоксацина против грамположительных кокков отчетливо выше, чем активность просто l-изомера офлоксацина. Приобретая выраженный антипневмококковый эффект, левофлоксацин сохранил присущую офлоксацину и ципрофлоксацину грамотрицательную активность, он активен также против

ряда внутриклеточных патогенов и имеет некоторый антианаэробный потенциал, хотя при смешанных инфекциях требуется соответствующая поддержка, например метронидазолом.

При сравнении левофлоксацина и «старых» фторхинолонов очевиден ряд фармакокинетических преимуществ первого: 1) биодоступность левофлоксацина после энтерального приема почти 100%, причем его пиковая концентрация в сыворотке крови достигается через 1–2 ч и в этот период времени становится сопоставимой с его уровнем после внутривенного введения; 2) имеет увеличенный объем распределения, отражающий интенсивное проникновение в ткани; 3) отличается длительным периодом полувыведения из крови, что предопределяет возможность однократного в сутки применения.

Бактерицидный эффект фторхинолонов прямо зависит от их концентрации, поэтому быстрое достижение высокого пикового уровня левофлоксацином после его как парентерального, так и энтерального введения создает условия для полного уничтожения чувствительных к нему микроорганизмов. Считается, что максимальный терапевтический эффект фторхинолонов и снижение риска формирования микробной резистентности к ним достигаются при отношении пиковой концентрации к МПК (минимальная подавляющая концентрация) больше 8–10, а отношение площади под кривой концентрация – время (AUC) к МПК должно быть 125 и более для грамотрицательных микроорганизмов и не менее 30 для грамположительных патогенов. На Национальном конгрессе по пульмонологии (Санкт-Петербург, 2000) приводились данные о том, что еще более точное предсказание эффекта фторхинолонов достигается при учете не всей AUC, а только отношения AUC свободной фракции препарата к МПК. При таком подходе оптимальным для элиминации микроорганизмов и предупреждения микробной резистентности считается соотношение ≥ 25 . Реально для левофлоксацина этот показатель составляет 35 (для ципрофлоксацина всего 7), при его достижении элиминация чувствительных микроорганизмов происходит за 12 ч. Все фторхинолоны имеют выраженный постантибиотический эффект, который в зависимости от микроорганизма длится от 1 до 6 ч. *In vitro* показано, что среднее число пассажей фторхинолонов, приводящее к повышению МПК актуальных патогенов в 4 раза, для ципрофлоксацина равно 9,1, для левофлоксацина – 24,1 [4].

Левофлоксацин как яркий представитель «респираторных» фторхинолонов убедительно зарекомендовал себя в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, признается одним из «эталонов» при их ступенчатой антибактериальной терапии. Его более широкое применение только начинается, что свидетельствует о недопонимании возможностей препарата – фармакодинамических и фармакокинетических. Эти возможности обосновываются многочисленными литературными данными о высокой активности левофлоксацина против большинства распространенных патогенов семейства *Enterobacteriaceae*.

Наиболее показательны результаты исследований в Японии, где наблюдается высокая устойчивость этих микроорганизмов к большинству антибактериальных препаратов, для борьбы с которыми в этой стране применя-

ется широкий набор карбапенемовых антибиотиков. Многоцентровое исследование (проанализировано более 6000 клинических изолятов) показало их более 90% чувствительность к левофлоксацину (по которой он значительно превосходил препараты сравнения, в том числе ципрофлоксацин и офлоксацин) и дало основание к заключению, что левофлоксацин является одним из наиболее широкоспектровых современных антибиотиков [5]. Левофлоксацин проявляет вариабельную активность против *P. aeruginosa*, МПК₅₀ и МПК₉₀ составляют соответственно 2 и 8 мкг/мл. Тем не менее описаны воздействия левофлоксацина на цефтазидим-резистентные штаммы синегнойной палочки, его синергизм при комбинировании с другими антипсевдомонадными антибиотиками (например, цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемами). При исследовании трахеобронхиального аспирата у больных с осложнениями ХОБЛ чувствительность *P. aeruginosa* к левофлоксацину составляла 90% [6]. Полученные нами предварительные данные свидетельствуют о том, что его эрадикационные свойства надежно проявляются при выделении штаммов *P. aeruginosa*, характеризующихся невысокими значениями МПК левофлоксацина [7].

Наряду с указанными выше грамотрицательными микроорганизмами в клинической практике проблемное значение имеют стафилококки и энтерококки. Фторхинолоны реальным антиэнтерококковым эффектом не обладают, однако, в отличие от широкоспектровых бета-лактамовых антибиотиков, не являются факторами риска суперинфекции *E. faecium* и особенно *E. faecalis*. Поэтому и с этих позиций рекомендуется периодическая «замена» бета-лактамов на фторхинолоны, значительно уменьшающая частоту выявления изолятов энтерококков в стационарах [8].

Среди грамположительных бактерий к левофлоксацину высокочувствительны помимо стрептококков метициллин-чувствительные стафилококки. Несмотря на осторожное отношение к активности левофлоксацина против метициллин-резистентных штаммов, есть данные, что он может сработать против них даже быстрее, чем ванкомицин. Показательны данные *in vitro* [9], что МПК левофлоксацина против метициллин-чувствительных и -резистентных *S. aureus* одинаковая – 0,25 мг/л и близка «скорость бактерицидного» эффекта против обоих типов штаммов – 2 и 3–6 ч соответственно, тогда как этот показатель ванкомицина против метициллин-резистентных штаммов – 6–24 ч (а применение ванкомицина при инфекции, вызванной метициллин-чувствительными стафилококками, ассоциирует с увеличением летальности больных). Эти данные могут иметь чрезвычайное значение при тяжелых стафилококковых инфекциях, когда врачи ориентируются на борьбу с метициллин-резистентными штаммами, составляющими далеко не 100% от всей популяции стафилококков даже у больных в ОРИТ. Доказано также, что левофлоксацин проникает в формируемые стафилококками биопленки (ванкомицин в них малоактивен [10]), что актуально при лечении инфицированных имплантатов (катетеры, клапаны, суставы и пр.).

Широкий антибактериальный спектр левофлоксацина подтверждается при оценке его эффективности при тяжелых генерализованных инфекциях. В международ-

ном многоцентровом исследовании, посвященном сравнению разных режимов эмпирического лечения бактериемии/сепсиса, показано, что клиническая и бактериологическая эффективность левофлоксацина в рамках ступенчатой терапии была не хуже, чем при внутривенном использовании имипенема (89 и 87%, и 85 и 84% соответственно). Сопоставимой была также переносимость обоих вариантов лечения [11].

Приведем еще ряд примеров, показывающих возможные области применения левофлоксацина в клинической практике. Так, препарат при приеме внутрь в дозе 300 мг/сутки в 2 раза уменьшал длительность лихорадки и частоту вторичных инфекций у онкологических больных на фоне химиотерапии [12]. При лапароскопической холецистэктомии продленная до 3-х суток интраоперационная профилактика левофлоксацином (по 400 мг/сутки) приводила к эрадикации бактерий в желчи в 86% случаев и исключала инфекции в послеоперационном периоде. Аналогичные данные об эффективной интраоперационной профилактике левофлоксацином получены при операциях на костях и суставах, причем важным обстоятельством, обуславливающим возможности левофлоксацина в ортопедии и в гнойной хирургии, считается его активное распространение в органы-мишени инфекции [13]. Через 90 мин после однократного внутривенного введения в дозе 500 мг его концентрация в коже, мышцах и костной ткани достигает соответственно 231, 93 и 77% от концентрации в сыворотке крови. Левофлоксацин лучше многих антибактериальных препаратов проникает через гемато-энцефалический барьер, и соотношение его концентраций ликвор/плазма при экспериментальном менингите и у больных (0,61–0,34) в сочетании с высокой активностью против основных возбудителей бактериального менингита объясняет первые положительные результаты его применения при нейроинфекциях [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На наш взгляд, наступило время отказаться от прилепленного к левофлоксацину ярлыка «респираторный» фторхинолон и рассматривать его и как средство лечения хирургических инфекций, в том числе — генерализованных. Сравнивая левофлоксацин с традиционными для современной клиники антибактериальными препаратами — бета-лактамами, аминогликозидами и «классическими» фторхинолонами, обращаем внимание на основные достоинства и преимущества левофлоксацина.

— Широта (достаточность) антимикробного спектра, позволяющая рассчитывать на клинический успех не только при инфекциях респираторного тракта и мочевыводящих путей, но и при эмпирическом лечении различных хирургических инфекций и, вероятно, бактериемии/сепсиса, фебрильной нейтропении и других тяжелых (генерализованных) инфекций. Еще раз подчеркнем, что при смешанных инфекциях необходима антианаэробная поддержка.

— В структуре левофлоксацина отсутствуют субстраты для действия бета-лактамаз и аминогликозид-модифицирующих ферментов, что снижает риск неэффективности лечения инфекций, особенно при преобладающем эмпирическом подходе к стартовой терапии.

— Устойчивость к ферментам деградации, а также оригинальный механизм бактерицидного действия обуславливают малую вероятность перекрестной резистентности с бета-лактамами и аминогликозидами.

— Улучшенные фармакокинетические характеристики левофлоксацина обосновывают возможность ступенчатой терапии, а в совокупности с широким спектром — новые возможности интраоперационной (в том числе, возможно, пероральной) профилактики инфекций.

— Хорошая переносимость и безопасность. Отметим, что если в амбулаторной практике применение всех фторхинолонов у детей до сих пор следует считать абсолютным противопоказанием, то при лечении тяжелых инфекций в стационаре к этому ограничению следует относиться творчески.

— Немаловажным является отсутствие на отечественном фармацевтическом рынке препаратов-дженериков левофлоксацина (контраст с «ципрофлоксацинами»), что при использовании левофлоксацина в виде препарата **таваник** гарантирует все его описанные выше характеристики.

В заключение хотелось бы отметить, что в статье предпринята попытка привлечь внимание клиницистов к потенциальным возможностям, которые присущи левофлоксацину как современному широкоспектровому «антибиотику» с хорошими фармакокинетическими характеристиками, до последнего времени рассматривавшемуся преимущественно как средство для лечения респираторных инфекций. Автор осознает, что практические рекомендации должны были бы основываться на итогах крупных международных исследований, посвященных эффективности левофлоксацина при сепсисе, при конкретных хирургических инфекциях и т. п., но когда подобные исследования будут проведены? Поэтому раскрытие заложенных в левофлоксацине возможностей, тем более при дефиците высокоэффективных противомикробных средств, представляется актуальной задачей самих специалистов, в своей повседневной работе сталкивающихся с проблемами лечения инфекций в наши дни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Пособие для врачей. — Смоленск, 2003. — С. 22.
2. Белобородов В. Б. Актуальные аспекты антимикробной терапии хирургических инфекций // Инфекции в хирургии. — 2003. — № 1. — С. 28–30.
3. O'Donnell J. A., Gelone S. P. Fluoroquinolones // Infect. Dis. Clin. North. Amer. — 2000. — Vol. 14. — P. 489–513.
4. Harding I., Simpson I. Fluoroquinolones: is there a different mechanism of action and resistance against *Streptococcus pneumoniae*? // J. Chemother. — 2000. — Vol. 12, № 4. — P. 7–15.
5. Yamaguchi K., Miyazaki S. Activities of levofloxacin and other antimicrobial agents against clinical isolates during 2000 in Japan // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2001. — Vol. 17, № 1. — P. 130.

6. Micheletto C., Tognella S., Pomari C., Dal Negro R. Levofloxacin in the exacerbations of copd due to *Pseudomonas aeruginosa* // Abstr. 4th Eur. Congr. Chemother. Infect, Paris. — 2002. — P. 29.
7. Sologub T., Karpov O., Zaytsev A. Susceptibility of problem respiratory pathogens to levofloxacin // Eur. Resp. J. — 2002. — Vol. 20, № 38. — P. 526–527.
8. Fraise A. P., Bass S., Cunningham B. et al. An outbreak of enterococcal infection controlled by encouraging quinolone usage // Clin. Microbiol. Infect. — 1999. — Vol. 5, № 3. — P. 309.
9. Gradelski E., Valera L., Kolek D. et al. Comparative killing kinetics of the novel des-fluoro(6) quinolone BMS-284756, fluoroquinolones, vancomycin and beta-lactams // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2001. — Vol. 18. — P. 43–48.
10. Peck K. R., Lee J. Y., Kim S. W. et al. The effect of erythromycin on the treatment of *Staphylococcus epidermidis* biofilm // Ibid. — 2001. — Vol. 17, № 1. — P. 118.
11. Geddes A., Thaler M., Schonwald S. et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial // J. Antimicrob. Chemother. — 1999. — Vol. 44. — P. 799–810.
12. Sawa T. S., Yoshida T., Sawada M. et al. Prophylactic effect of levofloxacin on neutropenic fever secondary to the chemotherapy for lung cancer // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2001. — Vol. 17, № 1. — P. 66.
13. Baum H., Bottcher S., Abel R. et al. Tissue and serum concentrations of levofloxacin in orthopaedic patients // Ibid. — 2001. — Vol. 18. — P. 335–340.
14. Pea F., Scotton P. G., Giobbia M. et al. Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin during cotreatment for bacterial meningitis // Ibid. — 2001. — Vol. 17. — P. 36.

ПРИМЕНЕНИЕ АКТИВИРОВАННОГО ПРОТЕИНА С В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ

Б. Р. ГЕЛЬФАНД¹, С. В. ЯКОВЛЕВ², А. И. ЯРОШЕЦКИЙ³, Д. Н. ПРОЦЕНКО^{1,3}, Ю. Я. РОМАНОВСКИЙ³

¹Российский Государственный медицинский университет

²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

³Городская клиническая больница № 7, г. Москва

Сепсис — основная причина смерти больных в отделениях интенсивной терапии. Ежегодно в США диагностируют около 700 000 случаев заболевания тяжелым сепсисом, то есть около 2000 случаев ежедневно [3].

Летальность при тяжелом сепсисе сохраняется на уровне от 28 до 50%, несмотря на современную многокомпонентную интенсивную терапию [3].

В соответствии с Согласительной Конференцией АССР/SCCM 1992 года [5] сепсис диагностируется, если пациент имеет документированный или подозреваемый очаг инфекции и 2 или более симптома синдрома системной воспалительной реакции (СВР): температура тела выше 38°C или ниже 36°C, частота сердечных сокращений более 90 в мин, частота дыхания более 20 в мин или артериальная гипокания менее 32 мм рт. ст., а также число лейкоцитов в периферической крови более 12 000/мкл или менее 4000/мкл или присутствие более 10% незрелых нейтрофилов [1, 4, 5].

Факторами риска для развития сепсиса являются пожилой возраст, сахарный диабет, недостаточность кровообращения и заболевания иммунной системы [4].

У пожилых пациентов с большой частотой развивается картина септического шока и полиорганной недостаточности.

Диагноз тяжелого сепсиса ставится при наличии сепсиса и признаков органной недостаточности, гипоперфузии или гипотензии. Признаки органной недостаточности включают дыхательную недостаточность, острую почечную недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, метаболический ацидоз, энцефалопатию, сердечно-сосудистую недостаточность [1, 4, 5].

Цель клинициста как можно раньше распознать симптомы развивающегося тяжелого сепсиса и минимизировать органное повреждение. Адекватная и своевременная терапия может снизить риск развития полиорганной недостаточности и смерти [4, 5].

Пациенты с тяжелым сепсисом нуждаются в постоянном мониторинге витальных функций и лабораторных показателей и как можно более раннем назначении адекватной эмпирической антибактериальной терапии, инфузионной терапии, раннем начале респираторной поддержки, медикаментозной поддержки кровообращения и заместительной почечной терапии.

Сепсис возникает, если ответ организма на микробную инфекцию приводит к системному дисбалансу гомеостаза. При этом каскад провоспалительных реакций, коагуляционный и фибринолитические каскады очень тесно взаимосвязаны [1, 4, 6, 9, 22, 25].

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Микробы продуцируют большое количество белков, стимулирующих воспаление. Образующиеся при гибели грамотрицательных бактерий фрагменты липополисахарида клеточной стенки, известные как эндотоксин, а также экзотоксины грамположительных бактерий (пептидогликан и тейхоевые кислоты) и токсины грибов стимулируют выработку макрофагами и нейтрофилами провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-1 (ИЛ-1). Кроме того, эндотоксин стимулирует метаболизм фосфолипидов (арахидоновый каскад), приводя к выработке метаболитов арахидоновой кислоты, отвечающих за агрегацию тромбоцитов, нарушения микроциркуляции, нарушения проницаемости капилляров и воспаление [9].

ФНО и ИЛ-1 стимулируют эндотелиоциты и макрофаги к выработке других цитокинов, стимулирующих воспаление, а также увеличивают секрецию эндотелиоцитами Е-селектинов — стимуляторов клеточной адгезии [12].

Цитокины, будучи хемоаттрактантами, привлекают нейтрофилы и другие клетки воспаления в очаг инфекции. Эти активированные клетки выделяют протеолитические ферменты, свободные радикалы и продукты метаболизма арахидоновой кислоты, приводя к локальному повреждению эндотелия. При этом высвобождаются тканевые прокоагулянты и происходит увеличение сосудистой проницаемости, приводящие к перемещению жидкости из сосудистого русла в прилежащие ткани. Эта потеря объема циркулирующей жидкости вызывает гемодинамические нарушения, наблюдаемые при сепсисе [1].

КОАГУЛЯЦИЯ

Поврежденные эндотелиоциты и активированные моноциты секретируют тканевой тромбопластин, активирующий факторы VII и X внешнего механизма свертывания крови.

При этом образуется тромбин, активирующий фибриноген и приводящий к отложению в сосудах фибрин-мономеров, преобразующихся в дальнейшем в тромбы. Тромбы в сосудах микроциркуляторного русла приводят к полной их окклюзии и формированию органной дисфункции [8, 9, 31].

ФИБРИНОЛИЗ

При сепсисе эндотелиоциты вырабатывают в избыточном количестве ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), который ингибирует тканевой активатор плазминогена (ТАП), приводя к угнетению фибринолиза [16]. Кроме того, увеличенные концентрации тромбина активируют тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАИФ), приводя к еще большему угнетению фибринолиза [10].

Нарушения системы гемокоагуляции у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью отмечены давно как в отечественной [31], так и в зарубежной литературе [9, 22, 25]. Предпринимались попытки применения высоких доз гепарина, низкомолекулярных гепаринов, попытки применения тромболиза, а также использова-

ния других антикоагулянтов [9, 22, 25]. К сожалению, многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по этим препаратам у септических больных не проводились, поэтому эффект от этой терапии с позиции доказательной медицины неизвестен.

РОЛЬ ЭНДОГЕННОГО ПРОТЕИНА С

Эндогенный протеин С активируется комплексом тромбин-тромбомодулин. В норме активированный протеин С (АПС) — активный участник каскадов воспаления, коагуляции и фибринолиза. Снижение выработки эндогенного АПС приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и угнетению фибринолиза, что нарушает баланс коагуляция — антикоагуляция — фибринолиз в сторону коагуляции [17].

Диссеминированный тромбоз микроциркуляторного русла приводит к гипоперфузии и ишемии органов и органной дисфункции, ведет к развитию тяжелого сепсиса, полиорганной недостаточности, септическому шоку и летальному исходу [9, 22, 23, 25, 31].

Ключевым действием АПС является протеолитическая инактивация факторов Va и VIIIa [7, 8]. Сниженные концентрации этих белков приводят к угнетению всего каскада коагуляции, приводя к дополнительному снижению концентрации тромбина и меньшему тромбообразованию. АПС связывает ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), приводя к активации тканевого активатора плазминогена и стимуляции фибринолиза. Так же опосредованно АПС угнетает ИАП-1 в связи со снижением концентрации тромбина, что опосредованно способствует восстановлению проходимости микроциркуляторного русла [10, 16].

Активированный протеин С образуется путем конверсии из неактивного предшественника — протеина С комплексом тромбин-тромбомодулин. Конверсия протеина С в АПС может быть нарушена вследствие сепсиса как результат уменьшения концентрации тромбомодулина провоспалительными цитокинами. Сниженный уровень протеина С найден у большинства больных с сепсисом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВИРОВАННОГО ПРОТЕИНА С

Предыдущие доклинические и клинические исследования показали, что введение АПС может улучшать выживаемость среди больных с тяжелым сепсисом. Введение АПС оказало защитное влияние у обезьян при искусственном введении им в кровь эндотоксина *E. coli* [2]. В плацебо-контролируемой 2-й фазе исследования у пациентов с тяжелым сепсисом инфузия АПС (дротрекогин-альфа активированный, Xigris®, Eli Lilly) привела к дозозависимому снижению уровней D-димеров и ИЛ-6, являющихся соответственно маркерами коагулопатии и воспаления [2, 26].

В следующей, третьей фазе исследований (**PROWESS study** — PRotein Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) исследовали влияние 96-часовой инфузии активированного протеина С (дротрекогин-альфа активированный) на выживаемость больных с тяжелым сепсисом, а также побочные эффекты от введения препарата [2, 19–21, 27–30].

Таблица 1

Параметры пациентов перед началом исследования [2]

Параметры	Плацебо (n=840)	Дротрекогин-альфа (n=850)
Возраст, %		
<60 лет	43,6	44,1
<65 лет	53,5	51,4
< 75 лет	78,5	75,9
Мужчины, %	58,0	56,1
Представители белой расы, %	82,0	81,8
Сопутствующие заболевания, %		
Артериальная гипертензия	35,0	38,2
Инфаркт миокарда	14,4	12,1
Застойная кардиомиопатия	9,0	6,4
Сахарный диабет	22,4	20,7
Хронический панкреатит	3,9	3,4
Заболевания печени	2,6	2,1
ХОЗЛ	26,1	22,2
Онкология	18,8	17,1
Недавняя травма	5,1	3,3
Хирургический статус, %		
Плановая хирургия	6,2	5,8
Экстренная хирургия	21,2	20,7
APACHE II, баллы	25,0 ±7,8	24,6±7,6
Другие показатели тяжести состояния, %		
Респираторная поддержка	77,6	73,3
Шок	71,7	70,4
Применение любого вазопрессора	75,5	71,8
Применение добутина	13,5	13,9
Количество вовлеченных в СПОН органов, %		
0	0	0,1
1	24,2	25,3
2	32,5	31,8
3	26,0	25,2
4	13,8	14,0
5	3,6	3,6
Время от появления органной дисфункции до начала инфузии препарата	17,4±9,1	17,5±12,8

Исследование было спланировано как рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое, включившее в себя 164 медицинских центра в 11 странах. В исследование было включено 1690 пациентов с тяжелым сепсисом. Критерием включения был тяжелый сепсис (см. выше) при наличии документированного или предположительного очага инфекции и органной дисфункции вследствие сепсиса в течение не более 24 часов до момента рандомизации (табл. 1) [2].

Пациенты получали внутривенную инфузию дротрекогина-альфа активированного или плацебо (50% пациентов получали дротрекогин-альфа, 50% — плацебо) в дозе 24 мкг/кг/час в течение 96 часов. При необходимости хирургического вмешательства инфузия исследуемого препарата прерывалась за час до и на 12 часов после операции. Специального акцента на проводимой интенсивной терапии (например, применение антибиотиков, состав и объем инфузионной терапии, респираторная поддержка, вазопрессоры и заместительная почечная терапия) не было. Пациенты находились под наблюдением в течение 28 дней от момента начала инфузии препарата или до летального исхода.

Забирались пробы крови для измерения концентрации D-димеров и ИЛ-6 перед началом исследования, с 1 по 7 дни ежедневно, а также на 14 и 28 день. Также проводилось исследование антител к активированному протеину С на 14 и 28 день от момента начала инфузии препарата или в день выписки из стационара, если это происходило ранее этих сроков. Микробиологические исследования проводились ежедневно, начиная с 48 часов после начала инфузии препарата и до 28 дня. Пациенты считались имеющими дефицит эндогенного протеина С, если концентрация последнего была ниже нижней границы нормы (81%) за 24 часа до начала инфузии исследуемого препарата [2].

Пациенты были стратифицированы по группам в зависимости от трех основных характеристик: тяжести течения болезни в соответствии с балльной оценкой по шкале APACHE II (от 3 до 19, от 20 до 24, от 25 до 29 и от 30 до 53 баллов), возраста (группа до 60 лет и группа старше 60 лет) и концентрации протеина С в плазме (40% и менее, от 41 до 60%, от 61 до 80%, в процентах от должного) [2, 21].

Приблизительно 75% пациентов перед началом введения препарата имели дисфункцию по крайней мере двух органов. Очаги инфекции чаще всего находились в легких и брюшной полости, составляя 53,6 и 19,9% соответственно. Частота грамположительной и грамотрицательной инфекции и распределение по возбудителям были схожи в группах исследования. Адекватная антибактериальная терапия, основанная на локализации очага инфекции и микробиологическом мониторинге, проводилась у 91,3% больных в группе, получавших дротрекогин-альфа, и у 91,2% в группе больных, получавших плацебо. Исходные концентрации маркеров воспаления и коагулопатии были идентичны в обеих группах. Дефицит протеина С найден у 87,6% пациентов. Кроме того, концентрации D-димера и интерлейкина-6 были увеличены у 99,7 и 98,5% соответственно (табл. 2 и 3) [2, 26, 30]

Таблица 2

Локализация очага и возбудители инфекции [2]

Локализация очага и возбудители инфекции	Плацебо (n=840)	Дротрекогин-альфа (n=850)
Локализация инфекции		
Легкие	53,6	53,6
Брюшная полость	19,9	20,0
Мочеполовая система	10,2	10,0
Другая	16,3	16,4
Положительная гемокультура	32,5	32,7
Окраска по Граму		
Грамотрицательная флора	23,3	21,8
Грамположительная флора	25,1	25,8
Смешанная флора	13,9	15,6
Неподтвержденная инфекция	5,4	3,3
Отрицательный микробиологический результат	32,3	33,5
Возбудители		
Грамположительные		
<i>Staphylococcus aureus</i>	14,4	14,1
<i>Staphylococcus spp.</i>	6,2	7,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11,3	12,5
<i>Streptococcus spp.</i>	9,2	8,6
<i>Enterococcus spp.</i>	4,2	7,4
Другие	3,0	3,9
Грамотрицательные		
<i>Escherichia coli</i>	17,4	15,5
<i>Klebsiella spp.</i>	6,8	5,5
<i>Pseudomonas spp.</i>	5,1	6,6
<i>Enterobacter spp.</i>	4,2	4,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	4,2	3,1
<i>Bacteroides spp.</i>	3,0	3,6
Другие	10,2	9,5
Грибы		
<i>Candida albicans</i>	1,7	2,0
<i>Candida spp.</i>	5,0	4,5
Дрожжевые грибы	1,1	1,1
Другие грибы	0,8	0,8

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены статистически значимые данные по различиям в 28-дневной летальности по всем подгруппам, вне зависимости от пола, возраста, расовой принадлежности, региона, наличия застойной сердечной недостаточности, хронического обструктивного заболевания легких, онко-

Таблица 3

Исходные концентрации некоторых показателей коагуляции и воспаления [2]

Показатели	Плацебо	Дротрекогин-альфа
D-димеры		
Число пациентов	758	792
Средний уровень (мкг/мл)	4,15	4,22
Диапазон (мкг/мл)	2,18–8,65	2,28–8,11
Интерлейкин-6		
Число пациентов	808	827
Средний уровень (пг/мл)	484	497
Диапазон (пг/мл)	129–2540	153–2701
Протеин С		
Число пациентов	775	799
Средний уровень (%)	50	47
Диапазон (%)	33–68	30–63
Дефицит протеина С (% больных)		
Есть	79,8	83,4
Нет	12,5	10,6
Неизвестно	7,7	6,0

логического заболевания и экстренного хирургического вмешательства. Летальность составила в целом 24,7% в группе больных, получавших дротрекогин-альфа, и 30,8% в группе больных, получавших плацебо ($p=0,005$). Таким образом, абсолютное снижение летальности составило 6,1%, а снижение относительного риска летального исхода 19,4%.

Абсолютная разница в уровне летальности в группах пациентов видна уже в первые двое суток от момента начала инфузии дротрекогина-альфа и увеличивается к 28 дню от момента начала введения препарата (рис. 2) [2, 29].

Снижение концентрации D-димеров, а также интерлейкина-6 было статистически значимо в группе больных, получавших дротрекогин-альфа к концу первого и до 7 дня от начала инфузии [2, 26, 29].

Получены статистически значимые данные в снижении летальности во всех подгруппах, распределенных в зависимости от параметров свертывающей системы крови (см. табл. 4) и исходной тяжести состояния (см. табл. 5) [2, 20, 29].

Летальность была статистически значимо ниже в группе больных, получавших дротрекогин-альфа, вне зависимости от количества вовлеченных в дисфункцию органов. В подгруппе пациентов, имевших моноорганное поражение перед началом введения препарата, 85% имели нарушение функции легких или сердечно-сосудистой системы. Различия в летальности по группам составили 18,6 против 24,6% при изолированном нарушении функции легких и 13,6 против 15,5% при изолированной дисфункции сердечно-сосудистой системы (первая цифра

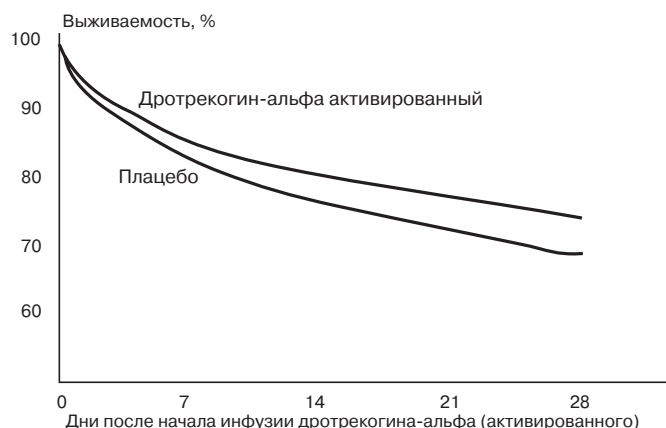


Рис. 2. **Выживаемость пациентов с тяжелым сепсисом по группам в исследовании PROWESS [2].**

отражает летальность в группе пациентов, получавших дротрекогин-альфа). Отмечена более высокая летальность при изолированной почечной недостаточности и коагулопатии потребления со снижением уровня тромбоцитов [2, 20, 29].

Таблица 4
28-дневная летальность в зависимости от исходных параметров свертывающей системы крови [19]

Параметры	Плацебо (летальность 30,8%)	Дротрекогин- альфа (летальность 24,7%)
Протеин С		
Нет дефицита	26,7	15,6
Дефицит есть	32,1	25,7
Протромбиновое время		
14,5 с	27,8	16,3
14,5 – 17,4 с	26,0	17,2
17,5 – 100 с	34,5	28,4
АЧТВ		
37 с	25,6	17,9
38–74 с	32,7	25,6
75 – 170 с	51,4	38,6
Тромбоциты		
Больше 140 000 / мкл	27,4	23,8
Меньше 140 000 / мкл	35,9	25,9
Интерлейкин-6		
< 143,5 пг/мл	22,1	10,5
143,7 – 491,6 пг/мл	26,5	26,4
492 – 2570 пг/мл	33,2	28,5
> 2574 пг/мл	43,5	31,1

Таблица 5
28-дневная летальность в зависимости от исходной оценки тяжести состояния пациентов [19]

Показатели	Плацебо (летальность 30,8%)	Дротрекогин- альфа (летальность 24,7%)
Репираторная поддержка		
Нет	22,9	17,6
Есть	33,1	27,3
Вазопрессоры		
Нет	25,6	17,9
Есть	32,7	27,4
Количество вовлеченных в СПОН органов		
1	21,2	19,5
2	26,0	20,7
3	34,4	26,2
4	46,6	38,7
5	53,3	32,3
APACHE II		
3–19 баллов	12,1	15,1
20–24 балла	25,7	22,5
25–29 баллов	35,8	23,5
30–53 балла	49,0	38,1
Расчетный риск летального исхода		
до 10%	8,9	7,2
10–20%	14,3	12,1
20–30%	26,5	26,5
30–40%	31,9	25,5
40–50%	40,9	32,4
50–60%	52,4	42,9
60–100%	77,8	53,57

Выявлены более низкие показатели летальности во 2, 3 и 4-й подгруппах с исходной тяжестью состояния по шкале APACHE II (сумма баллов от 20 до 24, от 25 до 29 и от 30 до 53 соответственно) среди пациентов, получавших дротрекогин-альфа. Отмечена более высокая летальность в первой подгруппе с исходным количеством баллов по шкале APACHE II от 3 до 19 [2, 20, 29].

Побочные эффекты

Процент пациентов, которые имели хотя бы один побочный эффект, был одинаковым в обеих группах. Частота серьезных побочных эффектов была выше в группе пациентов, получавших дротрекогин-альфа (3,5% против

2,0%). Эта разница в частоте кровотечений была исследована только в течение периода инфузии препарата, после окончания инфузии частота побочных эффектов была одинакова в обеих группах. Среди пациентов в группе получавших дротрекогин-альфа частота кровотечений была одинаковой в подгруппах пациентов, не получавших и получавших гепарин (3,7 против 3,5%). Кровотечения в обеих группах были отмечены у предрасположенных к кровотечениям пациентам (например, язва желудка, АЧТВ > 120 с, тромбоциты менее 30 000/мкл, травма печени). Отмечены два фатальных внутричерепных кровоизлияния во время инфузии дротрекогина-альфа (на 1 и 4 дни) и одно у больного в группе больных, получавших плацебо, через 6 дней после окончания инфузии препарата. Другие серьезные побочные эффекты выявлены не были. Антитела против активированного протеина С не были выявлены ни у одного больного (табл. 6) [2, 19, 29].

Таблица 6
Частота серьезных побочных эффектов [2]

Побочные эффекты	Плацебо (n=840)	Дротрекогин-альфа (n=850)
По крайней мере один серьезный побочный эффект	102	106
Кровотечения	17	30
Желудочно-кишечные	9	9
Внутрибрюшные	4	3
Внутригрудные	1	6
Забрюшинные	0	4
Внутричерепные	1	2
В мягкие ткани	0	2
Из мочеполового тракта	0	2
Тромбозы	25	17

Практические рекомендации

Применение активированного протеина С (Xigris®, Eli Lilly) показано больным с тяжелым сепсисом с высоким риском летального исхода и полиорганной недостаточностью (исходная тяжесть по APACHE II более 25 баллов), как дополнение к оптимальному стандартному лечению (Food and Drug Administration – FDA и European Agency for the Evaluation of Medical Products – EMEA). Показания определяются характером инфекции, ожидаемым исходом лечения, наличием сопутствующих заболеваний, делятся на «ранние» и «отсроченные». «Ранние» показания – «окно» между манифестацией симптоматики сепсиса и появлением органной дисфункции – 3–6 часов, «отсроченные» показания – 6–12 часов от момента манифестации сепсиса. Промежуток между манифестацией первой органной дисфункции и началом инфузии зигриса может быть пролонгирован до 36 часов (X=17,5 ч, число больных n=4412). Не следует применять активированный

протеин С при необратимой органной дисфункции в качестве «терапии отчаяния». Рекомендуемый алгоритм решения вопроса о применении АПС: тяжелый сепсис → 12–17 часов стандартной терапии → нет улучшения → АПС (опыт применения АПС у 4412 больных) [32, 33].

К противопоказаниям относятся:

- острое внутреннее кровотечение;
- геморрагический инсульт (перенесенный в течение предшествующих 3 месяцев);
- операции на головном или спинном мозге или тяжелая черепно-мозговая травма (в предшествующие 2 месяца);
- травма с высоким риском кровотечения (печени, селезенки, осложненный перелом костей таза);
- катетеризация эпидурального пространства;
- внутричерепные опухоли или другие новообразования ЦНС.

Предосторожности:

- гепарин > 15 МЕ/кг/час;
- МНО (международное нормализованное отношение) > 3;
- тромбоциты < 30 000/мм³ (даже при увеличении количества тромбоцитов после трансфузии (MS) (ЕМЕА – противопоказание);
- кровотечение из ЖКТ (в предшествующие 6 недель);
- тромболитическая терапия (в предшествующие 3 дня);
- применение пероральных антикоагулянтов (<7 дней);
- применение аспирина > 650 мг/сутки (<7 дней) или других дезагрегантов;
- ишемический инсульт (<3 месяцев);
- внутричерепные артериовенозные аномалии;
- геморрагический диатез;
- хронические тяжелые заболевания печени (в частности гепатит С);
- другие состояния с высоким риском кровотечения, особенно при необычной локализации патологического процесса.

Применение АПС при нарушении функции почек

Активированный протеин С имеет молекулярную массу 55 кД, не элиминируется при диализе и фильтрации, поэтому заместительная почечная терапия не является противопоказанием к его применению. Гемодиализ или гемо(диа)фильтрацию следует проводить без гепаринизации (при АЧТВ выше 40 с, или количестве тромбоцитов ниже 100 000/мл³, при образовании свертков в контуре можно добавить гепарин в дозе менее 12 МЕ/кг/час, после окончания инфузии АПС – гепаринизация по стандартной методике (Macias W.L. et al., 2002).

Необходимость прерывания инфузии при хирургических вмешательствах

При «малых» вмешательствах, к которым относятся катетеризация бедренной вены, артерий, смена интубационной или трахеостомической трубки, необходимо прекратить инфузию АПС за 2 часа до вмешательства; продолжить непосредственно после него (при отсутствии признаков кровотечения).

При вмешательствах умеренной травматичности (ка-

кетеризация подключичной, яремной вены, легочной артерии, люмбальная пункция, торакоцентез или дренирование плевральной полости, чрескожное дренирование желчного пузыря, нефростомия, гастроскопия с возможной биопсией, обработка ран, смена лапаростомного устройства) необходимо прекратить инфузию АПС за 2 часа до и возобновить спустя 2 часа после вмешательства (при отсутствии кровотечения).

При травматичных вмешательствах, к которым относятся операции (лапаротомия, торакотомия, «гнойные» операции) и катетеризация эпидурального пространства, необходимо прекратить инфузию АПС за 2 часа до вмешательства; перерыв 12 часов до возобновления инфузии. При длительной эпидуральной катетеризации АПС противопоказан (или только спустя 12 часов после удаления катетера возможно применение АПС) [32, 33].

Экономический аспект применения активированного протеина С

По данным исследовательской группы PROWESS, при лечении пациентов с тяжелым сепсисом АПС происходит снижение абсолютного риска летального исхода на 6,1%, т. е. из 16 больных спасти можно 1. Стоимость курса лечения на одного больного составляет около 7000–8000 EUR, однако у больных с исходной тяжестью по APACHE II более 25 баллов доказана экономическая целесообразность применения АПС [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование PROWESS показало биологическую активность активированного протеина С и его клиническую эффективность у больных с тяжелым сепсисом со статистически достоверным снижением относительного риска летального исхода на 19,4% и абсолютным снижением летальности на 6,1%. В настоящее время проводится мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ADDRESS по изучению влияния дротрекoгина-альфа активированного (Xigris, Eli Lilly) на 28-дневную выживаемость больных с начальными стадиями тяжелого сепсиса (исходная тяжесть по APACHE II менее 25 баллов), т. е. при наличии моноорганной дисфункции, которое должно охватить более десяти тысяч пациентов.

Однако в настоящее время разработка эффективной антикоагулянтной терапии больных с тяжелым сепсисом остается ведущей задачей в подходе к лечению этих пациентов. Должны быть проведены дальнейшие клинические исследования по применению разных групп антикоагулянтов у больных с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bone R. C., Grodzin C. J., Balk R. A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // *Chest*. — 1997. — Vol. 112. — P. 235–243.
2. Bernard G. R., Vincent J. L., Laterre P. F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* — 2001.

- P. 699–709.
3. Angus D. C., Linde-Zvirble W. T., Lidicker et al. The epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29, № 7. — P. 1303–1310.
4. Balk R. A. Severe sepsis and septic shock: Definitions, epidemiology and clinical manifestations // *Crit. Care Clin. North Amer.* — 2000. — Vol. 16, № 2. — P. 179–192.
5. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Chest*. — 1992. — Vol. 101. — P. 1644–1665.
6. Esmon C. T. The protein C coagulation pathway // *Arterioscler. Thromb.* — 1992. — Vol. 12. — P. 135–145.
7. Walker F. J., Sexton P. W., Esmon C. T. The inhibition of blood coagulation by activated protein C through the selective inactivation of activated factor V // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1979. — Vol. 571. — P. 333–342.
8. Fulcher C. A., Gardiner J. E., Griffin J. H., Zimmermann T. S. Proteolytic inactivation of human factor VIII procoagulant protein by activated human protein C and its analogy with factor V // *Blood*. — 1984. — Vol. 63. — P. 486–489.
9. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis // *Amer. O. Resp. Cell. Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 22. — P. 401–404.
10. Bajzar L., Nesheim M. E., Tracy P. B. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent // *Blood*. — 1996. — Vol. 88. — P. 2093–2100.
11. Hancock W. W., Grey S. T., Hau L. et al. Binding of activated protein C to a specific receptor on human mononuclear phagocytes inhibits intracellular calcium signaling and monocyte-dependent proliferative responses // *Transplantation*. — 1995. — Vol. 60. — P. 1525–1532.
12. Grinell B. W., Hermann R. B., Yan S. B. Human protein C inhibits selectin-mediated cell adhesion: role of unique fucosylated oligosaccharide // *Glycobiology*. — 1994. — Vol. 4. — P. 221–225.
13. Grey S. T., Tsushida A., Hau H. et al. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-gamma or phorbol ester // *J. Immunol.* — 1994. — Vol. 153. — P. 3664–3672.
14. De Fouw N. J., Van Tilburg N. H., Haverkate F. et al. Activated protein C accelerates clot lysis by virtue of its anticoagulant activity // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 1993. — Vol. 4. — P. 201–210.
15. Gruber A., Hanson S. R., Kelly A. B. et al. Inhibition of thrombus formation by activated recombinant protein C in a primate model of arterial thrombosis // *Circulation*. — 1990. — Vol. 82. — P. 578–585.
16. Van Hinsbergh V. W., Bertina R. M., van Wijngaarden A. et al. Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium // *Blood*. — 1985. — Vol. 65. — P. 444–451.
17. Marlar R. A., Kleiss A. J., Griffin J. H. Mechanism of

- action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme // *Ibid.* — 1982. — Vol. 59. — P. 1067–1072.
18. Warren B. L., Eid A., Singer P. et al. Caring for the critically ill patient: High-dose antithrombin III in severe sepsis — a randomized, controlled trial // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286. — P. 1869–1878.
 19. Bernard G. R., Macias W. L., Joyce D. E. et al. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 7, № 2. — P. 155–163.
 20. Ely E. W., Laterre P. F., Angus D. C. et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis // *Ibid.* — 2003. — Vol. 31, № 1. — P. 12–19.
 21. Ely E. W., LaRosa S. P. et al. Effects of age on mortality reduction associated with recombinant human Activated Protein C in patients with severe sepsis // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163. — P. A 459.
 22. Vervollet M. G., Thisj L. G., Hack C. E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and sepsis shock // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1998. — Vol. 24. — P. 34–44.
 23. Kaplan J. E., Malik A. B. Thrombin-induced intravascular coagulation: role in vascular injury // *Ibid.* — 1987. — Vol. 13. — P. 398–415.
 24. Abraham E. Tissue factor inhibition and clinical trial results of tissue factor pathway inhibitor in sepsis // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. S31–S33.
 25. Idell S. Anticoagulants for acute respiratory distress syndrome // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164, № 4. — P. 517–520.
 26. Vincent J. L., Dhainaut J. F., LaRosa S. P. et al. Effect of baseline Protein C, antithrombin and IL-6 levels on the mortality reduction associated with recombinant human activated protein C in patients with severe sepsis // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163. — P. A17.
 27. LaRosa S. P., Basson B. et al. Drotrecogin alfa activated reduces mortality in patients with severe sepsis irrespective of bacterial pathogen classification // 41st Interscience Conference On Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 16-19 Dec 2001, Chicago, Ill, USA.
 28. Dhainaut J. F., Laterre P. F., Basson B., Vincent J. L. Drotrecogin alfa activated in severe sepsis patients with 2 or more organ dysfunctions // *Intensive Care Med.* — 2002. — Vol. 28. — P. S82.
 29. Dhainaut J. F., Maki D., Levy H. PROWESS clinical evaluation committee results // *Chest.* — 2002. — Vol. 122. — P. S15.
 30. LaRosa S. P., Vincent J. L., Bellomo R. et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the phase III trial of rhAPC in severe sepsis // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. A48.
 31. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. — М.: Медицина, 1979.
 32. Dhainaut G. F., Laterre P.-F. et al. The clinical evaluation committee in a large multicenter phase 3 trial of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis (PROWESS): role, methodology, and results // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31, № 9. — P. 2291–2301.
 33. Dhainaut G. F., Laterre P.-F. et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial // *Intensive Care Med.* — 2003. — Vol. 29, № 6. — P. 894–903.
 34. Angus D. C. et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31, № 1. — P. 1–11.

ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

А. Н. МАРТЫНОВ, В. А. ГУРЬЯНОВ, Б. Р. ГЕЛЬФАНД
РГМУ, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Система пищеварения, и прежде всего ЖКТ, является одной из мишеней постагрессивной реакции при критических состояниях вследствие действия ряда первичных и вторичных факторов. Среди них наиболее существенное влияние оказывают:

- централизация кровообращения, которая на уровне ЖКТ приводит к циркуляторной гипоксии с развитием гипоэргоза (дефицита свободной энергии);
- интенсификация симпатических влияний, которая неблагоприятно действует на кишечную перистальтику, извращает эндокринную и паракринную функции эпителия ЖКТ;
- парез кишечника различной степени выраженности, который может стать фактором, усугубляющим водно-электролитные расстройства;
- бактериемия и эндотоксемия микробная интоксикация вследствие потери кишечной стенкой своих барьерных свойств;
- повышенное выделение в кровь клетками пищеварительной системы биологически активных аминов и цитокинов, которые становятся дополнительными факторами развития посттравматического эндотоксикоза.

Наиболее выраженные нарушения микроциркуляции возникают в проксимальных отделах ЖКТ (желудок, 12-перстная кишка) вследствие наибольшего содержания в них сосудистых α -адренорецепторов. Это отражается на структурных изменениях и функционировании этих органов. Типичными моторно-эвакуаторными расстройствами являются гастродуоденальная дискинезия, недостаточность пилорического сфинктера и дуоденогастральный рефлюкс, играющий важную роль в патогенезе эрозивно-язвенных поражений ЖКТ в критических состояниях. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки выявляют у 75% (от 40 до 100%) больных в первые часы пребывания в ОИТ. Этиологическая взаимосвязь и последовательность развития нарушений: повреждение целостности слизистой оболочки (стресс-гастрит → стресс-язвы), нарушение моторики, отек слизистой (гипоальбуминемия), позволяет объединить их в синдром острого повреждения желудка (СОПЖ).

СИНДРОМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Повреждение желудка, возникающее при нарушении механизмов его защиты у больных, находящихся в критическом состоянии, мы назвали (по аналогии с синдромом острого повреждения легких — СОПЛ) синдромом острого повреждения желудка — СОПЖ, который включает: отек и повреждение целостности слизистой оболочки, нарушение моторики (опорожнения) желудка. 75% (от 40 до 100%) больных, находящихся в критическом состоянии, имеют эти нарушения, выраженные в той или иной степени.

Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами: I — поверхностные диффузные эрозии с низким риском развития кровотечения и II — глубокие локализованные язвы с высоким риском геморрагических осложнений, частота которых у больных, находящихся в ОИТ, достигает 14%, а летальность при них — 64%. Желудочно-кишечные кровотечения чаще возникают в течение восьми суток пребывания больных в ОИТ, в среднем — на 4-е сутки. По степени выраженности выделяют: I — скрытое кровотечение, II — клинически выраженное кровотечение, сопровождающееся рвотой с кровью («кофейная гуща»), меленой, III — клинически выраженное кровотечение, сопровождающееся нарушением гемодинамики, требующее проведение гемотрансфузии и нередко выполнения хирургического вмешательства.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТРЕССОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖКТ

Согласно доказательным исследованиям (доказательства I уровня), абсолютными показаниями для проведения профилактики развития стрессовых язв (эрозий) являются: ИВЛ (ОДН), гипотензия, обусловленная септическим шоком и коагулопатия (ДВС-синдром). Этими исследованиями установлено, что профилактика стресс-язв ЖКТ снижает риск развития желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает частоту развития нозокомиальной пневмонии.

Для профилактики и лечения стресс-язв используют:

- антацидные средства и гастропротекторы;
- антагонисты H_2 -рецепторов;
- ингибиторы протонной помпы.

Антациды и гастропротекторы

По нейтрализующей HCl-активности антациды располагаются следующим образом: магния оксид > алюминия гидроксид > кальция карбонат > магния тригидрат > натрия гидрокарбонат.

Быстродействующие антациды — натрия гидрокарбонат и кальция карбонат при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого в трахею (развитие СОПЛ), а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Применение этих препаратов может привести к развитию системного алкалоза.

Кроме того, все антацидные средства не обладают антипепсиновой активностью и неэффективны при кровотечении из стресс-язв и эрозий.

Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих или препятствующих повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов. Используют гастропротекторы для сохранения структуры и основных функций слизистой оболочки и ее компонентов (особенно эндотелия сосудов, обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой оболочке). Наиболее изученным препаратом этой группы, применяемым для профилактики стресс-язв, является сукралфат, или алюминия сахарозосульфат. При pH ниже 4, т.е. в кислой среде, происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность. Сукралфат сохраняет вязкость и клейкость и в 12-перстной кишке. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Язвенную поверхность гель прочно покрывает примерно на шесть часов. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к действию соляной кислоты.

Учитывая то, что соляная кислота является активатором полимеризации сукралфата, нельзя комбинировать последний с антацидами и блокаторами H₂-рецепторов. Препарат не всасывается в ЖКТ и системным действием не обладает. Из побочных эффектов возможно развитие запора и сухость в ротовой полости.

Антагонисты H₂-рецепторов

Блокаторы H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. С середины 70-х годов прошлого столетия — времени внедрения антагонистов H₂-рецепторов в практику, они приобрели широкое признание. К сожалению, у 7% госпитализированных больных отмечаются побочные реакции при назначении блокаторов гистаминовых рецепторов. Наиболее значимыми из них являются отрицательное влияние на функцию ЦНС: беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы. Совершенно очевидно, что у больных, находящихся в ОИТ, многие из которых имеют ту

или иную степень энцефалопатии, эти побочные эффекты являются более чем нежелательными, поскольку усугубляют неврологические нарушения. Кроме того, блокаторы H₂-рецепторов могут приводить к отрицательному хроно- и инотропному эффектам, экстрасистолии и атриовентрикулярной блокаде. Особое значение имеет отрицательное действие блокаторов на тромбоциты, так как вызываемая ими тромбоцитопения является дополнительным фактором поддержания коагулопатии. Кроме того, при применении H₂-блокаторов развивается феномен «усталости рецепторов» (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности. Это требует увеличения дозы применяемого препарата, а следовательно, повышает риск развития побочных эффектов.

Ингибиторы протонного насоса (помпы)

Широкое применение блокаторов H₂-рецепторов не могло полностью решить вопросы оптимальной антисекреторной терапии. Начатые в 1968 г. работы по созданию препаратов, блокирующих протонную помпу, привели к тому, что в конце 1978 года был синтезирован омепразол — первый ингибитор протонного насоса. Препарат хорошо переносится. Возможны диарея, тошнота, слабость, головная боль, однако они выражены незначительно и наблюдаются крайне редко — при использовании у десятков миллионов больных эти побочные эффекты отмечены лишь в 2,5% случаев. Экспериментальные исследования на животных выявили высокую эффективность применения омепразола для профилактики стрессовых язв.

Весьма важным для практики интенсивной терапии является наличие не только таблетированных форм, но и парентерального препарата омепразола, который выпускается под названием Лосек. Совершенно очевидно, что внутривенное применение омепразола позволяет проводить профилактику стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях, у которых пероральная терапия невозможна.

Омепразол, вводимый внутривенно в дозе 40 мг каждые 6 часов (вводится в течение 20–30 мин) или в виде постоянной инфузии со скоростью 8 мг/час, более эффективен, чем H₂-блокатор ранитидин (50 мг в/в 3 раза в сутки), так как устойчиво поддерживает pH в желудке ≥ 6. Применение омепразола позволяет поддерживать pH в желудке более 6 и при более низких дозировках, в частности 40 мг 2 раза в сутки.

В соответствии с данными литературы, подтверждаемыми нашим опытом, для профилактики стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях достаточно дозы омепразола 40 мг 2 раза в сутки в течение всего периода риска, но не менее 3 дней. Для профилактики аспирационного повреждения легких при вводной анестезии целесообразно однократное применение 40 мг омепразола.

Профилактика стресс-язв омепразолом значительно снижает риск желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает риск развития пневмонии (доказательства I уровня). Профилактическое применение антисекре-

торных препаратов и сукралфата не приводит к увеличению частоты развития НП_{ИВЛ} и усилению колонизации верхних дыхательных путей грамотрицательными бактериями.

Следует отметить, что профилактика желудочно-кишечных кровотечений дает значительный экономический эффект. При развившемся кровотечении на одного больного дополнительно требуется в среднем 6,6 гематологических исследований, 10,8 флаконов компонентов крови, проведение эндоскопических процедур и, возможно, выполнение хирургического вмешательства. Все это увеличивает срок пребывания больных в ОИТ в среднем до 11,4 суток и более, а общая противоязвенная терапия составляет 23,6 суток. Протокол лечения больных с развившимся кровотечением должен включать применение ингибиторов протонной помпы, так как блокаторы H₂-рецепторов при кровотечении не эффективны! Наш клинический опыт свидетельствует об эффективности и целесообразности использования этого протокола в лечебной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс-повреждения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта играют важную роль в патогенезе и исходах у больных с критическими состояниями. Клиническая настороженность и выявление факторов риска развития синдрома острого повреждения желудка позволяет своевременно начать профилактические мероприятия в отношении этих нередко фатальных расстройств. Эта профилактика должна носить комплексный характер, направленный на поддержание и оптимизацию всех факторов, обеспечивающих структурную и функциональную целостность желудочно-кишечного тракта. Среди этих профилактических мероприятий особое значение имеет применение эффективных антисекреторных препаратов. В настоящее время такими лекарственными средствами являются ингибиторы протонной помпы, и прежде всего, учитывая особенности фармакотерапии критических состояний, омепразол для парентерального введения.

На правах рекламы

ЗНАЧЕНИЕ ПРОЗРАЧНЫХ ПЛЕНОЧНЫХ НАКЛЕЕК ТЕГАДЕРМ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

В. В. ГАЛКИН, Н. Л. ЛОГВИНОВ
ЦНИИЭ МЗ РФ

Наряду с инфекциями дыхательных и мочевыводящих путей катетер-ассоциированные инфекции (КАИ) занимают одно из первых мест в структуре нозокомиальных инфекций.

В многоцентровом исследовании, проведенном в США, микробиологически подтвержденные КАИ составляют 14,2%.

В исследовании Ю. Франка, проведенном в Германии, установлено, что распространенность КАИ составляет 21,4% от всех нозокомиальных инфекций [5].

Многие случаи КАИ не диагностируются вообще или распознаются поздно, когда произошла колонизация и септицемия. Микроорганизмы могут попадать в катетер через его внутренний просвет либо вдоль наружной поверхности катетера.

Профилактика КАИ направлена на уменьшение попадания микроорганизмов и может быть разделена на два аспекта — катетер и пациент. Кожа пациента и медицинского персонала является важным источником микроорганизмов [8].

Оптимальная система для закрытия и фиксации катетеров приобретает большую роль в контроле над КАИ.

Руководство по профилактике катетерных инфекций (США, 2002) рекомендует использование прозрачных полупроницаемых наклеек для закрытия места установки катетера [7].

В многоцентровом контролируемом исследовании, посвященном использованию различных вариантов фиксации катетеров, показано, что прозрачные пластиковые наклейки эффективны длительное время в качестве средства профилактики КАИ и флебитов [9].

Для фиксации катетеров и профилактики КАИ международная компания 3М разработала прозрачные пленочные наклейки Тегадерм™. Они позволяют мониторировать место установки катетера, выполняют барьерную функцию и при этом надежно фиксируют катетер.

Свойствами пленочных наклеек тегадерм для фиксации катетеров являются:

- стерильность и барьер по отношению к бактериям и вирусам внешней среды. Лабораторные исследования показали, что тегадерм непроницаем для вирусов ВИЧ и гепатита (HIV-1 and HBV);
- полупроницаемость для влаги и кислорода;



- прозрачность тегадерма облегчает мониторинг раны и катетера без необходимости часто менять повязку;
- моделирование наклейки к поверхности тела обеспечивает продолжительное время фиксации;
- наличие рамки исключает самопроизвольное склеивание пленки и экономит время при наложении.

Область применения прозрачных пленочных наклеек тегадерм для центральных и периферических катетеров в современной клинике увеличивается, так как их применение сокращает число КАИ и длительность пребывания пациентов в стационаре, снижает стоимость лечения, экономит время медперсонала и является экономически выгодной по сравнению с традиционными повязками из марли и пластыря. Опытом эффективного использования тегадерма располагают многие лечебные учреждения России (ГКБ № 15, больница им. С. П. Боткина, ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, НЦССХ им. А. Н. Бакулева, ОКБ г. Екатеринбург и другие).

ЛИТЕРАТУРА

1. Walker D. Back to Basics. Choosing the Correct Wound Dressing // Amer. J. Nursing. — 1996. — Vol. 96, № 9. — P. 35–39.
2. Management of a Peristomal Ulcer Using a Calcium Alginate Dressing with a Sacral-Shaped Transparent Adhesive Dressing A Case Study. Bridget O'Brien, RN, BSN, CETN and Crina V. Floruta, MSN, RN, CS, ANP, CETN; The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH
3. Maki, Stolz, Wheeler, Mermel. Clinical Outcomes Data: 3M™ Tegaderm™ Transparent Dressing for Central Venous Therapy Report of Randomized Controlled Clinical Trials // Critical Care Medicine. — 1994. — Vol. 22, № 11.
4. Guideline for infection control in health care personnel, 1998. Elizabeth A. Bolyard, RN, MPH, Ofelia C. Tablan, MD, Walter W. Williams, MD, Michele L. Pearson, MD, Craig N. Shapiro, MD, Scott D. Deitchman, MD, and The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee.
5. Frank U., Sterk Y., Daschner F. Incidence and Epidemiology of Nosocomial Infections (NI) in HIV-Infected Patients in a German University Hospital // 35th ICAAC Conference, 1995.
6. CDC NNIS System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) Semiannual Report. — May, 1996.
7. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections // MMWR Recommendations and Reports. — 2002. — Vol. 51, № RR-10.
8. Elliott T. S. J., Tebbs S. E. Prevention of CVC-related infection // J. Hosp. Infect. — 1998. — Vol. 40, № 3. — P. 193–201.
9. Maki D. G., Ringer M. Evaluation of dressing regimens for prevention of infection with peripheral intravenous catheters: gauze, a transparent polyurethane dressing, and an iodophor-transparent dressing // JAMA. — 1987. — Vol. 258. — P. 2396–2403.

Уважаемые коллеги!

23–24 сентября 2004 г. в Москве в Культурном Центре Вооруженных Сил РФ им. М.В. Фрунзе под эгидой Главного военно-медицинского управления МО РФ состоится 4-я Всеармейская международная конференция «**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ**». Конференция пройдет при участии МЗ РФ, Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), Национального медико-хирургического центра МЗ РФ им. Н. И. Пирогова, Межрегиональной Ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Медицинских служб МВД РФ, ФСБ РФ, МЧС РФ, Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Ассоциации производителей фармацевтической продукции и изделий медицинского назначения (АПФ), Всероссийского научного медицинского общества хирургов, Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Программа конференции включает освещение широкого круга теоретических и практических вопросов диагностики и лечения различных форм хирургической инфекции. К участию в конференции приглашены специалисты в различных областях хирургии, терапии, анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, антимикробной терапии, клинической микробиологии, иммунотерапии, парентерального питания, практические врачи, чья деятельность связана с вопросами оказания помощи хирургическим больным.

Основные научные направления конференции:

- Тяжелая хирургическая инфекция при боевых повреждениях, раневой сепсис
- Сепсис у больных с термической травмой (ожоговый сепсис)
- Тяжелые интраабдоминальные инфекции, абдоминальный сепсис
- Анаэробная инфекция и сепсис
- Тяжелые инвазивные микозы в хирургической практике (микозный сепсис)
- Прогнозирование сепсиса
- Роль микробного фактора в этиологии и патогенезе сепсиса, основы микробиологической диагностики сепсиса
- Современные рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сепсиса
- Антибиотики в лечении сепсиса

- Иммунологические аспекты сепсиса. Современная концепция иммунокорригирующей терапии при сепсисе
- Нутритивная поддержка у септических больных: особенности метаболических нарушений и пути коррекции
- Диагностика, лечение и профилактика катетер-ассоциированных инфекций
- Резистентность возбудителей внутригоспитальных хирургических инфекций, диагностика, пути преодоления
- Интенсивная терапия тяжелых внутригоспитальных хирургических инфекций
- Проблема полиорганной недостаточности у больных с тяжелыми хирургическими инфекциями
- Профилактика и ведение пациентов с послеоперационной нозокомиальной пневмонией
- Роль воздушной плазмы и оксида азота в терапии хирургических инфекций
- Профилактика хирургических инфекций
- Фармакоэкономические аспекты терапии тяжелых хирургических инфекций

Предлагаем Вам представить тезисы научно-практических работ, которые после рецензирования Научным комитетом конференции будут опубликованы в приложении к журналу «Инфекции в хирургии». Публикация тезисов бесплатная. Прием тезисов только по электронной почте, срок представления до 1 сентября 2004 г.

Требования к оформлению тезисов

Текст статьи объемом не более 1 страницы формата А4, все поля по 2,5 см, шрифт Times New Roman (размер – 12), через 1,5 интервала в формате Microsoft WORD в электронном виде с адресом и контактным телефоном одного из авторов, должен быть представлен по электронной почте отдельным вложенным файлом, озаглавленным аналогично названию тезиса, по адресу: sia-r@krasno.ru не позднее 1 сентября 2004 года.

Тезисы, оформленные неправильно и присланные иным способом, к рассмотрению не принимаются.

Стоимость портфеля с материалами конференции и сертификатом участника – 300 руб. (оплата на месте при регистрации).

Контактная информация: 105229, г. Москва, Е-229, Госпитальная площадь, 3, ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко, кафедра хирургии ГИУВ МО РФ.

Электронная почта: sia-r@krasno.ru. Тел./факс: (095) 263-50-56, 263-55-28, 263-55-26.

ОРГКОМИТЕТ 4-й Всеармейской конференции