

Том 7, 2009 г., №4

инфекции в хирургии





**10 лет
медицинскому
издательству
Медиа
Медика**

**27 журналов
6 млн
экземпляров в год**



www.con-med.ru

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

Издательский холдинг

«Медиа Медика»

Почтовый адрес:

Москва, 127055, а/я 37

телефон: +7 495 926 2983

E-mail: media@con-med.ru

Зарегистрирован

в Государственном комитете

Российской Федерации по печати.

Рег. номер: ПИ №77-13526

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журналах или на сайте издательства, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены.

©2009 «Медиа Медика»



MEDIA MEDICA

инфекции в хирургии

Том 7

№4, 2009

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

И.А. Ерюхин

Б.Р. Гельфанд

Заместители главных редакторов:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Ангиогенные инфекции, обусловленные катетеризацией центральных вен**
Д.С.Цветков 5

- Отчет о конференции «Кислород и инфекция». Стокгольм, май 2009**
А.А.Митрохин 14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Эффективность колистиметата натрия в лечении «поздней» нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких**
Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко, Б.З.Белоцерковский, О.А.Мамонтова 16

- Содержание и динамика высокоавидных антител у больных с посттравматическим перитонитом**

- Е.А.Багдасарова, В.В.Багдасаров, А.И.Чернооков, В.В.Багдасаров, П.Н.Тимошин 19

- Иммунологические механизмы развития хирургических инфекционных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой**

- В.Е.Розанов, В.А.Шафалинов, А.И.Болотников, С.И.Чиж 22

- Диагностические и прогностические критерии комплексного лечения острого холецистита**

- В.А.Зурнаджянц, Э.А.Кибеков 24

- Программируемые релапаротомии в лечении распространенного перитонита.**

- Варианты тактических решений**
В.С.Савельев, М.И.Филимонов, Б.Р.Гельфанд, П.В.Подачин, С.В.Чубченко 26

- Иммуномодулирующая терапия сепсиса: неожиданные эффекты макролидов**

- E.J.Giamarellos-Bourboulis 31

- Подавление кларитромицином синдрома системного воспалительного ответа после операций по поводу рака легкого и молочной железы**

- T.Hirata, E.Ogawa, K.Takenaka, F.Kawashita 34

- Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость**

- Н.В.Ворохобина, Т.А.Зеленина, Т.М.Петрова 41

- Совершенствование специализированной хирургической помощи при инфекционных осложнениях тяжелой сочетанной травмы**

- В.А.Шафалинов, В.Е.Розанов, С.И.Чиж, А.И.Болотников 46

- Современные антисептические препараты в лечении парапротезной инфекции**

- Н.А.Кузнецов, В.Г.Никитин, Е.Б.Телешова, А.А.Мильчаков 48

- Стимуляция остеогенеза при операциях на фоне постинфекционных дефектов кости в травматологии и ортопедии**

- В.В.Бояринцев, А.А.Грицок, А.П.Середа, Д.В.Давыдов, А.С.Самойлов, М.Г.Марченко 52

ПРЕЗЕНТАЦИЯ

- Панкреонекроз – принципы антимикробной терапии и профилактики**

- Б.Р.Гельфанд 55

- Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии**

- Н.Н.Климко 65

ИНФОРМАЦИЯ

- Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин) – снова в России!**

- 70

Ангиогенные инфекции, обусловленные катетеризацией центральных вен

Д.С.Цветков

Отделение реанимации и интенсивной терапии №4 РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Катетеризация центральных вен (КЦВ) в настоящее время считается рутинной манипуляцией, проводимой в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В то же время она может приводить к возникновению осложнений, в том числе и инфекционных, которые могут быть фатальными для пациента. В данном обзоре будут рассмотрены вопросы диагностики катетер-ассоциированной инфекции, профилактики и антибактериальной терапии с учетом особенностей этиологии данного вида инфекционных осложнений.

Введение

Впервые КЦВ была проведена в 1929 г., когда молодым хирургом-резидентом была произведена канюляция одной из кубитальных вен. Под контролем флюороскопа катетер был заведен до правого предсердия. С этого момента началось развитие техники КЦВ [1]. Двадцать семь лет спустя, в 1956 г., W.Forssman, A.Cournand и D. Richards были удостоены Нобелевской премии в области медицины за внедрение данной методики в медицинскую практику.

В 1952 г. R.Aubaniac [2] была описана методика КЦВ. В 1953 г. S.Seldinger [3] предлагает методику катетеризации центральной вены с использованием проводника, тем самым модифицируя технику, предложенную R.Aubaniac. С этого момента КЦВ становится стандартной рутинной манипуляцией. В настоящее время КЦВ является неотъемлемой процедурой, применяемой при лечении больных, находящихся в критическом состоянии. Использование центральных венозных катетеров необходимо при массивной инфузионной терапии и проведении парентерального питания, когда применяются высококонцентрированные растворы, при мониторинге центральной гемодинамики и инотропной поддержке, для проведения различных методов экстракорпоральной детоксикации. Так, например, в США в среднем ежегодно осуществляется около 5 млн КЦВ [4].

В то же время необходимо помнить, что центральный венозный катетер является инородным телом и нарушение правил установки и ухода за ним может вызвать возникновение различных осложнений. В многочисленных исследованиях было показано, что примерно у 15% пациентов, которым проводилась КЦВ, возникали те или иные осложнения [5–7], которые можно разделить на механические, тромботические и инфекционные.

Согласно результатам недавно опубликованных исследований, на долю ангиогенных инфекций, связанных с КЦВ, приходится от 3 до 8% от всех случаев нозокомиальной инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [8–12]. При этом атрибутивная летальность колеблется от 10 до 35% [13, 14]. Себестоимость лечения пациента с ангиогенной инфекцией, связанной с КЦВ, составляет в среднем от 33 268 до 56 167 дол. США для всех пациентов и 34 508–40 890 дол. США в группе перенесших данное осложнение [15]. Все это указывает на необходимость четкого соблюдения правил профилактики и своевременного выявления случаев ангиогенной инфекции с целью минимизации осложнений и увеличения эффективности проводимой терапии.

Эпидемиология и микробиология

Целенаправленное изучение вопросов, посвященных этиологии, диагностике и профилактике ангиогенной инфекции, связанной с КЦВ, началось с конца 1970-х гг. прошлого века, после опубликования первого руководства, посвященного данной проблеме [16].

Основным этиологическим фактором развития ангиогенной инфекции в настоящее время, согласно многочисленным данным, является грамположительная флора. При этом на протяжении времени ее спектр, а также чувствительность к различным антибактериальным препаратам существенно изменились. Так, согласно данным Нацио-

нальной системы контроля нозокомиальной инфекции США (NNIS), в этиологической структуре данного вида инфекции грамположительные микроорганизмы в 1981–1983 гг. составляли 42%, в 1990–1992 гг. – 54%, а в 1999 г. – уже 64,4%. При этом наиболее часто причиной инфекции являлся коагулазонегативный стафилококк – 37,3%, *St. aureus* встречался в 12,6%, энтерококки – в 13,5% [17–19]. При этом наблюдалась четкая тенденция увеличения количества штаммов ванкомицин-резистентных энтерококков с 0,5 до 25,9% [17]. Недавно опубликованные данные подтвердили наметившуюся тенденцию существенного преобладания грамположительной флоры в качестве основного этиологического фактора при возникновении ангиогенных инфекций. Так, по данным С.Coopersmith и соавт. [20], этот показатель составил 68%, D.Warren и соавт. [21] – 73,5%, Н.В.Дмитриевой и соавт. (РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 2005; неопубликованные данные) – 80,9%. При этом следует отметить, что наиболее четко эта тенденция выявляется при наличии внутрибольничной ангиогенной инфекции. Так, согласно данным A.Shorr и соавт., изучавших структуру ангиогенной инфекции за период 2002–2003 гг. в 59 госпиталях [22], при внебольничной катетер-ассоциированной инфекции на долю грамположительной флоры приходится 44%, а при внутрибольничной уже 48,9%. Аналогичные результаты были представлены K.Laupland и соавт. [23], которые провели анализ случаев ангиогенной инфекции в Канаде за период 2000–2002 гг. При внебольничной инфекции грамположительные микроорганизмы были выделены в 46% случаев, а при внутрибольничной уже в 50%. Основными возбудителями внутрибольничной ангиогенной инфекции в настоящее время считаются метициллин-резистентные стафилококки. В 2008 г. были опубликованы данные многоцентрового исследования, в которое были включены 43 114 пациентов в Европе, Азии, Африке и

Латинской Америке за период 2002–2007 гг., изучавшего эпидемиологию ангиогенной инфекции, связанной с внутрисосудистыми устройствами [24]. Согласно результатам этого исследования, 80% выявленных штаммов *St. aureus* были метициллин-резистентные. Н.В.Дмитриева и соавт. в 59,6% случаев выявили метициллин-резистентные штаммы у больных с ангиогенной инфекцией. А.В.Дехнич и соавт. [25] опубликовали данные исследования, в которое были включены 32 ОРИТ 20 городов Российской Федерации. Оно показало существенное увеличение распространенности штаммов MRSA с 33,3 до 49,9% за период 2002–2008 гг. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что при внутрибольничной катетер-ассоциированной инфекции основным возбудителем являются полирезистентные грамположительные возбудители. Это следует учитывать при выборе стартовой антибактериальной терапии.

Не менее важной тенденцией последнего десятилетия является постепенное увеличение доли грибковой инфекции в структуре этиологии ангиогенной инфекции, связанной с КЦВ. Так, в последние десятилетия прошлого века грибы рода *Candida* составляли не более 8% от всех возбудителей [26]. Однако в недавно опубликованных работах, посвященных проблеме ангиогенных инфекций, отмечается существенное увеличение доли грибковой инфекции в качестве этиологического фактора. По данным С.Coopersmith и соавт. [20], в 12% случаев, а D.Warren и соавт. [21] уже в 22,9%, были выявлены грибы в качестве этиологического фактора ангиогенной инфекции, связанной с КЦВ. При этом сообщается об увеличении количества штаммов, резистентных к флоконазолу [27, 28].

Важно иметь четкое представление о факторах риска, которые могут способствовать развитию данного вида инфекции. В настоящее время представлено большое коли-

чество работ, посвященных этому вопросу, в них были выявлены различные факторы (см. таблицу), способствующие развитию катетер-ассоциированной инфекции.

Так было показано, что ангиогенные инфекции, связанные с КЦВ, наиболее часто возникают у людей пожилого и старческого возраста [23, 29]. Однако K.Laupland и соавт. в 2002 г. опубликовали работу, в которой показали, что у пациентов моложе 40 лет также высока вероятность развития этого вида инфекции [30]. Данное наблюдение исследователи объяснили более «агрессивной» тактикой интенсивной терапии в данной популяции. В результате это приводило к наличию 2–3 венозных доступов (инфузионная терапия, мониторинг центральной гемодинамики, доступ для проведения экстракорпоральных методов детоксикации и т.д.), что, безусловно, увеличивало вероятность возникновения ангиогенной инфекции. Наличие онкологического заболевания также является неблагоприятным фоном, который способствует развитию ангиогенной инфекции [23, 31]. Еще одним существенным фактором риска считается проведение полного парентерального питания. Было показано, что данный вид нутритивной терапии может способствовать как увеличению частоты колонизации катетера [32], так и непосредственно быть причиной катетер-ассоциированной инфекции [33–35]. Интересные результаты представили V.Mioljevic и соавт. [32], показавшие, что прямое измерение центрального венозного давления может способствовать колонизации центрального катетера. На частоту возникновения данного вида инфекции также оказывает влияние длительность нахождения катетера. Так, L.Arsenijevic и соавт. [36] в своем исследовании, в которое были включены 300 пациентов, показали, что ангиогенная инфекция, связанная с КЦВ, более часто возникала при нахождении центрального катетера более 7 сут. Таким образом, в

настоящее время известно достаточно большое количество факторов, которые следует учитывать при КЦВ, с целью профилактики возникновения инфекции.

Патогенез

В настоящее время выделяют следующие пути проникновения микроорганизмов на поверхность катетера:

- с кожных покровов через место постановки катетера;
- с инфузионных линий, переходников и других устройств, используемых для проведения инфузионной терапии;
- использование контаминированных инфузионных сред;
- гематогенный путь колонизации катетера.

Микроорганизмы на поверхности катетера образуют две формы: сессильную (неподвижную) и planktonную (свободно взвешенную). Сессильная форма далее образует биопленку, состоящую из нескольких слоев микроорганизмов, покрытых общей гликопротеиновой (слизистой) капсулоподобной структурой. Способность к формированию гликопротеинового слоя наиболее выражена у коагулазонегативных стафилококков. Образование биопленки начинается после адгезии микроорганизмов к поверхности катетера. Адгезия микроорганизмов на поверхности катетера зависит от его физических свойств, адгезивных свойств микроорганизмов, присутствия белков макроорганизма. Большинство микроорганизмов способно прикрепляться к поверхности катетера за счет неспецифических механизмов адгезии. Однако адгезия проходит гораздо эффективнее при отложении на поверхности катетеров белков плазмы крови (фибрин, фибринопектина, ламина). Грибы рода *Candida* и *St. aureus* плотно адгезируют на таких белках, как фибринонектин, фибрин. Коагулазонегативные стафилококки связываются только с фибринонектином.

На способность вызывать местные коагулогические изменения непосредственным образом влияет химическая природа материала катетера. Наибольшей тромбогенной активностью обладают полиэтилен и поливинилхлорид, наименьшей – силикон, тефлон и полиуретан [37, 38].

Существует взаимосвязь между числом микроорганизмов на поверхности катетера, определенного полуколичественным или количественным методом, и риском воз-

Факторы риска возникновения ангиогенной инфекции, связанной с КЦВ

Возраст
Термическая травма
Онкологические заболевания
Хроническое обструктивное заболевание легких
Белково-энергетическая недостаточность
Полное парентеральное питание
Количество попыток при постановке центрального катетера
Длительность нахождения катетера (более 7 сут)
Количество сосудистых доступов
Повторная установка центрального катетера
Тромбоз сосудов в месте нахождения центрального катетера

никновения инфекции. Инфекция развивается при превышении определенного порогового количества микроорганизмов на поверхности катетера, особенно в виде свободно взвешенной формы. Подавляющее большинство входящих в биопленку микроорганизмов находится в состоянии покоя (не размножаются), благодаря чему резко повышается их устойчивость к антибактериальным препаратам. Начальным моментом развития катетер-ассоциированной инфекции является появление в различных участках биопленки очагов «пролиферации», причина возникновения которых до настоящего времени до конца не выяснена. В результате в кровотоке существенно повышается концентрация планктонных форм микроорганизмов. При этом выраженность клинической картины ангидогенной инфекции во многом будет определяться интенсивностью образования планктонных форм микроорганизмов.

Диагностика

Диагностика ангидогенной инфекции, обусловленной КЦВ, в определенной степени затруднена. Это может способствовать как гипердиагностике, так и несвоевременной постановке данного диагноза. Одной из основных причин является то, что существующие клинические признаки, способные нам дать возможность заподозрить наличие катетер-ассоциированной инфекции, обладают низкой специфичностью и чувствительностью. Так, например, наличие гипертермии с/без озноба имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность, а воспаление или наличие гнойного отделяемого в месте нахождения катетера – высокую специфичность, но низкую чувствительность [39]. В то же время наличие положительного микробиологического анализа крови, в котором получен рост *St. aureus*, коагулазонегативного стафилококка, грибов рода *Candida* при отсутствии других источников инфекции, с высокой долей вероятности подтверждает наличие данного вида инфекции [40–42]. Сочетание всех этих причин приводит к тому, что достаточно часто диагноз «катетер-ассоциированная инфекция» выставляется только через 24–48 ч от момента манифестиации инфекции, что может оказывать существенное влияние на эффективность проводимой терапии, особенно при наличии клинической картины тяжелого сепсиса или септического шока. Таким образом,

для максимально быстрой диагностики необходимо использовать клинические и микробиологические данные, а также учитывать возможные факторы риска развития ангидогенной инфекции, связанной с КЦВ (см. рисунок).

Наличие ангидогенной инфекции можно предположить при длительности нахождения катетера более 7 сут, особенно если этот срок составляет более 21 дня. На развитие данного вида осложнений также указывают признаки местного воспалительного процесса. Наличие отека и гиперемии кожных покровов диаметром более 2 см от места нахождения катетера, наличие гнойного отделяемого из места пункции с высокой долей вероятности указывают на катетер-ассоциированную инфекцию. В то же время следует помнить о том, что в большинстве случаев при возникновении ангидогенной инфекции, связанной с

КЦВ, местные симптомы отсутствуют [43].

Еще одной трудностью диагностики является то, что практически все рекомендации, посвященные проблеме данного вида инфекции, расценивают возникновение бактериемии при наличии центрального катетера как специфический признак ангидогенной инфекции [13]. При этом необходимо отметить, что данный признак является высокочувствительным, но не специфическим [43]. Необходимо учитывать такие факторы, как вид микроорганизмов, рост которых был получен при микробиологическом анализе как сегмента катетера, так и крови, взятой из периферической вены, наличие дополнительного очага инфекции и интенсивность роста микроорганизмов с сегмента катетера. Именно такой комплексный подход позволяет четко дифференцировать непосредственно ангидогенную инфекцию.

Диагностический поиск при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию



генную инфекцию с вторичной контаминацией вследствие наличия дополнительного очага инфекции. В настоящее время принято выделять ангиогенную инфекцию, связанную с КЦВ, колонизацию и контаминацию катетера [44].

Ангиогенная инфекция, связанная с КЦВ:

- Рост колоний с катетера составляет >15 КОЕ (полуколичественный метод) или 10^3 (количественный метод) с ростом того же возбудителя (различная чувствительность возможна) в одном и более микробиологическом анализе крови.
- Регресс признаков инфекционного процесса в течение 24–48 ч после удаления катетера независимо от наличия или отсутствия роста микроорганизмов с любого сегмента катетера и/или в микробиологическом анализе крови.
- Рост колоний с катетера составляет >15 КОЕ (полуколичественный метод) или 10^3 (количественный метод) с признаками местного инфекционного процесса независимо от наличия или отсутствия роста микроорганизмов в микробиологическом анализе крови.

Колонизация катетера:

- Рост колоний с катетера составляет >15 КОЕ (полуколичественный метод) или 10^3 (количественный метод) без роста микроорганизмов в микробиологическом анализе крови и наличии другого источника инфекции.
- Рост колоний с катетера составляет >15 КОЕ (полуколичественный метод) или 10^3 (количественный метод) с ростом микроорганизмов в микробиологическом анализе крови при заборе из периферической вены и наличии другого источника инфекции.

Контаминация катетера:

- Рост колоний с катетера составляет <15 КОЕ (полуколичественный метод) или 10^3 (количественный метод) при отсутствии роста при микробиологическом анализе крови или при положительном микробиологическом анализе крови с наличием дополнительного очага инфекции.

Очевидно, что диагностика катетер-ассоциированной инфекции при отсутствии признаков местного воспаления представляет собой достаточно сложную задачу. Следствием этого часто становится необоснованное удаление катетера, а, как известно, повторная пункция увеличивает вероятность развития ин-

фекционного процесса. Для решения этой задачи были предложены методики, позволяющие с высокой долей вероятности подтвердить или исключить наличие инфицирования центрального катетера. Суть метода заключается в одновременном микробиологическом исследовании крови, полученной из «подозрительного» центрального катетера и периферической вены. При более раннем (≥ 2 ч) положительном результате пробы, взятой из центрального катетера, и количественном соотношении обсемененности образцов из катетера и вены более 5:1 катетер следует признать источником инфекции [45].

Сосудистый доступ и частота развития инфекционных осложнений

Существует три основных доступа для КЦВ: подключичный, внутренний яремный, бедренный. Общепринятой точкой зрения является, что наиболее оптимальный доступ связан с использованием внутренней яремной вены, так как считается, что в этом случае риск развития пневмо-, гидроторакса минимален. Однако на частоту возникновения ангиогенной инфекции существенное влияние могут оказывать такие факторы, как механические осложнения при постановке катетера (пункция артерии, дислокация катетера) и тромботические.

В настоящее время опубликовано несколько исследований, в которых изучался вопрос о частоте пункции артерии в зависимости от доступа (подключичный или внутренний яремный). Так, G.Bo-Linn и соавт. [46] в своем проспективном исследовании, посвященном изучению возможности использования в клинической практике различных сосудистых доступов [302 пациента, 363 (77%) успешных катетеризаций из 470], отметили более частую пункцию артерии при катетеризации внутренней яремной вены (14/201 по сравнению с 0/179). Схожие результаты были опубликованы E.Eisenhauer и соавт. [47], сообщившими о 6 пункциях артерии при 248 попытках и отсутствии данного осложнения при использовании подключичного доступа при 286 пункциях. В то же время N.Fisher и соавт. [48] опубликовали данные исследования, которое включало в себя 658 пункций центральных вен (306 – внутренняя яремная вена; 652 – подключичная вена). При этом только в одном случае была произведена пункция подключичной артерии, с последующим разви-

тием гемоторакса. В 2002 г. S.Ruesch и соавт. [49] опубликовали обзор, в котором обобщили данные исследований, посвященных вопросу развития различных осложнений при использовании подключичного и внутреннего яремного доступа. Авторы проанализировали 6 исследований (2101 катетеризация) и показали более высокую вероятность пункции артерии при использовании внутреннего яремного доступа [3,0 и 0,5% соответственно; RR 4,70 (95% CI 2,05–10,77)].

Достаточно противоречивые данные представлены и о частоте развития пневмо-, гемоторакса при использовании подключичного и внутреннего яремного доступа. E.Eisenhauer и соавт. [47] и N.Fisher и соавт. [48] сообщили о более высокой частоте развития данного осложнения при подключичном доступе. В то же время G.Bo-Linn и соавт. [46] получили противоположные данные (4,47 и 1,67% соответственно). J.Miller и соавт. [50] опубликовали аналогичные результаты: 2,60 и 1,33% соответственно. S.Ruesch и соавт. [49], в своем обзоре проанализировав 10 исследований (3240 катетеризаций), не выявили достоверных различий в частоте развития данного вида осложнений при использовании того или иного доступа [1,3 и 1,5% соответственно; RR 0,76% (95% CI 0,43–1,33)]. В то же время анализ трех исследований (707 катетеризаций), в которых непосредственно сравнивалась частота возникновения ангиогенной инфекции, показал предпочтительное использование подключичного доступа по сравнению с внутренним яремным [4,0 и 8,6% соответственно; RR 2,24 (95% CI 0,62–8,09)]. Одновременно с этим авторы отметили гетерогенность популяции, что не позволило им сделать окончательные выводы по данному вопросу.

Все нами изложенное свидетельствует о том, что в настоящее время нет убедительных данных, указывающих в пользу одного из двух доступов. Вероятнее всего, в каждом случае вопрос выбора места пункции необходимо решать индивидуально с учетом всех факторов риска и уровня владения техникой КЦВ врачом, который будет осуществлять данную манипуляцию.

Отдельно необходимо рассмотреть вопрос о развитии инфекционных осложнений при катетеризации бедренной вены. Считается, что при данном венозном доступе наиболее высока частота возникновения ангиогенной инфекции, связанной с КЦВ. Однако литературные

данные по этому вопросу носят противоречивый характер. Так, по данным J.Merger и соавт. [51], этот показатель составил 19,8% при бедренном доступе и 4,5% ($p<0,001$) при подключичном доступе. В свою очередь K.Deshpande и соавт. [44] не выявили достоверных различий в частоте инфекционных осложнений и контаминации катетера как в группе больных с одно-, так и многопротиворечивыми катетерами при сравнении подключичного, внутреннего яремного и бедренного доступа.

Такое существенное различие в полученных результатах K.Deshpande и соавт. объясняют несколькими факторами. Во-первых, одним из важнейших условий, как подчеркивают авторы исследования, является четкое соблюдение критериев постановки диагноза «ангиогенная инфекция, связанная с КЦВ». Четкое соответствие клиническим и микробиологическим критериям позволяет с высокой вероятностью (чувствительность 92,8%, специфичность до 100%) подтвердить или исключить данный диагноз [52]. Вторым не менее важным фактором, оказывающим влияние на развитие данного осложнения, считается четкое соблюдение правил постановки и ухода за центральным катетером. Так, P.Eggimann и соавт. [53] показали существенное снижение частоты ангиогенной инфекции с 22,9 до 6,2/1000 катетер/дней [RR 0,27; (95% CI 0,13–0,56)] при четком соблюдении протокола постановки и ухода за центральным катетером. Еще одним фактором, который влияет на частоту возникновения осложнений, следует считать уровень подготовки врача, производящего пункцию и КЦВ. В своих работах R.Bernard и соавт. [54, 55] показали четкую взаимосвязь между уровнем подготовки и осложнениями (механические и инфекционные), анализировав частоту их возникновения в группах врачей, проводивших данную манипуляцию более или менее 50 раз. Так, частота механических осложнений составляла 0 и 8,1% [54], а инфекционных – 25 и 56% [55] соответственно в группе подготовленных и обучающихся врачей.

Одно- и многопротиворечивые катетеры и ангиогенная инфекция

При лечении больных, находящихся в критическом состоянии, часто необходимо использование многопротиворечивых катетеров. Это обусловлено необходимостью одновременного наличия доступа для

проведения инфузионной терапии, мониторинга центрального венозного давления, забора крови и т.д. Считается, что использование многопротиворечивого катетера способствует увеличению частоты ангиогенной инфекции, обусловленной КЦВ. Объясняется это высокой частотой колонизации многопротиворечивых катетеров из-за более частых манипуляций, что приводит в конечном итоге к бактериальной транслокации и развитию инфекционного процесса. Однако клинические исследования, посвященные данной проблеме, продемонстрировали противоречивые результаты. В одном из первых исследований, опубликованном J.Farkas и соавт. [56], не выявлено различий в частоте возникновения инфекционных осложнений при использовании двух- и трехпротиворечивых катетеров. R.Gil и соавт. [57] в своей работе получили аналогичные результаты. Однако N.Clarc-Cristoff и соавт. [58] в рандомизированном проспективном исследовании отметили существенное увеличение частоты возникновения катетер-ассоциированной инфекции при применении трехпротиворечивых катетеров (13,1%) по сравнению с однопротиворечивыми катетерами (2,6%; $p<0,01$) в том случае, если с момента постановки катетера прошло более 7 сут. При этом не следует забывать, что многопротиворечивые катетеры, как правило, используются в основном значительно более длительное время. А наличие взаимосвязи между длительностью нахождения катетера и частотой развития инфекционных осложнений в настоящее время не вызывает сомнения.

В 2 исследованиях, в которых были четко прописаны критерии постановки диагноза катетер-ассоциированной инфекции, колонизации и протокол пункции, катетеризации и профилактики ангиогенной инфекции, при сравнении двух- и однопротиворечивых катетеров частота возникновения инфекции была идентичной [22,7% (59)] либо имелось статистически незначимое увеличение частоты положительных результатов при посеве сегмента катетера двупротиворечивого (53 положительных результата) по сравнению с однопротиворечивым катетером (48 положительных результатов). Не было различий в частоте развития инфекционных осложнений [60]. T.Ma и соавт. [61] в своем проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 79 пациентов (101 КЦВ), также не получили достоверных различий в ча-

стоте возникновения ангиогенной инфекции при использовании трех- (1,9%), двух- (2,0%) и однопротиворечивых (1,4%; $p>0,90$) катетеров. Данные этих исследований ставят под сомнение тезис о том, что имеется взаимосвязь между частотой использования катетера и частотой возникновения ангиогенной инфекции, связанной с КЦВ.

Еще одним существенным фактором, который может повлиять на результаты исследований, посвященных взаимосвязи между инфекционными осложнениями и типом катетера, является распределение больных в группах. Так, в исследованиях J.Farkas и соавт. [56] и R.Gil и соавт. [57] все пациенты находились в отделениях реанимации и интенсивной терапии. При этом различий в группах получено не было. В исследованиях T.Ma и соавт. [61] и M.McCarthy и соавт. [62], которые являлись проспективными и рандомизированными, также соблюдались пропорции в группах пациентов, находящихся в критическом состоянии: T.Ma (62% двухпротиворечивые и 67% трехпротиворечивые); M.McCarthy (58% однопротиворечивые и 56% трехпротиворечивые). При этом следует отметить, что если T.Ma и соавт. не выявили достоверных различий в группах, то M.McCarthy и соавт. сообщили о более высокой частоте ангиогенной инфекции и контаминации при использовании трехпротиворечивого катетера. В то же время в исследовании L.Pemberton и соавт. [63], которое было проспективным, но не рандомизированным, значительно больше пациентов, находящихся в критическом состоянии, было в группе больных с трехпротиворечивым катетером (78%) по сравнению с группой с однопротиворечивым катетером (39%). Вследствие этого в группе больных с трехпротиворечивым катетером были значительно выше показатели летальности, количество пациентов с признаками белково-энергетической недостаточности и больных, которым требовалось оперативное вмешательство. Авторы также сообщили о значительно большей частоте ангиогенной инфекции и контаминации центральных катетеров в этой группе больных.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о наличии четкой взаимосвязи между частотой инфекционных осложнений и наличием многопротиворечивого катетера у пациента. Как было показано в метаанализе C.Dezfulian и соавт. [64], в который было включено 15 исследо-

дований, риск развития ангиогенной инфекции при наличии многопросветного катетера был значительно выше [OR 2,15; (95% CI 1,00–4,66)]. Однако, когда были отдельно проанализированы исследования высокой степени доказательности (7 исследований), существенных различий получено не было [OR 1,30; (95% CI 0,50–3,41)].

Катетеры с антимикробным покрытием и ангиогенная инфекция

Возможности использования катетеров с антимикробным покрытием в качестве эффективного средства предотвращения развития ангиогенной инфекции активно изучаются в последние десятилетия. Это обусловлено тем, что результаты клинических исследований, посвященных этому вопросу, носят противоречивый характер [65, 66]. Так, использование катетеров с защищенным покрытием в руководстве Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендуется только при крайне высокой частоте развития инфекции [13] и неэффективности других профилактических мероприятий. При этом четкого определения критического уровня частоты возникновения ангиогенной инфекции не представлено.

В 2 метаанализах, опубликованных в 1999 г. D.Veenstra и соавт. [7, 67], было показано снижение катетер-ассоциированной инфекции на 2,2% при использовании катетеров, покрытых хлоргексидином/сульфадиазином серебра, по сравнению со стандартными катетерами. При этом длительность нахождения катетеров составляла от 2 до 10 дней. Одновременно с этим R.Dorouiche и соавт. [68] представили результаты большого многоцентрового исследования (12 центров, 865 катетеризаций), в котором сравнивалась эффективность покрытия хлоргексидином/сульфадиазином серебра и миноциклином/рифампицином. Была показана более высокая частота колонизации катетера (22,8 и 7,9%; $p<0,001$) и возникновения инфекции (3,4 и 0,3%; $p<0,002$) при использовании катетеров, покрытых хлоргексидином/сульфадиазином серебра. При этом средняя продолжительность нахождения катетера составляла 7 сут.

Полученные результаты могут объясняться несколькими причинами. Во-первых, покрытие катетеров с миноциклином/рифампицином осуществляется как внутренней, так и внешней поверхностей, в то время как у катетеров с хлоргек-

сидином/сульфадиазином серебра только внешней поверхности. Во-вторых, возможно, рифампицин и миноцилин обладают более выраженным бактерицидным действием по сравнению с хлоргексидином и сульфадиазином серебра. Как известно, микроорганизмы при контакте с пластиковыми устройствами образуют защитную биопленку. При этом чувствительность к антибактериальным препаратам у микроорганизмов в зависимости от формы существования (сессильная или планктонная) существенно различается. Вследствие этого стандартные тесты *in vitro* в большинстве случаев не позволяют четко спрогнозировать действие антибактериальных препаратов на эти микроорганизмы. В своей экспериментальной работе A.Widmer и соавт. [69], используя модель клеток морской свинки, показали наибольшую эффективность в отношении метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus epidermidis* по сравнению с ванкомицином, несколькими аминогликозидами и ципрофлоксацином. При этом стандартные тесты были абсолютно не информативны в качестве предикторов результата.

Фактором, который также может оказать влияние на эффективность катетеров с антимикробным покрытием, является время. Снижение антибактериальной активности покрытия хлоргексидином/сульфадиазином серебра было показано как в экспериментальных работах *in vitro* [70], так и в клинических исследованиях [68]. B.Walder и соавт. [71] представили данные о наличии четкой взаимосвязи между длительностью нахождения катетера, покрытого хлоргексидином/сульфадиазином серебра и его эффективностью. Так, примерно 1 из 50 катетеров предотвращает развитие инфекции при сроке до 8 сут. При увеличении этого срока до 12 сут это соотношение уже увеличивается до 1/300. В то же время I.Raad и соавт. [72] сообщили, что антибактериальная активность покрытия миноциллином/рифампицином сохраняется в среднем более 2 нед. При этом возможно сохранение активности 3 и 4 нед. Однако следует подчеркнуть, что в настоящее время недостаточно данных, которые позволили бы сделать вывод о том, что использование катетеров с антибактериальным покрытием при сроках более 7 сут эффективнее катетеров с покрытием хлоргексидином/сульфадиазином серебра. Необходимо дальнейшее изучение этой проблемы для

получения окончательных выводов.

Имеются только небольшие исследования [73], в которых была показана эффективность использования катетеров, импрегнированных серебром. При этом средняя продолжительность нахождения катетера составляла 5 сут. В больших рандомизированных исследованиях, посвященных частоте возникновения катетер-ассоциированной инфекции [74] и колонизации катетеров [75], при сравнении стандартных катетеров и импрегнированных серебром достоверных различий получено не было.

В 2009 г. J.Hockenhull и соавт. [76] опубликовали обзор, посвященный изучению проблеме клинической эффективности катетеров с антибактериальным покрытием для профилактики ангиогенной инфекции. Было включено 38 рандомизированных исследований. Авторами был сделан вывод, что использование катетеров с антибактериальным покрытием способствует снижению частоты возникновения инфекции [OR 0,49; (95% CI 0,37–0,64)]. В то же время авторы обращают внимание на ряд недостатков представленных исследований: отсутствие четких критериев постановки диагноза «ангиогенная инфекция, связанная с КЦВ», четкого протокола постановки и ухода за центральным катетером. При этом длительность нахождения катетеров только в 7 исследованиях составляла более 12 дней. Все это могло оказать существенное влияние на полученные результаты, что не позволило авторам рекомендовать использование данных катетеров в рутинной практике.

Антибактериальная терапия

В настоящее время многочисленными исследованиями подтверждено, что неадекватная стартовая антибактериальная терапия является фактором, способствующим увеличению летальности [77–79]. Наблюдаемая тенденция прогрессирования устойчивости к антибактериальным препаратам грамположительной микрофлоры увеличивает риск неэффективности проводимой терапии.

Длительное время основным препаратом для лечения полирезистентной грамположительной флоры в нашей стране являлся ванкомицин. Ванкомицин – первый гликопептид, который был внедрен в клиническую практику в 1956 г. Его активное использование началось с начала 1980-х гг. прошлого века в связи с появлением метициллин-

резистентных штаммов *St. aureus*, а также для лечения инфекций, вызванной *Clostridium difficile* [80]. При применении данного антибиотика следует учитывать, что на эффективность проводимой антибактериальной терапии могут оказывать существенное влияние низкая проницаемость данного препарата в ткани и его нефротоксичность.

Длительное время считалось, что за счет высокой концентрации, создаваемой ванкомицином в плазме крови, этот препарат следует отнести к препаратам выбора при лечении антигенных инфекций и транзиторной бактериемии. Однако ряд исследований, опубликованных в последнее время, поставили под сомнение это утверждение. Так, S.Kim и соавт. провели сравнение эффективности различных схем антибактериальной терапии (ванкомицин или β -лактамные антибиотики) у больных с MSSA-бактериемией. В исследование были включены 294 пациента. Летальность в группе больных, получавших ванкомицин, составила 37%, а β -лактамные антибиотики – 17%. Проведя многовариантный анализ, авторами был сделан вывод, что терапия ванкомицином является независимым фактором летальности [OR 3,3; (95% CI 1,2–9,5)] у больных с MSSA-бактериемией [81].

Для улучшения пенетрации ванкомицина в ткани, что позволило бы повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии, было предложено проведение постоянной инфузии ванкомицина и использование высоких доз. J.Rello и соавт. в своей работе показали, что постоянная инфузия ванкомицина с целью поддержания концентрации 20 мкг/мл, способствовала более низкой летальности по сравнению с дробным введением (25 и 54,7%; $p=0,03$) [82]. A.Di Filippo и соавт. в своей работе провели сравнение эффективности двух режимов введения ванкомицина: дробно 4 раза в сутки по 500 мг и постоянной инфузии 2 г/сут. Авторы не нашли различий в длительности госпитализации пациентов, было отмечено только уменьшение выраженности органной дисфункции и уровня лейкоцитов у больных, получавших постоянную инфузию ванкомицина [83]. A.Vuagnat и соавт. в проспективном исследовании провели сравнение эффективности постоянной инфузии ванкомицина в высоких дозах (23 пациента) с поддержанием концентрации 20–25 мг/л и дробного введения (21 пациент) стандартных доз. В ра-

боте не было показано различия в клинической эффективности режимов введения, однако побочные эффекты наблюдались в меньшей степени при постоянной инфузии [84]. M.Wysocki и соавт. в многоцентровом проспективном исследовании, в которое были включены 119 пациентов со стафилококковой инфекцией (45% бактериемия; 35% пневмония), показали, что стоимость 10-дневного курса ванкомицина при использовании постоянной инфузии меньше по сравнению с дробным введением (321 ± 81 и 454 ± 137 дол. США; $p<0,0001$). Это было обусловлено меньшим расходом препарата для поддержания заданной концентрации [85].

Нефротоксичность является грозным осложнением, которое может возникнуть при терапии ванкомицином. Как было показано M.Ryback и соавт., нефротоксичность развивается примерно в 5% случаев на фоне введения ванкомицина. В то же время при сочетании с аминогликозидами этот показатель увеличился до 22% [86]. В своем исследовании M.Stryjewski и соавт. [87] выявили, что при возникновении бактериемии терапия ванкомицином является независимым предиктором развития острой почечной недостаточности [OR 4,99; (95% CI 1,89–13,76)].

Наличие нефротоксичности может являться также существенным ограничением для применения ванкомицина в более высоких дозировках для преодоления резистентности микрофлоры, так как в настоящее время появляется все больше сообщений о распространении ванкомицин-резистентных штаммов *St. aureus* и энтерококков [88–93]. В работе T.Lodise и соавт. [94] было показано, что при увеличении дозировки ванкомицина с целью достижения концентрации в плазме крови более 1,5 мг/л у больных с бактериемией наблюдается существенное увеличение частоты развития острой почечной недостаточности (36,4 и 15,4%; $p=0,049$) и показателей летальности (18,2 и 11,5%).

Линезолид – это первый представитель нового класса антибиотиков оксазолидинонов, механизм его действия связан с ингибицией синтеза белка в рибосомах. Наиболее важными антимикробными свойствами этого препарата является активность в отношении грамположительной флоры, резистентной к метициллину и ванкомицину, и медленное формирование резистентности к нему бактериальной флоры.

В настоящее время существует достаточно большое количество исследований, в которых была показана эффективность линезолида у больных с антигенной инфекцией. Так, A.Shorr и соавт. [95], проведя сравнительный анализ терапии с использованием линезолида и ванкомицина у больных с бактериемией (5 рандомизированных исследований, 144 пациента), не выявили существенных различий в эффективности. Выживаемость в обеих группах составила 74%. A.Wilson и соавт. [96] провели сравнение чувствительности *in vitro* грамположительных бактерий к линезолиду и тейкопланину. Снижение чувствительности к тейкопланину было найдено у 21 (МПК > 16 мг/л) из 643 штаммов MRSA и у 9 штаммов из 374 MSSA, 3 штамма энтерококков из 49 были резистентны к тейкопланину. При этом к линезолиду были чувствительны все выделенные штаммы. M.Falagas и соавт. [97] опубликовали метаанализ, в котором оценивалась клиническая эффективность терапии линезолидом по сравнению с гликопептидами и β -лактамами. Было включено 12 исследований (6093 пациента). Проведя регрессионный анализ, авторы показали достоверно более высокую эффективность лечения с использованием линезолида во всей популяции в целом (OR 1,41; 95% CI 1,11–1,81), а также у больных с инфекцией кожи и мягких тканей (OR 1,67; 95% CI 1,31–2,12) и бактериемией (OR 2,07; 95% CI 1,13–3,78).

Существенным преимуществом линезолида является наличие таблетированной формы с высокой биодоступностью, что позволяет существенно сократить себестоимость лечения больных. В многоцентровом исследовании, в которое включили 460 пациентов с подозрением или подтвержденной инфекцией, вызванной резистентными к метициллину стафилококками, было проведено сравнение линезолида (внутривенно с переходом на прием внутрь) и ванкомицина (внутривенно). Средняя продолжительность стационарного лечения оказалась достоверно короче у пациентов, которые получали линезолид. Переход на таблетированную форму способствовал более ранней выписке пациентов в группе получавших линезолид [98]. Высокая эффективность линезолида по сравнению с ванкомицином позволила сократить общую продолжительность лечения с 14 до 9 дней ($p=0,052$) в целом, а у пациентов, оценка которых проводилась толь-

ко клинически, – с 16 до 8 сут ($p=0,0025$) [99]. P.McKinnon и соавт., проведя фармакоэкономический анализ, показали, что стоимость лечения у больных с инфекцией грам-положительной флоры ниже при терапии линезолидом по сравнению с ванкомицином (4865 ± 4367 и 5738 ± 5190 дол. США; $p=0,017$), у больных с MRSA-инфекцией 4881 ± 3987 и 6006 ± 5039 дол. США, ($p=0,041$) соответственно. Факторами, увеличивающими стоимость лечения ванкомицином, были возраст, выраженная сопутствующая патология, включая сахарный диабет [100].

Заключение

Ангиогенные инфекции, связанные с КЦВ, в настоящее время не относятся к наиболее часто возникающим осложнениям у больных, находящихся в критическом состоянии. Однако, учитывая тот факт, что катетер представляет собой инородное тело, которое само является фактором риска, и что в последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению количества КЦВ, данную проблему следует отнести к актуальным вопросам интенсивной терапии.

Опубликованные в настоящее время многочисленные исследования, посвященные различным факторам риска развития катетер-ассоциированной инфекции, не смогли продемонстрировать четкую взаимосвязь между использованием многопроветвленных катетеров и частотой развития инфекционных осложнений. Отсутствуют также достоверные данные об эффективности использования катетеров с защищенным покрытием при нахождении катетера более 7 сут. Таким образом, ведущим фактором профилактики ангиогенной инфекции, связанной с КЦВ, в настоящее время следует считать соблюдение принципа максимальной стерильности как при постановке катетера, так и при уходе за ним.

Еще одной проблемой ведения больных с катетер-ассоциированной инфекцией является постепенное увеличение доли полирезистентных грамположительных микроорганизмов в качестве этиологического фактора, что существенно сужает спектр антибактериальных средств, которые показаны для проведения эмпирической антибактериальной терапии. Это обусловлено фактом, что неадекватная антибактериальная терапия способствует существенному увеличению летальности.

Длительное время единственным антибиотиком, эффективным относительно полирезистентной грамположительной флоры, был ванкомицин. Его широкое применение привело к появлению штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину и ванкомицин-резистентных штаммов. Для повышения клинической эффективности терапии ванкомицином было предложено использование постоянной инфузии данного препарата с целью поддержания его высокой концентрации в плазме крови. Однако в настоящее время нельзя сделать окончательный вывод о целесообразности использования данной методики, так как представленные результаты исследований носят противоречивый характер. Необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

Линезолид, являясь первым представителем нового класса антибиотиков, показал хорошую эффективность при лечении инфекций, вызванной полирезистентной грамположительной флорой. В ряде исследований была показана его более высокая клиническая эффективность по сравнению с гликопептидными антибиотиками. Кроме того, отсутствие нефротоксичности позволяет активно использовать его у больных, имеющих признаки почечной дисфункции и высокий риск развития острой почечной недостаточности. Важно также отметить, что общая себестоимость лечения при использовании линезолида ниже по сравнению с ванкомицином. Это обусловлено наличием таблетированной формы, что позволяет уменьшить продолжительность внутривенного введения, хорошей пенетрацией в ткани, снижающей продолжительность всего курса. Все эти факторы способствуют также уменьшению общей длительности госпитализации. Таким образом, можно сделать вывод о том, что линезолид является эффективной и безопасной альтернативой гликопептидным антибиотикам при лечении полирезистентной грамположительной инфекции у больных, с ангиогенной инфекцией, обусловленной КЦВ.

Литература

- Forssmann WTO. Die Sonderung des rechten Herzens. *Klin Wschr* 1929; 8: 2085–9.
- Aubaniac RL. Injection intraveineuse sousclaviculaire, avantages et technique. *Press Med* 1952; 60: 1456.
- Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiol* 1953; 39: 368–76.
- Raad I. Intravascular catheter-related infections. *Lancet* 1998; 351 (2): 893–8.
- Merrer J, De Jonghe B, Colliot F et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 700–1.
- Sznajder JL, Zveibil FR, Bitterman H et al. Central vein catheterization: Failure and complication rates by three percutaneous approaches. *Arch Intern Med* 1986; 146: 259–61.
- Veenstra DL, Saint S, Saba S et al. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: A meta-analysis. *JAMA* 1999; 281: 261–7.
- Vincent JL. EPIC II: sepsis around the world. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 293–6.
- Darouiche RO. Device-associated infections: A macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1567–72.
- Crnich CJ, Maki DG. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1232–42.
- Mermel L. Infections related to central venous catheters in US intensive care units. *Lancet* 2003; 361: 1562.
- Mermel L. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132: 391–402.
- O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1–29.
- Renaud B, Brun-Buisson C. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1584–90.
- Warren DK, Quadir WW, Hollenbeck CS et al. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med* 2006; 34: 2084–9.
- Weinstein RA, Emori TG, Anderson RL et al. Pressure transducers as a source of bacteremia after open heart surgery: Report of an outbreak and guidelines for prevention. *Chest* 1976; 69: 338–44.
- CDC. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999; 27: 520–32.
- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91(Suppl): 72–5.
- Schlaiss G, Graninger W, Bouza E. Teicoplanin in the treatment of serious infection. *J Chemother* 2000; 12 (Suppl. 5): 26–33.
- Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE et al. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 59–64.
- Warren DK, Zack JE, Mayfield JL et al. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest* 126: 1612–8.
- Shorr AF, Tabak YP, Killan AD et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34: 2588–95.
- Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA et al. Severe bloodstream infections: A population-based assessment. *Crit Care Med* 2004; 32: 992–7.
- Rosenthal VD, Maki DG, Salama R et al. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Unit Developing Countries. *Am Intern Med* 2006; 145: 582–91.

25. Дехнич АВ. и др. Эпидемиология рецидивности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования. КМАХ. 2008; 10 (4): 333–44.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. MMWR 2002; 51: 565–7.
27. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ et al. Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of *Candida* Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (4): 1829–35.
28. Pfaffer MA, Jones RN, Messer SA et al. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 121–9.
29. Gavazzi G, Mallaret MR, Couturier P et al. Bloodstream infection: differences between young-old, old, and old-old patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (10): 1667–73.
30. Laupland KB, Zygun DA, Davies DH et al. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 2002; 30: 2462–7.
31. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86 (1): 54–60.
32. Mitojevic V, Suljagic V, Jovanovic B et al. Risk factors for the appearance of central venous catheters colonization. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64 (11): 760–4.
33. Marra AR, Opilla M, Edmond MB et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients receiving long-term total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 (1): 19–28.
34. Chen HS, Wang FD, Lin M et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in general surgery. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39 (3): 231–6.
35. Beghetto MG, Victorino J, Teixeira L et al. Parenteral nutrition as a risk factor for central venous catheter-related infection. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29 (5): 367–73.
36. Arsenijevic' L, Popovic' N, Kojic' Z et al. Central venous catheter-related infections: risk factors and effects of glycopeptide antibiotics. *Med Pregl* 2007; 60 (1–2): 71–5.
37. Sheth NK, Franson TR, Rose HD et al. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravascular catheters in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 1061–3.
38. Ashkenazi S, Weiss E, Drucker MM et al. Bacterial adherence to intravenous catheters and needles and its influence by cannula type and bacterial surface hydrophobicity. *J Lab Clin Med* 1986; 107: 136–40.
39. Maki DG, Mermel LA. Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. Hospital infections. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 689–724.
40. Pearson ML. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for prevention of intravascular-device-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 438–73.
41. Mayhall CG. Diagnosis and management of infections of implantable devices used for prolonged venous access. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992; 12: 83–110.
42. Kiehn TE, Armstrong D. Changes in the spectrum of organisms causing bacteremia and fungemia in immunocompromised patients due to venous access devices. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 869–72.
43. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 1538–48.
44. Deshpande KS, Hatem C, Ulrich HL et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in intensive care unit population. *Crit Care Med* 2005; 33: 13–20.
45. Blot F, Nitengberg G, Chachaty E et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: A prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral – blood cultures. *Lancet* 1999; 354: 1071–7.
46. Bo-Linn GW, Anderson DJ, Anderson KC et al. Percutaneous central venous catheterization performed by medical house officers: A prospective study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982; 8: 23–9.
47. Eisenbauer ED, Derveloy RJ, Hastings PR. Prospective evaluation of central venous pressure (CVP) catheters in a large city-county hospital. *Ann Surg* 1982; 196: 560–4.
48. Fisher NC, Multimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy – a prospective audit. *Intensive Care Med* 1999; 25: 481–5.
49. Ruesch S, Walder B, Tramer MR. Complications of central venous catheters: Internal jugular versus subclavian access – A systematic review. *Crit Care Med* 2002; 30: 454–60.
50. Miller JA, Singiredy S, Maldjian P et al. A reevaluation of the radiographically detectable complications of percutaneous venous access lines inserted by four subcutaneous approaches. *Arch Surg* 1999; 65: 125–30.
51. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 700–7.
52. Quilici N, Audibert G, Conroy MC et al. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1066–70.
53. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN et al. Impact of prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* 2000; 355: 1864–8.
54. Bernard RW, Stabl WM. Subclavian vein catheterizations: A prospective study. I. Noninfectious complications. *Ann Surg* 1971; 173: 184–90.
55. Bernard RW, Stabl WM, Chase RM Jr. Subclavian vein catheterizations: A prospective study. II. Infectious complications. *Ann Surg* 1971; 173: 191–200.
56. Farkas JC, Liu N, Bleriot JP et al. Single-versus triple-lumen central catheter-related sepsis: A prospective randomized study in a critically ill population. *Am J Med* 1992; 93: 277–82.
57. Gil RT, Kruse JA, Thill-Babarozian MC et al. Triple- vs single-lumen catheters for total parenteral nutrition. *Arch Surg* 1990; 125: 990–2.
58. Clark-Cristoff N, Watters VA, Sparks W et al. Use of triple-lumen subclavian catheters for administration of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr* 1992; 16: 403–7.
59. Powell C, Fabri PJ, Kudsk KA. Risk of infection accompanying the use of single-lumen vs. double-lumen subclavian catheters: A prospective randomized study. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr* 1988; 12: 127–9.
60. Johnson BH, Rypins EB. Single-lumen vs double-lumen catheters for total parenteral nutrition. *Arch Surg* 1990; 125: 990–2.
61. Ma TY, Yoshinaka R, Banaag A et al. Total parenteral nutrition via multilumen catheters does not increase the risk of catheter-related sepsis: A randomized, prospective study. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 500–3.
62. McCarty MC, Shives JK, Robison RJ et al. Prospective evaluation of single and triple lumen catheters in total parenteral nutrition. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr* 1987; 11: 259–62.
63. Pemberton LB, Lyman B, Lander V et al. Sepsis from triple- vs single-lumen catheters during total parenteral nutrition in surgical or critically ill patients. *Arch Surg* 1986; 121: 591–4.
64. Dezfulian C, Lavelle J, Nallamothu BK et al. Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2385–90.
65. Loggbe C, Van Ossel C, D'Hoore W et al. Evaluation of chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 1997; 37: 145–56.
66. Maki DG, Stoltz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 127: 257–66.
67. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999; 282: 554–60.
68. Darouiche RO, Raad I, Heard SO et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med* 1999; 340: 1–8.
69. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between *in vivo* and *in vitro* efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis* 1990; 162: 96–102.
70. Bach A, Schmidt H, Bottiger B et al. Retention of antibacterial activity and bacterial colonization of antiseptic-bonded central venous catheters. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 315–22.
71. Walder B, Pittet D, Tramer MR. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with antiinfective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 748–56.
72. Raad II, Darouiche RO, Hachem R et al. Antimicrobial durability and rare ultrastructural colonization of indwelling central venous catheters coated with minocycline and rifampin. *Crit Care Med* 1998; 26: 219–24.
73. Flowers RH3rd, Schuenzer KJ, Kopel RF et al. Efficacy of an attachable subcutaneous cuff for the prevention of intravascular catheter-related infection: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989; 261: 878–83.
74. Bong JJ, Kite P, Wilco MH et al. Prevention of catheter related bloodstream infection by silver iontophoretic central venous catheters: a randomised controlled trial. *J Pathol* 2003; 56: 731–5.
75. Kalfon P, De Vaumas C, Samba D, Boulet E et al. Comparison of silver-impregnated with standard multi-lumen central venous catheters in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 1032–9.
76. Hockenbull JC, Dwan KM, Smith GW et al. The clinical effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective

- agents in preventing catheter-related bloodstream infections: A systematic review. *Crit Care Med* 2009; 37: 702–12.
77. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742–51.
78. Luna CM, Vujacicich P, Vegara RP et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 676–85.
79. Valles J, Rello J, Ochagavia A et al. Community-acquired blood-stream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615–24.
80. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 178–82.
81. Kim SH, Kim KH, Kim NJ et al. Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with MSSA-bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 192–7.
82. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptide. *Crit Care Med* 33: 1983–7.
83. Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A et al. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus* infection. *Chemotherapy* 1998; 44: 63–8.
84. Vuqnat A, Stern R, Lotthe A et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 351–7.
85. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: Prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agent Chemother* 2001; 45: 2460–7.
86. Ryback MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 679–87.
87. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (2): 190–6.
88. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 765–6.
89. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – Illinois, 1999. *JAMA* 2000; 283: 597–8.
90. Howe RA, Bowker KE, Walsh TR et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1998; 351: 602.
91. Ploy MC, Grelaud C, Martin C et al. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351: 1212.
92. Boyce JM, Jackson MM et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. The AHA Technical Panel on Infections Within Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 105–15.
93. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001; 135: 175–83.
94. Llodice TP, Graves J, Evans A et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococci*: Results from a Randomized Clinical Trial. *Surg Infect* 2003; 4 (1): 57–70.
95. McKinnon PS, Sorensen SV, Liu LZ, Itani KM. Impact of linezolid on economic outcomes and determinants of cost in a clinical trial evaluating patients with MRSA complicated skin and soft-tissue infections. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1017–23.
- resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia treated with vancomycin. *Antimicrob Ag Chemother* 2008; 52: 3315–20.
96. Wilson APR, Cepeda JA, Hayman S et al. In vitro susceptibility of Gram-positive pathogens to linezolid and teicoplanin and effect on outcome in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 470–3.
97. Falagas ME, Siempos II, Vardakaz KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 53–66.
98. Li Z, Willke RJ, Rittenhouse BE et al. Comparison of Length of Hospital Stay for Patients With Known or Suspected Methicillin-Resistant *Staphylococcus* Species Infections Treated With Linezolid or Vancomycin: A Randomized, Multicenter Trial. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (3): 263–74.
99. Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ. Effect of Linezolid Versus Vancomycin on Length of Hospital Stay in Patients With Complicated Skin and Soft Tissue Infections Caused by Known or Suspected Methicillin-Resistant *Staphylococci*: Results from a Randomized Clinical Trial. *Surg Infect* 2003; 4 (1): 57–70.
100. McKinnon PS, Sorensen SV, Liu LZ, Itani KM. Impact of linezolid on economic outcomes and determinants of cost in a clinical trial evaluating patients with MRSA complicated skin and soft-tissue infections. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1017–23.

Отчет о конференции «Кислород и инфекция»

Стокгольм, май 2009

А.А.Митрохин

Отделение ГБО ГКБ им. С.П.Боткина, кафедра неотложной медицины РМАПО

6–9 мая 2009 г. в Стокгольме состоялась конференция «Кислород и Инфекция». Конференция была организована Европейской комиссией по гипербарической медицине (ECHM) при поддержке Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID). В конференции приняли участие 140 человек из 20 стран пяти континентов.

6 мая 2009 г. в отделении гипербарической оксигенации (ГБО) госпиталя Каролинского университета был проведен день открытых дверей. В госпитале первая барокамера

(многоместная) была открыта в начале 1960-х, около 5 лет назад была выведена из активного применения, однако находится в рабочем состоянии и изредка используется в экстренных ситуациях. Оснащение позволяет проводить интенсивную терапию в полном объеме. На 5-м этаже основного здания расположен обширный зал с 4 одноместными барокамерами Сикрист разных лет выпуска и моделей. Респираторами эти камеры не оснащены, но весь комплекс реанимационного оборудования в зале есть. Основная единица отделения – введенная в эксплуатацию около 5 лет назад ог-

ромная многоместная барокамера. Расположена она в отдельном корпусе, но совсем близко (метры) от корпуса с оперблоком, реанимациями и вертолетной площадкой, с которыми барокамеру соединяют недлинные, широкие коридоры. Состоит барокамера из 4 отсеков, которые могут работать как все вместе, так и отдельно. Один отсек большой, вмещает до 4 реанимационных кроватей с пациентами, два средних (по 1 кровати) и один малый – 4 кресла. Максимально камера может вместить до 26 человек, учитывая персонал. Большой отсек оснащен практически как операци-

онная: с полным набором реаниматоров, дозаторов, мониторов, отсосов. Лечат наиболее тяжелых пациентов с хирургической инфекцией, включая абсцессы мозга, краш-травму, компартментный синдром, ре-перфузионный синдром, декомпрессионную болезнь – в основном в рамках рекомендаций 7-й Консенсусной конференции ЕНСМ. Отделение работает круглосуточно. В Швеции есть еще 4 бароцентра, все – с многоместными камерами. Население Швеции – 9,1 млн человек.

7 мая 2009 г. был 5-й Каролинский «освежающий» (последипломный) курс лекций. Его провели ведущие специалисты из Голландии (D.Bakker), США (S.Thom, T.Hunt, J.Buras, C.Fife, D.Clarke), Австралии (J.Millar, M.Bennett), Новой Зеландии (S.Mitchell), Швеции (F.Linde, T.Mathiesen, C.Hammarlund). Традиционным образом было представлено 14 (по 20 мин) обзоров основных механизмов действия ГБО, ее клинического применения и некоторые технические (мониторинг).

8 мая открылась собственно конференция. Первый день был посвящен, главным образом, базовым вопросам влияния О₂ на: патогенность бактерий, биомембранны, оксидативный стресс, антибиотики, иммунную защиту, сепсис, фагоцитоз. Одна из сессий была целиком (4 доклада) посвящена послеоперационной инфекции и ее профилактике, в частности в колопротологической хирургии и при острой травме. Второй день был посвящен клиническому применению, в кото-

ром основное внимание было уделено проблеме диабетической стопы, некротизирующему фасциита, травматическим ишемиям. В завершении конференции состоялась панельная дискуссия на тему: «Достаточно ли данных для проведения согласительной конференции о роли ГБО при диабетической стопе и некротизирующем фасциите?» Участники пришли к выводу, что таких данных достаточно (речь о повышении статуса доказательности уже имеющихся в перечне европейских показаний нозологии).

В докладе профессора Каролины Файф (США, Хьюстон) прозвучала еще одна любопытная цифра: к настоящему времени количество барокамер в США превысило 1000. Около 25% нагрузки – диабетическая стопа. При этом следует иметь в виду, что большая часть барокамер – многоместные, 90% расположено на базе крупных госпиталей, большинство работает круглосуточно.

Заключительные наблюдения:

1. Принципиально новых механизмов действия гипероксии продемонстрировано не было, но за счет высокотехнологичных исследований на еще более высоком уровне подтверждена роль оксида азота и мобилизации стволовых клеток.
2. Не было представлено и принципиально новых направлений в клиническом применении ГБО, хотя профилактика для западной практики не вполне обычна. Не-
3. которые исследования оксидативного стресса наводят на мысль об интересе авторов к борьбе с тканевой ишемией в условиях полиорганной недостаточности и сепсиса, хотя прямо об этом заявлено не было.
4. Основное внимание исследователей и клиницистов сосредоточено на укреплении доказательной базы и постепенном расширении прочно занятой позиции: диабетическая стопа – некротизирующий фасциит – травматические ишемии. Проведены впечатляющие по дизайну и объему двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования. В связи с результатами одного из них было заявлено о неэтичности формирования новых групп плацебо при изучении диабетической стопы.
5. Среди лекторов и докладчиков (30 человек) только 3 (1 – США, 2 – Австралия) позиционировались как руководители баромедицинских структур, но и они по базовому образованию анестезиологи-реаниматологи. Все же остальные из этой группы (лидеров) – действующие руководители или сотрудники анестезиолого-реанимационных, хирургических, микробиологических и других структур.
5. По-прежнему при «плохих» ранах стандартным считается 2,5 АТА 90 мин 30–40 сеансов. При острых состояниях первые 2–3 сут нередко проводят по 2–3 сеанса.

Эффективность колистиметата натрия в лечении «поздней» нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких

Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко, Б.З.Белоцерковский, О.А.Мамонтова

Российский государственный медицинский университет; Городская клиническая больница №7;
Центральная клиническая больница Московского Патриархата, Москва

Введение

По данным однодневного эпидемиологического исследования EPIC II, в которое были включены 14 414 больных из 1265 отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 76 стран, каждый второй больной (7330) имел признаки инфекции. При этом очаг инфекции в легких выявлен в 63,5% случаев [1]. В популяции больных, находящихся в отделениях ОРИТ на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НПивл) – наиболее частая форма нозокомиальной инфекции [2]. Наиболее часто НПивл развивается у больных хирургического профиля – у 22% при ИВЛ более 2 сут [3]. При этом наибольшие трудности встречаются при лечении «поздней» НПивл, которая манифестирует после 5 дней проведения респираторной терапии, и возбудители характеризуются множественной устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП) лечения [4].

Перспективным направлением антимикробной терапии НПивл является возвращение к «старым» АМП, в частности к колистиметату натрия [5]. Колистиметат натрия – циклический гептапептид с трипептидной боковой цепью, к которой ковалентно присоединена жирная кислота. Колистиметат натрия, являясь поверхностным биологически активным веществом, привязывается к клеточным мембранам бактерий, в результате чего меняются их структура и функция, что ведет к гибели бактериальной клетки [6]. Благодаря такому механизму, отличающему ко-

листиметат натрия от других антибиотиков, данный препарат является эффективным даже в случае с обычными полирезистентными возбудителями. Бактерицидный эффект колистиметата натрия не зависит от метаболизма бактериальной клетки, т.е. препарат оказывает воздействие как на активные возбудители, так и на возбудители, находящиеся в состоянии покоя. Такой принцип действия является одной из основных причин медленного развития резистентности в отношении колистиметата натрия [7]. В настоящее время имеются единичные сообщения об эффективности ингаляционного введения колистиметата натрия при НПивл у иммунокомпетентных больных [8].

Учитывая, что атрибутивная летальность в этих случаях составляет 24–71% [9–11], разработка новых подходов лечения этого осложнения представляется весьма актуальной.

Дизайн и структура исследования

Исследование: проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности колистиметата натрия в лечении «поздней» НПивл.

Нулевая гипотеза: включение колистиметата натрия в схему антимикробной терапии «поздней» НПивл идентично стандартному подходу лечения.

Задачи исследования:

- оценка микробиологической и клинической эффективности сравниваемых режимов антимикробной терапии;

- выявление нежелательных явлений при использовании колистиметата натрия.

Критерии включения (необходимо наличие всех указанных критериев):

- возраст от 18 до 60 лет;
- информированное согласие;
- признаки НПивл согласно принятым классификациям [12];
- 6 и более баллов по шкале диагностики и оценки тяжести пневмонии (шкала ДОП) [3];
- развитие НПивл после 5 дней от момента госпитализации.

Критерии исключения (достаточно наличие 1 критерия):

- несоответствие критериям включения;
- гиперчувствительность или непереносимость исследуемых препаратов;
- беременные женщины;
- пациенты с заболеваниями, затрудняющими оценку лечения (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, опухоли легких и метастазы в легкие);
- одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Рандомизация проводилась методом случайных чисел (четное-нечетное) в соотношении 1:1 на 2 группы.

Критерии эффективности

Оценку клинической эффективности проводили у больных, которые получали лечение не менее 5 дней или приняли не менее 80% предписанной дозы исследуемого антибиотика [13].

Выздоровление определяли как полное исчезновение всех субъективных и объективных клиничес-

Таблица 1. Исходные показатели в сравниваемых группах

Параметр	Группа «А» (n=20)	Группа «В» (n=19)	p
Возраст	49 (32; 63)	56(33; 72)	0,702
APACHE II, баллы	15 (14; 26)	16 (8; 25)	0,796
SOFA, баллы	4 (1; 8)	5 (2; 9)	0,685
Murray, баллы	0,5 (0; 2)	0,5 (0; 1,5)	0,844
ДОП, баллы	7 (6; 9)	8 (6; 10)	0,755
Сроки ИВЛ до манифестации НП, сут	6 (5–9)	5 (5–7)	0,694
Предшествующая антимикробная терапия, число больных	13	15	0,855

ских признаков заболевания и положительная динамика по данным рентгенологических методов исследования.

Применительно к пациентам с НПиВЛ выздоровление заключалось в следующем:

- нормализация температуры;
- снижение количества лейкоцитов;
- повышение респираторного индекса;
- улучшение аускультативной картины;
- улучшение рентгенографической картины (следует отметить, что положительные изменения на рентгенограмме появляются несколько позже клинико-лабораторных признаков разрешения воспаления).

Оценку динамики вышеописанных показателей мы проводили, используя шкалу ДОП.

Отсутствие эффекта определяли на основе следующих критериев: персистирование или прогрессирование клинической картины заболевания через 3–5 дней от начала терапии; развитие новых очагов инфекции или прогрессирование рентгенологических изменений; смерть от пневмонии; необходимость дополнительной антибактериальной терапии.

Неопределенный результат (невозможно оценить) отмечали в тех случаях, когда по тем или иным причинам не удавалось интерпретировать результаты лечения как эффективность или неэффективность.

Клинический эффект оценивали на 3 и 7-е сутки после начала лечения, а также через 3 дня после его завершения. Окончательную оценку клинической эффективности антибактериальной терапии проводили с использованием следующих критериев: выздоровление, отсутствие эффекта, невозможность оценить. Рецидив инфекции расценивали как отсутствие эффекта. Продолжительность антибактериальной терапии исследуемыми препаратами при положительном клиническом эффекте составляла 5–8 дней (по решению исследователя срок лечения мог быть продлен до 14 дней). В качестве критериев прекращения антибактериальной терапии были приняты следующие: нормальная температура тела в течение минимум 48 ч; снижение лейкоцитоза и/или значимое уменьшение сдвига лейкоцитарной формулы влево; положительная рентгенологическая динамика; респираторный индекс $P_aO_2/FiO_2 > 300$; оценка по шкале ДОП ниже 6 баллов.

При оценке бактериологического эффекта использовали стандартные критерии: эрадикация, предполагаемая эрадикация, колонизация, персистирование, суперинфекция, рецидив [13].

Микробиологическую эрадикацию определяли как полное исчезновение первоначально выявленного возбудителя в материале (аспират секрата нижних дыхательных путей, кровь, плевральная жидкость), полученного из одного и того же места во время или после терапии.

Предполагаемую микробиологическую эрадикацию определяли как отсутствие материала, пригодного для микробиологического исследования вследствие клинического улучшения. О предполагаемой микробиологической эрадикации говорили в случае прекращения выделения мокроты на фоне клинического улучшения.

Колонизацию определяли как положительный результат микробиологического исследования секреции дыхательных путей, в котором вы-

явлены штаммы, отличные от первоначально выделенного, если этот результат получен после 48 ч терапии и сочетается с клиническим выздоровлением от инфекции.

Микробиологическое персистирование определяли как невозможность добиться эрадикации возбудителя в указанных выше биологических материалах независимо от того, сохраняются ли признаки воспаления.

Суперинфекцию определяли как развитие нового очага инфекции нижних отделов дыхательных путей, вызванного новым возбудителем или резидентным штаммом первоначально обнаруженного возбудителя и подтвержденного клинически (лихорадка, данные аускультации) и рентгенологически во время лечения или в первые 3 дня после его завершения.

Микробиологический рецидив определяли как повторное обнаружение легочной инфильтрации, вызванной тем же возбудителем, в первые 5 дней после завершения тера-



Всегда верная защита против *Pseudomonas aeruginosa*

Эксклюзивным дистрибутором препарата КОЛИСТИН на территории России и стран СНГ является компания:

ВитаФарм



115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 52

телефон: +7 (495) 937 17 47

факс: +7 (495) 937 17 48

info@vitapharm.com

www.colistin.ru

пии или в процессе лечения после 2 последовательно полученных отрицательных результатов посева.

Неопределенный результат (невозможно оценить) отмечали как невозможность оценить микробиологическую эффективность из-за смерти больного и последующего микробиологического исследования, «выпадения» больного из исследования до получения микробиологического исследования в отдаленный период, неполноты микробиологических данных или сопутствующего лечения больного другим антимикробным средством.

Для бактериологического исследования проводили заборы секрета нижних дыхательных путей (использовали бронхоальвеолярный лаваж или трахеальный аспират). Микробиологическое исследование секрета нижних дыхательных путей включало: микроскопию окрашенного по Граму препарата и культуральное исследование. Микробиологическим критерием верификации диагноза НПивл считали обнаружение возбудителя в диагностическом титре $>10^4$ КОЕ/мл при использовании бронхоскопического альвеолярного лаважа из дистальных отделов трахеобронхиального дерева, при использовании трахеального аспирата $>10^5$ КОЕ/мл [14]. Исследование включало в себя посев материала на искусственные питательные среды (5% кровяной agar, шоколадный agar, желточно-солевой agar, среды Эндо и Сабуро), выделение чистой культуры возбудителей и определение их чувствительности к исследуемым антибиотикам

на среде Мюллер–Хинтона с использованием диско-диффузионного метода либо автоматизированных систем с помощью прибора и панелей MicroScan фирмы DADE.

Для оценки бактериологической эффективности терапии у больных с установленной этиологией НПивл проводили исследование секрета нижних дыхательных путей на 3, 5, 7, 9-е сутки лечения. Целью бактериологических исследований были уточнение этиологического диагноза, оценка бактериологического эффекта, регистрация рецидива и суперинфекции, мониторинг чувствительности возбудителей.

Интенсивная терапия больных с НПивл проводилась согласно современным рекомендациям [15].

Статистические методы

Для статистического анализа данных использовались программы SPSS версия 16 (SPSS Inc., 2006) и Numbers '09 (Apple Inc., 2009). Учитывая малочисленность групп, применялись точные непараметрические методы. Количественные данные представлены в виде медианы и в скобках минимального и максимального значения. Сравнительный анализ проводился с помощью рангового однофакторного анализа Краскела–Уоллиса, выявляя параметры, где есть статистически достоверное различие между группами в целом. Достоверность различий непараметрических величин (оценка клинической эффективности) оценивалась при помощи критерия хи-квадрат (χ^2) (для таблиц 2×2 – в точном решении Фишера).

Для всех сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки (p) отклонить эту нулевую гипотезу была меньше 0,05.

Материалы исследования

Для оценки эффективности и безопасности различных режимов антимикробной терапии в исследование включены 39 больных с первым эпизодом «поздней» НПивл, соответствующих критериям включения. Путем рандомизации было выделено 2 группы больных:

Группа «А» – режим антимикробной терапии НПивл проводился эмпирически, на основании данных локальной резистентности возбудителей «поздней» НПивл в конкретном ОРИТ. Предварительный анализ спектра и чувствительности возбудителей НПивл продемонстрировал, что препаратами выбора являлись Меропенем (3 г/сут) или Цефоперазон/Сульбактам (8 г/сут), а в отношении MRSA–Ванкомицин (2 г/сут) или Линезолид (1,2 г/сут).

Группа «В» – к описанному выше протоколу добавлялось ингаляционное (с использованием небулайзера) введение препарата Колистин (Грюненталь ГмбХ, Германия) по 2 млн ЕД каждые 12 ч.

Обе группы исходно были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния (шкала APACHE II), проявлениям органной дисфункции (шкала SOFA), повреждению легких (шкала Murray) и шкале ДОП. Данные представлены в табл. 1.

Результаты исследования

У всех пациентов были определены возбудители изучаемого осложнения и проведена оценка адекватности эмпирической антимикробной терапии (табл. 2).

Частота микст-инфекции в группах составила 34,7 и 33,9 соответственно. Эмпирическая терапия была адекватной во всех случаях.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовали указания Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств. Выздоровление и улучшение свиде-

Таблица 2. Выявленные возбудители осложнений в изучаемых группах

Возбудитель	Группа «А», %	Группа «В», %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28,4	25,9
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	33,7	34,8
<i>Klebsiella pneumonia</i>	22,1	20,6
<i>E. coli</i>	18,4	17,6
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	39,3 (87)	41,4 (84,5)

Таблица 3. Клиническая эффективность изучаемых режимов антибактериальной терапии

	Группа «А»	Группа «В»
Выздоровление + улучшение, n (%)	16 (80)	17 (89,5)
Неэффективность лечения, n (%)	4 (20)	2 (10,5)

Таблица 4. Бактериологическая эффективность изучаемых схем антибактериальной терапии пневмонии

Режимы	Бактериологическая эффективность, %				Отсутствие эффекта, %
	Эрадикация	Предполагаемая эрадикация	Колонизация	Всего	
Группа «А»	65	5	10	80	20
Группа «В»	85	0	5	89,5	10,5

тельствовали о положительном клиническом эффекте проводимой антибактериальной пневмонии. В случае ухудшения, рецидива пневмонии или при невозможности оценить результат делали вывод о неэффективности лечения (табл. 3).

Статистически значимых различий в группах выявлено не было ($\chi^2=9,6; p=0,0194$).

В обеих группах в большинстве случаев на фоне применения изучаемых режимов был достигнут быстрый и стабильный клинический эффект. В группе «А» у 16 (80%) пациентов к завершению лечения отмечено выздоровление. 4 пациента умерли вследствие полиорганной недостаточности на 3-и сутки лечения, при этом явления пневмонии (оценка по шкале ДОП) не уменьшались. Летальность в этой группе пациентов составила 20%.

В группе «В» у 17 (89,5%) больных наблюдалось выздоровление. В 2 случаях лечение было неэффективным: оба пациента скончались на 3-и сутки в результате прогрессирования легочной инфекции. Летальность в этой группе пациентов составила 10,5%.

У всех пациентов проведен анализ бактериологической эффективности проводимой антибактериаль-

ной терапии. Результаты сравнения эффективности изучаемых схем антимикробной терапии представлены в табл. 4.

Проведенное сравнение подтверждает данные, полученные при изучении клинической эффективности этих режимов.

Анализ безопасности изучаемых режимов не выявил значимых серьезных побочных явлений. Только в одном случае в группе «В» было отмечено увеличение пикового инспираторного давления до 38 см вод. ст. и сопротивления до 21 см вод. ст. с/л. через 15 мин после ингаляции и разрешенного введением бронхолитиков.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность изучаемых режимов антимикробной терапии «поздней» НПивл. Тенденция к более высокой эффективности в группе больных с использованием колистиметата натрия требует проведения более масштабного исследования для получения статистически значимых результатов.

Литература

1. Vincent J-L. European Prevalence of Infection in Intensive Care. EPIC II study. 28th ISICEM 2008.

2. Vincent JL et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274 (8): 639–44.
3. Гельфанд БР, Голографский ВА, Белоцерковский БЗ, и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл), у хирургических больных. М., 2000; с. 43.
4. Trouillet JL et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157 (2): 531–9.
5. Landman D et al. Polymyxins revisited. Clin Microbiol Rev 2008; 21 (3): 449–65.
6. Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2001; 7 (6): 434–40.
7. Li J et al. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin mebanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45 (3): 781–5.
8. Michalopoulos A et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. Respir Med 2008; 102 (3): 407–12.
9. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. Crit Care Med 2001; 29 (12): 2303–9.
10. Bregeon F et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? Anesthesiology 2001; 94 (4): 554–60.
11. Papazian L et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154 (1): 91–7.
12. Гельфанд БР, Белоцерковский БЗ, Проценко ДН, и др. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. Инфек. и антибиот. тер. 2003; 5–6: 124–9.
13. Gilbert DN, Beam TR, Kunin CM. The implications for Europe of revised FDA guidelines for clinical trials with anti-infective agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9 (7): 552–8.
14. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171 (4): 388–416.
15. Гельфанд БР, Салтанов АИ. Интенсивная терапия: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1: 960.

Содержание и динамика высокоавидных антител у больных с посттравматическим перитонитом

Е.А.Багдасарова¹, В.В.Багдасаров², А.И.Чернооков¹, В.В.Багдасаров¹, П.Н.Тимошин²

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

²Городская клиническая больница №7, Москва

Введение

Авидность антител (АТ) – это способность антител к прочному поливалентному связыванию антигена (АГ), что ведет к 1000-кратному усилению связи между АТ-АГ, деформации АГ, реализации эффекторных функций АТ. От того, как протекает процессинг, зависит качество секреции аvidных АТ. В одних случаях образуются высокоавидные АТ, обладающие способностью к поливалентному взаимодействию с АГ с подключением каскада защитных реакций организма, а в других – идет биосинтез АТ с низким авидитетом, неспособных эффективно взаимодействовать с АГ и оказывать протективный эффект.

Незавершенность процессинга АТ, возникающая в результате супрессии механизмов посттрансляционной модификации JgG, приводит к преимущественному биосинтезу низкоавидных АТ (75–90%), что и является показателем дисфункции В-систем иммунитета.

Цель исследования: определение процентного содержания и динамики высокоавидных АТ у больных с посттравматическим распространенным перитонитом в зависимости от выбора способа санации брюшной полости.

Материалы и методы

Для выявления степени дисфункции В-системы иммунитета у этих

больных была использована разработанная универсальная тест-система оценки иммунного статуса организма, позволяющая определить интенсивность и эффективность антителогенеза и процессинга АТ в плазматические клетки (экспресс-метод оценки функциональной активности В-системы иммунитета разработан в институте Биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН Н.М.Гевондяном, патент №2137133, 1996 г.).

Исследованы 2 группы больных в возрасте 20–40 лет с распространенным посттравматическим (послеоперационным) перитонитом на предмет процентного содержания высокоавидных АТ в сыворотке

крови к АГ X и Y, т.е. АТ, способных прочно связывать АГ X и АГ Y и способных оказать протективный эффект.

В 1-й группе (основная, n=15) при лечении послеоперационного (посттравматического) перитонита использована методика лапаростомии с этапными санациями, во 2-й группе (n=12) традиционное лечение – ушивание лапаротомной раны наглухо с релапаротомией «по требованию». В обеих группах исследовали показатели клеточного и гуморального иммунитета, функциональную активность АТ (авидность) на 1–5–8-е сутки после операции. Количество Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов определяли мето-

дом моноклональных АТ, а концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G-методом иммуно-преципитации по Манчини [1–3]. Для решения поставленных задач мы прибегли к исследованию авидности АТ как качественному, лабильному и наиболее точному показателю уровня иммунного ответа, соотнося его с традиционными количественными показателями иммунитета, позволяющими определить резервы системы в целом.

Результаты и обсуждение

У всех больных с послеоперационным перитонитом был выявлен феномен стойкой супрессии биосинтеза высокоавидных АТ, свидетель-

ствующий о расстройствах процесинга IgG на фоне нормального или увеличенного антителогенеза, указывающего на нормальное течение процессов пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов в плазматические клетки. Расстройства процесинга АТ с преимущественным биосинтезом низкоавидных АТ существенно снижают в организме активность комплемента и АТ-презентирующих клеток и таким образом создают условия для прогрессирования перитонита.

В табл. 1 представлены иммунологические показатели в зависимости от способа санации брюшной полости при перитоните на 1-й день после операции.

Таблица 1. Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, В-лимфоцитов и ЦИК у больных с распространенным перитонитом в зависимости от способа санации брюшной полости на 1-е сутки после операции

Показатель группы	IgA (мг%)	IgM (мг%)	IgG (мг%)	В-лимфоциты, %	ЦИК (усл. ед.)
Норма	100–250	80–200	1000–2000	5–10	30–65
1-я группа (лапаростомия)	132±3*	121±2*	1080±10,5*	3,5	28±1,2
2-группа (традиционное лечение)	131±2*	110±1*	1260±0,7*	3,6	26±1,6

Примечание. См. здесь и в табл. 2, 3. *p<0,05 для иммуноглобулинов.

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, В-лимфоцитов и ЦИК у больных с распространенным перитонитом в зависимости от способа санации брюшной полости на 5-е сутки после операции

Показатель группы	IgA (мг%)	IgM (мг%)	IgG (мг%)	В-лимфоциты, %	ЦИК (усл. ед.)
Норма	100–250	80–200	1000–2000	5–10%	30–65
1-я группа (лапаростомия)	122±3*	111±2*	1190±0,5*	3,5	26±1,2
2-группа (традиционное лечение)	121±2*	110±1*	1160±0,7*	3,6%	24±1,6

Таблица 3. Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, В-лимфоцитов и ЦИК у больных с распространенным перитонитом в зависимости от способа санации брюшной полости на 8-е сутки после операции

Показатель группы	IgA (мг%)	IgM (мг%)	IgG (мг%)	В-лимфоциты	ЦИК (усл. ед.)
Норма	100–250	80–200	1000–2000	5–10%	30–65
1-я группа (лапаростомия)	158±3*	141±2*	1330±10,5*	4,8	58±1,2
2-группа (традиционное лечение)	132±2*	118±1*	1220±0,7*	3,8%	42±1,6

Таблица 4. Показатели АТ в зависимости от способа санации брюшной полости через 8 сут после операции в сравниваемых группах

Показатель группы	Общий титр АТ (по АГ X)	Высокоавидные АТ, % (по АГ X)	Общий титр АТ, % (по АГ Y)	Высокоавидные АТ, % (по АГ Y)
Норма	32–64	75–100	32–64	75–100
1-я группа (лапаростомия)	54,8±2,8	68,1±2,4	60,3±1,8	68,4±3,0
2-группа (традиционная тактика)	58,4±2,3	30,6±2,8	50,4±2,2	38,6±2,4

Таблица 5. Гнойно-септические осложнения в сравниваемых группах при различной концентрации высокоавидных АТ в сыворотке крови

Концентрация высокоавидных АТ, %	1-я группа (лапаростомия) осложнения	2-я группа (традиционная тактика) осложнения	Общее количество осложнений, % (p<0,05)
до 25	2	5	7 (60±8,1)
25–50	1	4	5 (20±6,3)
50–75	-	2	2 (13,3±4,0)
75–100	-	1	1 (6,7±4,2)
Всего...	3	12	15 (100%)

Данные свидетельствуют, что у больных с распространенным посттравматическим перитонитом через сутки после операции имеются изменения концентрации основных классов иммуноглобулинов A до 132 ± 3 , IgM до 121 ± 2 , IgG до $1280 \pm 0,5$ мг% ($p < 0,05$) в основной группе и соответственно IgA до 131 ± 2 , IgM до 110 ± 1 мг% и IgG $1260 \pm 0,7$ ($p < 0,05$) в контрольной группе.

В табл. 2 приведены иммунологические показатели на 5-й день после операции.

Из приведенных данных видно, что показатели иммунитета существенно не отличались от показателей иммуноглобулинов на 1-е сутки после операции и соответствовали картине умеренного нарушения иммунорегуляторных механизмов. В ранние сроки после выполнения оперативного вмешательства реакция как гуморального, так и клеточного звена иммунитета характеризовалась уменьшением как численности циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), так и уменьшением количества В-клеток. По данным научной литературы, восстановление количественных показателей иммунного статуса происходит не раньше, чем на 8–13-е сутки [4, 5].

В табл. 3 приведены показатели иммуноглобулинов, В-лимфоцитов и ЦИК на 8-е сутки после операции.

В группе больных с лапаростомой содержание IgG в сыворотке крови достоверно повысилось у большинства больных по сравнению с 1-ми сутками после операции ($1330 \pm 10,5$ мг% против $1050 \pm 10,5$ мг%; $p < 0,05$).

Повышение концентрации IgG у больных с лапаростомой и этапными санациями сопровождалось существенным увеличением уровня ЦИК ($26 \pm 1,2$ до $58 \pm 1,2$ усл. ед.).

В то же время нормализация продукции IgG в обеих группах у большинства больных не сопровождалась заметным повышением В-лимфоцитов.

Инертность иммунной системы делает невозможным использование количественных показателей как для выбора способа санации, так и для определения частоты выполнения санаций и сроков завершения санаций (табл. 4).

В ранние сроки после операции реакция гуморального и клеточно-го звена иммунитета характеризовалась уменьшением как численности ЦИК, так и уменьшением В-клеток. Восстановление количественных показателей иммунного статуса происходило не раньше, чем на 8-е сутки.

Инертность иммунной системы сделала невозможным использование количественных показателей для принятия решения о тактике лечения, сроков закрытия лапаростомы и релапаротомии.

При исследовании концентрации высокоавидных АТ у больных перитонитом выявлена следующая закономерность. В группе больных с лапаростомой ($n=10$) с первоначально сниженным содержанием высокоавидных АТ (ниже 50%) через сутки операции и на 5-е сутки процент высокоавидных АТ оставался ниже нормы. Ушивание лапаростомы было выполнено позже 5-х суток, т.е. когда симптомы перитонита были купированы – на 7–8-е сутки. В этой же группе у 5 больных с лапаростомой с нормальным содержанием высокоавидных АТ (75%) через сутки после операции, к 5-м суткам, показатель процентного содержания высокоавидных АТ снижался до 25–50%. Ушивание лапаростомы было выполнено на 6–8-е сутки после нормализации содержания высокоавидных АТ.

В группе больных [$n=12$ – ушивание лапаростомной раны наглухо с исходным нормальным содержанием высокоавидных АТ (75%)] на 3-е сутки после операции происходило снижение уровня высокоавидных АТ до 25%, что коррелировало с прогрессированием перитонита. У 9 из 12 больных была выполнена релапаротомия «по требованию».

В результате исследования было установлено, что у больных с низкой концентрацией высокоавидных АТ имелся высокий риск развития гнойно-септических осложнений. У больных с достаточно высокой концентрацией высокоавидных АТ риск развития осложнений был меньшим (табл. 5).

Итак, после операции, при не осложненном течении, у больных в обеих группах с недостаточностью АТ-образования в гуморальном звене иммунитета сохранилась тенденция к повышению уровня IgA, достоверно увеличилось содержание IgG. Однако во 2-й группе больных с исходным нормальным содержанием высокоавидных АТ (75%) на 3–5-е сутки после операции происходило снижение их уровня до 25%, что коррелировало с прогрессированием перитонита. Кроме того, у больных с лапаростомой и этапными санациями по сравнению с больными 2-й группы достоверно увеличивались содержание циркулирующих иммунных комплексов, титров АТ к бактери-

альным АТ и продукция высокоавидных, т.е. функционально полноценных АТ класса IgG. При этом число В-лимфоцитов достоверно не изменилось. С учетом этого можно сделать вывод, что способ санации брюшной полости при перитоните (1-я группа) способствовал более раннему восстановлению гуморального ответа, но без заметной активации пролиферации В-лимфоцитов. У большинства больных этой группы восстановились или существенно улучшились количественные и качественные параметры гуморального звена иммунитета за счет восстановления функции клеток, а не за счет увеличения их исходно нормального в большинстве случаев числа.

Таким образом, качественный показатель иммунной системы, которым является исследование концентрации высокоавидных АТ в плазме крови, является достаточно надежным критерием как для принятия решения о формировании лапаростомы, так и для решения вопроса о сроке завершения этапных санаций.

Выводы

Количественные показатели клеточного и гуморального иммунитета непоказательны в отношении решения вопроса о выборе способа санации. У всех больных с перитонитом отмечено снижение количественных показателей иммунного статуса.

Качественные показатели иммунного статуса (концентрация высокоавидных АТ) у больных с распространенным перитонитом позволяют принимать решение о способе санации брюшной полости и о завершении программируемых (этапных) санаций.

Литература

- Лебедев КА, Понякина ИД. Иммунограмма в клинической практике. М: Медицина, 1990.
- Boyum A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow. Scand J din a Labor. Investig 1968; 21 (Suppl. 97).
- Стандартизация методов иммунофернотипирования клеток крови и костного мозга человека. Медицинская иммунология. 1999; 5: 21–43.
- Малашенкова ИК, Дицковский НА, Гевондян НМ. Авидность АТ – важный показатель состояния иммунитета при хронической респираторной инфекции. 7-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М, 1997; 511: 142.
- Левко АА. Значение индивидуального подбора иммунокорректоров в комплексной терапии хронического рецидивирующего простатита, вызванного уrogenитальной инфекцией. Автореф. дис... кан. мед. наук. 2005.

Иммунологические механизмы развития хирургических инфекционных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой

В.Е.Розанов, В.А.Шафалинов, А.И.Болотников, С.И.Чиж

Кафедра хирургии Государственного института усовершенствования врачей
Министерства обороны РФ, Москва

Введение

Сочетанная травма (СТ) неизбежно приводит к дезинтеграции на уровне метаболических процессов, повреждая их биомолекулярные алгоритмы. Причем в первую очередь при этом страдают нейроэндокринные механизмы, а также высокодифференцированные функции защиты и резистентности организма: детоксикация, иммунитет, адекватная гуморальная биорегуляция [1, 4, 5, 7].

Динамика иммунологических показателей при травме неоднозначна и чаще носит констатирующий характер [6, 8, 12]. Очевидной является необходимость изучения достаточно «тонких» механизмов повреждения иммунокомпетентных клеток, а также обоснования правильности выбора их коррекции [13, 15, 22, 26].

Все это подчеркивает актуальность изучения молекулярно-биологических маркеров иммунокомпетентных клеток как для раннего выявления иммунодефицита, так и для правильного выбора тактики консервативного либо хирургического лечения пострадавших.

Материалы и методы

С целью изучения влияния СТ на иммунную систему проводили лабораторное обследование пострадавших при поступлении в стационар на 1, 3, 5, 7, 10, 15-е сутки посттравматического периода. Обследованы 87 пострадавших, у которых развились хирургические инфекционные осложнения: перитонит у 37 больных (43% случаев), внутрибрюшные абсцессы у 15 больных (17% случаев), абсцессы легких у 20 больных (23% случаев), эмпиема

плевры у 15 больных (17% случаев). В качестве контроля исследовали кровь 20 здоровых людей (доноров). Пострадавшие были в возрасте от 16 до 69 лет, средний возраст составил $37,9 \pm 1,7$ года. Травма получена в результате дорожно-транспортных происшествий. Тяжесть травмы $13,9 \pm 1,4$ балла по ISS [14, 29] была выявлена в 28 (32,2%) случаях, $25,9 \pm 1,5$ балла – в 40 (46,0%) и $36,1 \pm 2,8$ балла – в 19 (21,8%). Тяжесть состояния $20,9 \pm 1,4$ балла по APACHE II [19–21] определяли в 18 (20,7%) наблюдениях, $26,1 \pm 1,4$ балла – в 46 (52,9%) и $37,9 \pm 2,8$ балла – в 23 (26,4%).

Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли непрямым иммунофлюоресцентным методом. Оценку результатов проводили на микроскопе-флюориметре ЛЮМАМ-ИЛ6А, учитывая процентное

Таблица 1. Характер и динамика изменений показателей иммунитета у пострадавших с СТ, М±m

Показатель	Контроль	Тяжесть травмы по ISS, баллы		
		$13,9 \pm 1,4$	$25,9 \pm 1,5$	$36,1 \pm 2,8$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$1,7 \pm 0,1$	$0,89 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,01$
CD3 ⁺ , %	$66,1 \pm 2,9$	$59,2 \pm 2,2$	$52,3 \pm 2,0$	$48,8 \pm 1,0$
CD4 ⁺ , %	$39,9 \pm 1,8$	$25,4 \pm 1,5$	$15,9 \pm 1,4$	$8,8 \pm 0,11$
CD8 ⁺ , %	$26,3 \pm 1,7$	$33,8 \pm 2,0$	$37,1 \pm 2,7$	$40,0 \pm 2,9$
CD16 ⁺ , %	$12,9 \pm 1,1$	$16,1 \pm 1,2$	$20,9 \pm 1,9$	$28,2 \pm 2,1$
CD25 ⁺ , %	$13,4 \pm 1,3$	$7,71 \pm 0,56$	$5,1 \pm 0,33$	$4,2 \pm 0,27$
ИМ	$1,5 \pm 0,1$	$0,76 \pm 0,09$	$0,43 \pm 0,07$	$0,22 \pm 0,04$
В-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$4,8 \pm 0,17$	$4,7 \pm 0,55$	$3,6 \pm 0,12$	$1,0 \pm 0,09$
IgA, г/л	$3,8 \pm 0,56$	$3,3 \pm 0,18$	$2,5 \pm 0,16$	$2,3 \pm 0,11$
IgM, г/л	$1,9 \pm 0,12$	$1,6 \pm 0,11$	$1,3 \pm 0,13$	$1,1 \pm 0,09$
IgG, г/л	$13,6 \pm 1,1$	$9,2 \pm 0,34$	$6,4 \pm 0,29$	$4,8 \pm 0,11$

Таблица 2. Характер и динамика изменений показателей апоптоза лимфоцитов у пострадавших с СТ, М±m

Показатель	Контроль	Тяжесть травмы по ISS, баллы		
		$13,9 \pm 1,4$	$25,9 \pm 1,5$	$36,1 \pm 2,8$
Уровень апоптоза лимфоцитов, %	спонтанный КоА-индуцированный	$6,8 \pm 0,56$ $19,6 \pm 0,78$	$9,2 \pm 0,89$ $26,5 \pm 1,4$	$20,2 \pm 1,4$ $39,1 \pm 1,9$
CD95 ⁺ , %		$5,7 \pm 0,51$	$7,7 \pm 0,56$	$18,3 \pm 1,2$
Экспрессии CD95 ⁺ (Fas, APO-1), %		$39,7 \pm 2,66$	$43,4 \pm 2,8$	$56,6 \pm 2,9$

содержание лимфоцитов, экспрессирующих соответствующий антиген. Для определения иммуноглобулинов в сыворотке крови использовали метод одномерной радиальной иммунодиффузии [23, 24].

Процент иммунокомпетентных клеток в состоянии апоптоза подсчитывали по программе STAT PACK, анализируя флюoresценцию 20 000 клеток в каждом образце. Fas-лиганд определяли с помощью антисывороток в реакции поверхностной иммунофлюoresценции [2].

Математическая обработка зарегистрированных параметров выполнена на персональном компьютере типа IBM PC/AT-R III с пакетом прикладных программ. Первый этап выполнялся с использованием компьютерной программы «Excel-2000» и «Statistica 5.5A». В работе использованы методы дискриминантного анализа по F-критерию Фишера, а также корреляционный анализ. Для сравнения относительных величин использовали метод арксинусного преобразования. Оценка статистической значимости показателей и достоверности различий сравниваемых выборок производилась по критерию Стьюдента при уровне значимости не ниже $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов иммунологического исследования представлен в табл. 1.

Как видно из данных, при СТ происходили нарушения во всех звеньях иммунной защиты: клеточном и гуморальном ответе, фагоцитозе. В системе клеточного иммунитета нарушения характеризовались лимфопенией при снижении в среднем по всей группе пострадавших количества CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ и увеличении уровня CD8⁺ и CD16⁺, а также низкими показателями иммунорегуляторного индекса.

Именно низкий уровень общих (CD3⁺) и активированных (CD25⁺) Т-лимфоцитов, почти четырехкратное уменьшение хеллерных (CD4⁺) клеток с увеличением содержания супрессорных (CD8⁺) субпопуляций и трехкратное снижение ИМ, были свойственны пострадавшим с развивающимся перитонитом и прямо зависело от его тяжести ($r_{xy}=+0,81\pm 0,004; p<0,01$).

В то же время возрастает доля лимфоцитов CD16⁺, идентифицируемых как «натуральные киллеры» (NK-клетки). Этот факт пока трудно объяснить у пострадавших с СТ, хотя имеются данные, свидетельствующие об увеличении в последнее

время частоты внутриклеточной инфекции, в защите от которой важное значение имеют именно NK-клетки [18, 27].

К клеточным элементам, косвенно отражающим специфическую резистентность к инфекциям, относятся также В-популяции лимфоцитов, а для оценки иммунологической реактивности организма весьма важным представляется оценка их количества и функциональной активности по концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G.

Выявлена прямая корреляционная зависимость изменений продукции В-лимфоцитов от тяжести СТ ($r_{xy}=+0,77\pm 0,009; p<0,01$). Так, продукция В-лимфоцитов у пострадавших с тяжестью травмы 13,9±1,4 балла по ISS реализовывалась в пределах нормальных значений, в то время как при 25,9±1,5 балла отмечалось их снижение в среднем до 3,6±0,12×10⁹/л, а при 36,1±2,8 – до 1,0±0,09×10⁹/л по сравнению с контрольными данными ($p<0,01$). Очевидно, что резкое снижение в крови количества В-лимфоцитов связано с их миграцией в регионарные лимфоузлы, где они трансформируются в плазматические клетки – основные продуценты антител.

Выявлена прямая корреляционная зависимость снижения продукции иммуноглобулинов от тяжести СТ ($r_{xy}=+0,81\pm 0,004; p<0,01$). Особенно выраженные изменения отмечали IgG – главного компонента гуморального иммунитета, очень важно в борьбе с инфекционными агентами [28, 30].

Из литературы известно, что одной из причин иммунологических нарушений может быть повышенная запограммированная гибель (апоптоз) как лимфоцитов, так и их субпопуляций (более 10,0%) [10, 11, 17, 31].

Избыточный апоптоз иммунокомпетентных клеток был характерным явлением для СТ (табл. 2).

Уровень апоптоза иммунокомпетентных клеток регулируется CD95 (Fas/APO-1) – антигеном, а его избыточное количество, как это наблюдалось в наших исследованиях, способствует гибели лимфоцитов [3, 9, 16, 25].

Подтверждением полученных данных стал корреляционный анализ, установивший высокую степень зависимости между долей лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза и уровнем экспрессии CD95⁺(Fas, APO-1) ($r_{xy}=+0,88\pm 0,003; p<0,001$).

Заключение

Хотя молекулярно-биологические нарушения, выявленные у пострадавших, не являются характерными исключительно для развития иммунодефицита при СТ, получен ряд фактов, важных как с точки зрения понимания патогенеза развития травматической болезни, так и в отношении патогенетической терапии таких больных.

На основании наших исследований выяснилось, что состояние иммуногенеза при тяжести травмы 13,9±1,4 балла по ISS (средняя) можно характеризовать как стимулированное и напряженное (компенсированная форма вторичного иммунодефицита); при 25,9±1,5 балла (тяжелая) – как иммунную недостаточность (субкомпенсированная форма вторичного иммунодефицита) и при 36,1±2,8 (крайне тяжелая) – как иммунную депрессию (декомпенсированная форма вторичного иммунодефицита).

Литература

1. Абакумов М.М., Булава Г.В. Повреждения груди, живота и иммунная система. М.: Фирма СТРОМ, 2006.
2. Аббасов С.Г. Создание тест-системы для качественного определения растворимого Fas-антигена в сыворотке крови человека: Автотез. дис. ... канд. биол. наук. М., 1999.
3. Барышников АЮ, Шишкан Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002.
4. Гайдук С.В., Бояринцев В.В., Гаврилин С.В. и др. Ранняя диагностика синдрома полигранной дисфункции у пострадавших с политравмой. Политравма: диагностика, лечение и профилактика осложнений: Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Ленинск-Кузнецкий, 2007; с. 40–2.
5. Гончаров Л.В. Клинико-патогенетическая характеристика острого периода травматической болезни при тяжелых сочетанных травмах: Автотез. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
6. Гуманенко Е.К., Рожков А.С., Лебедев В.Ф. Травматическая болезнь: инфекционные осложнения (системный подход). Хирургия повреждений мирного и военного времени: Материалы симпозиума. М., 2001; с. 25–7.
7. Немченко Н.С., Гончаров А.В., Борисов М.Б. Метаболические основы патогенеза тяжелой сочетанной травмы. Вестн. хир. 2001; 160 (5): 114–9.
8. Пильгина Е.Г., Розинов В.М., Продеус А.П. и др. Иммунологические критерии прогнозирования развития гнойно-воспалительных осложнений у детей с множественными и сочетанными травмами опорно-двигательного аппарата. Вестн. травмат. и ортоп. 2000; 2: 49–54.
9. Райхлин Н.Г., Райхлин А.Н. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях. Вопросы онкологии. 2002; 48 (2): 159–71.
10. Розанов В.Е., Болотников А.И., Бондаренко А.В. Fas/CD95-опосредованный апоптоз иммунокомпетентных клеток и инфекционных осложнений тяжелой сочетанной травмы: Материалы VIII научно-практической конференции хирургов федерального медико-биологического агентства. Северск, 2006; с. 35–6.

11. Розанов В.Е., Болотников А.И., Бондаренко А.В., Розанова М.В. Роль апоптоза иммунокомpetентных клеток в развитии инфекционных осложнений тяжелой сочетанной травмы груди. Актуальные вопросы гнойно-септических заболеваний и осложнений в хирургии, травматологии и интенсивной терапии: VI Всероссийская научно-практическая конференция. М., 2007; 51–2.
12. Ягудина Л.А. Клинико-лабораторное обоснование целесообразности применения кисимедона у больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2005.
13. Altura B. Advances in Microcirculation of vascular Endothelium and Basement Membranes. Basel 2000; 9: 252–94.
14. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluation emergency care. J Trauma 1974; 14: 187–96.
15. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2000; 16 (2): 337–52.
16. Debatin KM. CD95, apoptosis pathways and cancer therapy. Eur J Cancer 1999; 35: 336.
17. Irie H, Koyama H, Kugo H et al. Herpes simplex virus hepatitis in macrophage-depleted mice- the role of massive, apoptotic cell death in pathogenesis. J General Virol 1998; 79: 1225–31.
18. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. Endocr Rev 2000; 21: 215–44.
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE-II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818.
20. Knaus WA, Douglas W, Draper E. Development of APACHE. Crit Care Med 1989; 17: 181–5.
21. Kruse JA, Thill-Babarozian MC, Carlson RW. Comparison of clinical assessment with APACHE II for predicting mortality risk in patients admitted to a medical intensive care unit. JAMA 1988; 260: 1739.
22. Majetschak M, Christensen B, Obertacke U et al. Sex differences in posttraumatic cytokine release of endotoxin-stimulated whole blood: to the development of severe sepsis. J Trauma 2000; 48 (5): 832–40.
23. Mancini G, Vaerman P, Carbonara A, Heremans I. Profiles of the Biological Fluids. Ed. HPeeters. Amsterdam, 1964; 570–3.
24. Mancini A, Carbonara AO, Heremans JP. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 1965; 2: 235–54.
25. Obno S, Tachibana M, Shibakita M et al. Prognostic significance of Fas and Fas ligand system-associated apoptosis in gastric cancer. Ann Surg Oncol 2000; 7: 750–7.
26. Ostankin AA, Leplina OYu, Shevela CY et al. The immunological markers of the major systemic inflammatory syndromes (SIRS, MARS, CARS) in patients with surgical infection. Russian J Immunology 2000; 5 (3): 289–301.
27. O'Sullivanabbain CB, Kim S, Rodrick MR et al. Injury induces alterations in T-cell activation. Shock 2001; 15 (6): 432–7.
28. Roge HN, Christou NV, Bittbenick O. Lymphocyte function in anergic patients. Clin Exp Immunol 2002; 47: 151–61.
29. Rouilles JM et al. The use of injury scoring in the evaluation of the Kegworth MI aircrash. J Trauma 1992; 32 (4): 441–7.
30. Vermesse G, Gamis D, Wattre P et al. Modifications immunitaires dans les suites d'opérations immédiates. Nouv Presse Med 1998; 7: 529–32.
31. Zheng J, Deng YP, Lin C et al. Arsenic trioxide induces apoptosis of HPV16 DNA-immortalized human cervical epithelial cells and selectively inhibits viral gene expression. Int J Cancer 1999; 82 (2): 286–92.

Диагностические и прогностические критерии комплексного лечения острого холецистита

В.А.Зурнаджянц, Э.А.Кчибеков

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Введение

Исходы лечения острого холецистита (ОХ) остаются неудовлетворительными до настоящего времени. Послеоперационная летальность при ОХ достигает 7–11%. Это обусловлено, главным образом, ошибками в диагностике, несвоевременной госпитализацией, неоправданно длительным консервативным лечением, поздними операциями, тактическими ошибками по ходу операции и в послеоперационном периоде [1–3]. При этом отсутствие надежных лабораторных методов ранней и своевременной дифференциальной диагностики и контроля лечения затрудняет выбор врачебной тактики [4, 5]. Поэтому нами изучена степень выраженности воспалительно-деструктивного процесса при ОХ на основании разработанной балльной оценки иммунохимических тестов на лактоферин (ЛФ) и С-реактивный белок (СРБ), позволяющей прово-

дить дифференциальную диагностику и прогностические критерии, влияющие на выбор тактики ведения больных с ОХ.

Материал и методы

Обследованы 205 больных в возрасте от 22 до 76 лет с ОХ, поступивших в хирургическое отделение Клинической больницы №2 ЮОМЦ г. Астрахани.

В сыворотке крови и слюне больных дважды – за сутки до оперативного лечения или непосредственно в день операции и повторно через 3–5 дней после оперативного вмешательства методом радиальной иммунодиффузии (мг/л) и иммуноферментного анализа (нг/мл) – исследовались концентрации СРБ и ЛФ.

Нами предложены прогностические критерии деструктивного холецистита с оценкой их в баллах (на иммунохимических методах диагностики).

Системные нарушения клинически делятся по степени тяжести следующим образом:

- легкая степень (10–13 баллов) – соответствует катаральному холециститу. Патологический процесс купируется после базисной инфузионной терапии в течение 6–12 ч;
- средняя степень (14–15 баллов) – соответствует флегмонозному холециститу;
- тяжелая степень (свыше 16 баллов) – соответствует гангренозному холециститу.

Результаты

У больных с ОХ концентрация СРБ, ЛФ в сыворотке крови выше, чем у больных с хроническим холециститом. Повышение концентрации этих белков в крови отражает наличие более тяжелых форм воспалительного процесса, в частности деструктивных форм ОХ. Результаты иммунохимического тестирования СРБ и ЛФ сопоставлены с дан-

Частота обнаружения и концентрации ($M \pm m$) СРБ и ЛФ в сыворотке крови больных с различными формами ОХ при поступлении и в день выписки

Белки острой фазы (БОФ)	ОХ					
	катаральный ОХ, n=85		флегмонозный ОХ, n=101		гангренозный ОХ, n=19	
	n=46 до	n=39 после	n=51 до	n=50 после	n=12 до	n=7 после
СРБ (ИДА), %	50	53,8	100	96	100	100
Сыворотка, мг/л	28,6±4,2	20,4±3,9	32,7±4,0*	21,6±5,9	35,8±9,9*	26,7±8,9
ЛФ (ИФА), %	58,7	41	94,1	58	91,7	42,9
Сыворотка, нг/мл	3600±942	1778±505	4540±1217	2550±961	4828±1459	2325±1453

Примечание. *Достоверность различий между значениями до и после лечения.

ными общеклинического обследования и представлены в таблице.

Так, при деструктивных формах ОХ концентрация СРБ повышается в 100% случаев до 35,8 мг/л (8 баллов), ЛФ – в 91% случаев до 4828 нг/мл (9 баллов), тогда как при катаральных формах частота выявления этих белков составляет: до 60% при уровне 28,6 мг/л (7 баллов) и 3600 нг/мл (6 баллов) соответственно. В процессе лечения (в том числе оперативного) регистрируется снижение уровня СРБ и ЛФ.

Обсуждение

Повышение концентрации СРБ и ЛФ в крови отражает наличие более тяжелых форм воспалительного процесса, в частности деструктивных форм ОХ, что дает возможность применять разработанную балльную систему в оценке степени деструкции ткани желчного пузыря, выборе тактики лечения и прогнозировании осложнений.

Клинический случай

Больная М., 55 лет, поступила в хирургическое отделение с жалобами на боли в правом подреберье, сухость во рту, рвоту желчью через 5 дней от момента заболевания. Боли появились после погрешности в диете.

Проведено исследование: диастаза мочи – 58 ЕД, электрокардиограмма – без особенностей, лейкоцитоз – 11,2×10⁹, АЛТ, АСТ – в пределах нормы, СОЭ – 20 мм/ч, анализ мочи без особенностей, при ультразвуковом исследовании – в желчном пузыре конкременты до 1,9 мм. После осмотра и обследования был выставлен диагноз: ОХ.

Исследование острофазовых белков: ЛФ в сыворотке крови – 4200

нг/мл (7 баллов), СРБ в сыворотке крови – 38,3 мг/л (9 баллов), что в сумме составляет 16 баллов.

После проведенного консервативного лечения состояние больной улучшилось, боли прошли. Однако через 5 дней у больной вновь появились боли, температура поднялась до 37°C, в правом подреберье стал пальпироваться болезненный инфильтрат. Больной предложена операция.

Доступ в правом подреберье разрезом Федорова. В подпеченочном пространстве определяется рыхлый инфильтрат. Тупым путем из инфильтрата выделен желчный пузырь, произведена холецистэктомия от шейки.

Макропрепарат: желчный пузырь темно-багрового цвета, с наложением фибрин, стенки резко утолщены, в просвете его 4 конкремента диаметром до 1,9 мм. Послеоперационный диагноз: желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Острый калькулезный гангренозный холецистит. Правезикальный инфильтрат.

Данный пример наглядно показывает, что больную необходимо было оперировать в первые 6–12 ч с момента поступления в клинику, основываясь на данных иммунохимических исследований БОФ, несмотря на мнимое улучшение состояния больной.

Больной А., 50 лет, поступил в хирургическое отделение через 7 дней с момента заболевания с клиникой ОХ.

При исследовании острофазовых белков выявлено повышение уровня ЛФ в сыворотке крови (4750 нг/мл – 8 баллов) и уровня СРБ до 32,2 мг/л (8 баллов), что составило в сумме 16 баллов. После проведенной предоперационной подготовки

ки через 12 ч с момента поступления больному проведена операция холецистэктомия, дренирование брюшной полости.

Макропрепарат: желчный пузырь отечен, размером 9,0×4,0 см, стенки резко утолщены, местами наложение фибрин, в полости множество конкрементов до 0,6–0,8 мм в диаметре.

Послеоперационный диагноз: ЖКБ. Острый калькулезный флегмонозный холецистит.

В послеоперационном периоде в процессе лечения отмечено снижение уровня ЛФ до 675 нг/мл и уровня СРБ до 10 мг/л. Данный пример подтверждает целесообразность раннего оперативного вмешательства при ОХ.

Литература

- Гербов В.В. Возможности эндохирургического лечения распространенного пе-ритонита. Под ред. В.В.Гербова, В.А.Кулиша, М.Б.Редае. В сб.: Миниинвазивные технологии в неотложной хирургии. Краснодар, 2002; с. 30–1.
- Коровин А.Я. Ультразвуковая диагностика и диапевтика острого холецистита у «проблемных» больных в клинике экстренной хирургии. Под ред. А.Я.Коровина, А.В.Андреева, М.Б.Редае. Эхография. 2003; 4 (2): 192.
- Кулиш В.А. Эндоскопическое лечение деструктивного холецистита и его осложнений. Под ред. В.А.Кулиша, А.Я.Коровина, А.Н.Манжос. В сб.: Миниинвазивные технологии в неотложной хирургии. Краснодар, 2002; 55–6.
- Лищенко А.Н. Диагностическая и лечебная тактика при осложненном осте-ром холецистите и холецистопанкреатите. Под ред. А.Н.Лищенко, Е.А.Ермакова, М.М.Дегтярева, З.Ф.Талалай. Вопросы оказания экстренной и неотложной помощи: Материалы юбил. конф., посвящен-ной 35-летию Краснодарского городско-го центра скорой медицинской помощи. Краснодар, 1999; 1: 39–44.
- Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. Под ред. П.Г.Назарова. СПб.: Наука, 2001; с. 401–3.

————— *

Программируемые релапаротомии в лечении распространенного перитонита

варианты тактических решений

В.С.Савельев, М.И.Филимонов, Б.Р.Гельфанд, П.В.Подачин, С.В.Чубченко
 Кафедра факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого РГМУ;
 Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ, Москва

Введение

Уже более века в лечении распространенного перитонита существуют методы этапных или программируемых вмешательств. И сегодня, во многом благодаря постоянному совершенствованию средств анестезиологии и интенсивной терапии, этапные реоперации являются наиболее мощным, но обьюдоострым инструментом современной хирургии перитонита, который должен использоваться только в строгом соответствии с ожидаемой пользой и тяжестью травмы, ценой которой будет достигнут позитивный результат [1, 2, 10, 12]. Однако до настоящего времени литературные оценки показаний к выбору тактики лечения перитонита в режиме «по требованию» или «по программе» неоднозначны [6–9].

Определение «Режим этапного хирургического лечения» включает две главные позиции: «когда и сколько», а именно – в какие сроки, сколько реопераций и когда остановиться. При этом следует помнить, что главный смысл метода заключается в строго дозированном, своевременном и адекватном чередовании интенсивной многокомпонентной терапии и хирургии перитонита. Это определяет важность и необходимость детального совершенствования режима и технологий выполнения программируемых реопераций.

В настоящее время разработано большое количество различных систем оценки тяжести состояния больных перитонитом. В основу любой системы оценки положен комплекс практически значимых признаков, определяющих факторы риска и прогноз течения заболевания.

Большой практический интерес представляет прогностический индекс релапаротомии (ПИР), предложенный в 1993 г. группой аргентинских хирургов под руководством доктора Pusajo. На основании этого индекса авторы предлагают алгоритм определения показаний к релапаротомии после плановых или экстренных вмешательств на органах брюшной полости [16].

В целях совершенствования и формализации показаний к использованию этапных хирургических технологий широко применяются различные системы и алгоритмы интегральной оценки характера и объема поражения органов брюшной полости. Такие как Мангеймский перитонеальный индекс (MPI), разработанный Linder и Wacha, перитонеальный индекс Altona (PIA), а также его усовершенствованный вариант – PIA II.

Аналогичные системы, позволяющие оптимизировать выбор лечебной тактики при распространенном перитоните, разработаны на кафедре факультетской хирургии

им. С.И.Спасокукоцкого РГМУ в 1998 г. совместно с академиком РАН и РАМН В.С.Савельевым [2, 3]. Основу интегральной оценки степени и характера поражения органов брюшной полости – индекса брюшной полости (ИБП) – составили 5 групп факторов: распространенность перитонита, характер экссудата, наложения фибринна, состояние кишечника, состояние лапаротомной раны. Особое внимание следует уделить 3-й группе факторов, характеризующихся формированием адгезивного процесса в брюшной полости за счет наложений и организации пленок фибринна на петлях тонкой кишки, что, по нашим наблюдениям, является важным механизмом регресса и отграничения явлений перитонита.

Материалы и методы

В данной работе нами представлены результаты применения различных режимов этапных реопераций у 101 больного распространенным перитонитом, оперированных в клинике факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого РГМУ за последние 20 лет (табл. 1).

Необходимость применения этапного метода лечения возникала в тех случаях разлитого перитонита, когда он носил фибринозно-гнойный или каловый характер, а также в случаях невозможности одновременно ликвидировать или надежно локализовать источник перитонита. Кроме того, показаниями к выбору этого метода лечения перитонита в наших наблюдениях служили: состояние лапаротомной раны, не позволяющее закрыть дефект передней брюшной стенки; интраабдоминальная гипертензия выше 12 мм рт. ст.; стадия перитонита, соответствующая тяжелому сепсису или септическому шоку, когда показатели тяжести физического состояния больного были выше 16 баллов по шкале APACHE II.

Таблица 1. Характеристика перитонита по локализации источника

Локализация источника перитонита	Количество больных
Желудок и двенадцатиперстная кишка	7
Тонкая кишка	26
Червеобразный отросток	9
Толстая кишка	28
Поджелудочная железа	12
Гинекологические заболевания	13
Деструктивный холецистит	3
Перфорация/разрыв мочевого пузыря	2
Перфорация абсцесса селезенки	1
Всего	101
Умерли	28 (27,7%)

Для оптимизации технологии этапного хирургического лечения перитонита и оценки ее эффективности мы использовали два главных критерия: тяжесть перитонита, определяемая в баллах по ИБП [2, 3], и тяжесть физического состояния больного, оцениваемая по шкале APACHE II (табл. 2).

Объем первичного хирургического вмешательства у больных перитонитом включал следующие этапы: ликвидацию или локализацию источника перитонита, санацию брюшной полости, назоинтестинальную интубацию и дренирование брюшной полости. По завершении этих этапов производили формирование лапаростомы и устанавливали режим последующих реопераций.

Результаты и обсуждение

Выбор оптимального интервала программированных реопераций, особенно между первичным оперативным вмешательством и 1-й этапной санацией, имеет важное значение для исхода всего лечения в целом. Согласно данным литературы, преобладает тенденция проводить этапные санации с интервалом 12–24–48 ч. Увеличение времени между этапными вмешательствами часто ассоциируется с увеличением показателей летальности [13].

1. Эффективность лечения тяжелых форм распространенного перитонита в зависимости от длительности интервала между 1 и 2-й операцией. Этот анализ был про-

веден у 73 пациентов. На 1-й операции степень поражения органов брюшной полости у всех 73 больных превышала 16 баллов по шкале ИБП (среднее – $17,7 \pm 1,5$), а тяжесть физического состояния – 15 баллов по шкале APACHE II (среднее – $17,3 \pm 2,2$). Результаты этого анализа представлены в табл. 3. Выполнение повторного оперативного вмешательства ранее 24 ч было обусловлено тяжестью перитонита либо развитием ранних послеоперационных осложнений (кровотечение, эвентрация). Выбор длительного интервала для повторной операции, более 48 ч, был вызван крайней тяжестью состояния больного и необходимостью проведения комплексной интенсивной терапии с целью снижения операционно-анестезиологического риска. При выборе раннего срока реоперации, менее 24 ч, состояние брюшной полости улучшалось за счет уменьшения количества экссудата и изменения его качества. Состояние кишечника оценивалось прежним или несколько хуже вследствие прогрессирующего пареза и отека стенки кишки – как результат операционной травмы, признаков адгезии и увеличения фибринозных наложений не отмечалось. Оценка выявленных изменений в брюшной полости свидетельствовала о сомнительном положительном эффекте раннего оперативного вмешательства.

Выбор короткого интервала у большинства больных этой группы был обусловлен выраженностю

перитонита: у 10 больных – каловый; у 2 – с признаками анаэробного инфицирования, у 1 – с внутрибрюшным кровотечением и у 1 – с полной эвентрацией, возникшей вследствие отрыва сближающихся устройств – вентрофил, что произошло при экстубации больного.

Установление стандартного интервала – 24–48 ч часто ассоциировалось с благоприятными изменениями функции и «вида» кишечника, у некоторых больных констатировали признаки отграничения распространенного воспаления брюшины – формирование конгломерата большого сальника и тонкой кишки, а также позитивные изменения количества и качества фибринозных наложений. Эксудат брюшной полости носил серозный или серозно-геморрагический характер, а объем его не превышал 150–200 мл. Положительные изменения состояния брюшной полости, как правило, сопровождались заметным улучшением состояния больного. Это позволило у 9 пациентов выполнить реконструкцию кишечника после обструктивной резекции, у 2 больных – радикально устранить ранее локализованный источник перитонита.

Выбор максимального интервала между 1 и 2-й операцией – более 48 ч, всегда был обусловлен крайней тяжестью состояния больного и высоким операционно-анестезиологическим риском.

Таблица 2. Распределение больных по тяжести физического состояния, степени поражения органов брюшной полости и брюшины, а также количества реопераций

ИБП	Мужчины	Женщины	Всего	APACHE II (M±m)	Количество реопераций
Менее 13	2	2	4	$16,8 \pm 1,8$	$2,0 \pm 1,0$
13–15	13	14	27	$14,7 \pm 1,9$	$5,3 \pm 1,5$
16–18	13	16	29	$16,2 \pm 0,7$	$5,9 \pm 1,9$
19–21	9	12	21	$17,9 \pm 1,7$	$7,3 \pm 2,7$
22–24	9	6	15	$18,5 \pm 2,5$	$6,5 \pm 2,5$
Более 25	3	2	5	$19,5 \pm 3,5$	$5,0 \pm 2,5$
Всего/среднее	49	52	101	$17,3 \pm 2,2^*$	$5,3 \pm 2,0$

*На момент первичной операции.

Таблица 3. Динамика состояния органов брюшной полости и тяжести состояния больного в зависимости от длительности интервала между 1 и 2-й операцией

Интервал, ч	Менее 24	24–48	Свыше 48
Число больных	17	35	21
ИБП	$16,5 \pm 1,9$	$14,2 \pm 0,7$	$15,9 \pm 2,1$
1-я реоперация	$-2,5 \pm 0,5^* \downarrow$	$-4,3 \pm 0,9^* \downarrow \downarrow$	$-1,9 \pm 1,5^* \uparrow$
APACHE II	$14,9 \pm 1,9$	$15 \pm 1,5$	$16,7 \pm 2,8$
1-я реоперация	$-1,3 \pm 0,7^* \uparrow$	$-3,5 \pm 0,7^* \downarrow$	$-3,7 \pm 1,5^* \downarrow$
Среднее число последующих реопераций	$3,3 \pm 1,0$	$2,7 \pm 1,5$	$5,3 \pm 3,1$
Летальность	6 (35,2%)	8 (22,8%)	10 (47,6%)

*Разница средних значений первичной операции и 1-й реоперации.

Состояние пациента на момент 1-й реоперации расценивалось как тяжелое, но заметно улучшалось в сравнении с исходными значениями.

В брюшной полости изменения характеризовались формированием конгломерата большого сальника и тонкой кишки, увеличением количества фибринозных пленок. Однако экссудат брюшной полости часто носил фибринозно-гнойный характер с ихорозным запахом, возможно, как следствие длительно «открытого» живота и реакции на инородные материалы. Состояние операционной раны ухудшалось в группе больных с первичной операцией и улучшалось или было прежним у больных с послеоперационным перитонитом и нагноением операционной раны.

Наиболее полярными были изменения тонкого кишечника: от заметно позитивных у 8 больных до негативных в сравнении с 1-й операцией, у 10 – наблюдалось увеличение эктазии и отека стенки кишки, отсутствие спонтанной и стимулированной перистальтики.

У 3 больных отмечено появление нового источника перитонита: несостоительность швов культи влагалища, прогрессирующий некроз забрюшинной клетчатки и перфорация язвы тощей кишки. Создавалось впечатление, что у некоторых больных реоперация «опаздывала» либо в лечении прогрессирующего воспаления брюшины, либо в диагностике и устраниении вторичных источников перитонита.

Таким образом, попытка отдалить повторную операционную травму при тяжелом перитоните у больных, находящихся в стадии, соответствующей тяжелому сепсису или септическому шоку, в целях стабилизации их состояния не решала всех проблем и часто ассоциировалась с негативными изменениями ИБП, а в итоге – с более высокими показателями летальности. Среднее число последующих реопераций в этой группе было наиболее вариабельным – от 0

до 9 (среднее 5 ± 3). Больные либо умирали в 1-е сутки после реоперации, либо сроки их выздоровления крайне затягивались.

Однако при невысоких значениях ИБП (12–14 баллов) и преимущественной необходимости контроля надежности ликвидации или локализации источника перитонита увеличение интервала между первыми двумя операциями не сопровождалось усугублением воспалительных изменений в брюшной полости. Так, у 9 больных, перенесших обструктивную резекцию или ушивание травматических разрывов и ран тонкой кишки, 1-я этапная реоперация была выполнена более чем через 48 ч, при этом интегральный показатель тяжести перитонита ИБП снижался до $11,5 \pm 0,7$ балла по отношению к исходному значению, равному $13,5 \pm 1,5$ балла. Увеличение интервала между двумя операциями также способствовало заметному улучшению состояния больных.

Увеличение интервала более 48 ч при последующих реоперациях не способствовало повышению эффективности метода (табл. 4) и более того – в нескольких случаях вело к техническим трудностям ревизии и санации брюшной полости из-за плотных сращений между париетальной и висцеральной брюшиной.

Короткий интервал, менее 24 ч, также часто был обусловлен развитием непрогнозируемых ранних осложнений (у 6 из 11 больных) – кровотечения (1), перфорация или несостоительность швов полых органов (2), эвентрация при несостоительности сближающихся устройств – отрыв вентрофил (1) или несостоительность швов брюшной стенки (1), делокализация кишечных свищ (1). У 5 пациентов выбор короткого интервала был определен тяжестью перитонита (калового и анаэробного) и неуверенностью в эффективности предыдущих санаций.

У больных этой группы состояние брюшной полости, по оценке ИБП, либо незначительно улучшалось

как следствие предыдущей санации, либо усугублялось появлением новых источников перитонита. Также практически не изменялось и состояние больных.

Средний интервал – 24–48 ч, в целом обеспечивал значимые позитивные изменения показателей ИБП и АПАСНЕ II, поскольку использовался в штатных ситуациях.

С увеличением числа этапных реопераций, больше 4–5, что имело место в нестандартных и сложных клинических ситуациях, вопрос о выборе интервала между вмешательствами решали строго индивидуально, и эти ситуации не подлежали статистически значимой оценке из-за большого разнообразия клинических вариантов, уменьшающих массив обрабатываемого материала в каждой подгруппе.

Опыт показывает, что интервал 24–48 ч позволяет оптимально сочетать пользу этапных хирургических интервенций с объемом травмы. Во-первых, этот срок достаточен для стабилизации состояния больного. Во-вторых, оптимален с точки зрения санации брюшной полости и своевременной диагностики возможных интраабдоминальных осложнений или вторичных источников перитонита. В-третьих, эти временные рамки обеспечивают равновесие между эффектом этапной санации брюшной полости и последствиями пребывания ее в противоестественном «открытом» и длительно «не мытом» состоянии (вторичное инфицирование, спайки, реакция на инородные материалы).

В хирургии распространенного перитонита можно выделить три варианта интервалов, используемых для выполнения реоперации, – короткий, средний и максимальный.

Короткий интервал (до суток) между первыми двумя операциями используется при необходимости проведения ранней повторной ревизии и санации брюшной полости. Показания к ранней реоперации:

Таблица 4. Динамика состояния органов брюшной полости и тяжести состояния больного в зависимости от длительности интервала между 2 и 3-й реоперацией

Интервал, ч	Менее 24	24–48	Более 48
Число больных	11	29	14
ИБП	$15,5 \pm 1,9$	$14,2 \pm 0,7$	$16,2 \pm 2,1$
3-я реоперация	$-2,1 \pm 1,7^* \uparrow$	$-4,3 \pm 0,9^* \downarrow$	$-3,2 \pm 2,8^* \uparrow$
АПАСНЕ II	$15,3 \pm 1,7$	$15,2 \pm 1,3$	$17,1 \pm 1,8$
3-я реоперация	$-1,3 \pm 0,7^* \uparrow$	$-3,0 \pm 0,5^* \downarrow$	$-3,0 \pm 1,8^* \uparrow$
Среднее число последующих реопераций	$3,9 \pm 1,6$	$2,9 \pm 1,9$	$4,8 \pm 3,2$
Летальность	6 (31,6%)	8 (25,8%)	11 (52,3%)

*Разница средних значений 2 и 3-й реоперации.

1) крайне тяжелый перитонит, свидетельством которого является показатель ИБП выше 19 баллов при относительно стабильном состоянии больного и показатели APACHE II менее 18 баллов; 2) вынужденная реоперация, производимая при развитии непрогнозируемых осложнений (кровотечения, эвентрация, несостоятельность швов полых органов, синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ).

Средний интервал – 24–48 ч между реоперациями, по нашему мнению, является оптимальным. Этого времени достаточно для того, чтобы защитные механизмы брюшины, такие как резорбтивная, экссудативная и барьерная, достигли своего максимума. К тому же за 2 сут удается купировать развивающиеся после полостного вмешательства коагулопатию, гипотермию, а также метаболический ацидоз посредством интенсивной терапии в условиях ОРИТ.

Максимальный интервал (более 2 сут) между оперативными вмешательствами негативно отражается на течении перитонита, часто сопровождается ухудшением состояния органов брюшной полости и отсутствием положительной динамики в состоянии больного.

Однако в ряде случаев удлинение интервала между реоперациями необходимо и возможно, в частности тогда, когда состояние брюшной полости позволяет завершить режим этапного хирургического лечения, а тяжесть состояния больного и состояние операционной раны исключают эту возможность в связи с большим риском тяжелых последствий. Показаниями к удлинению сроков между реоперациями мы считаем: 1) крайнюю тяжесть общего состояния больного – значение APACHE II более 20 баллов; 2) тяжелые раневые осложнения при относительно удовлетворительном состоянии брюшной полости; 3) необходимость контроля эффективности ликвидации источника перитонита при значении ИБП менее 12 баллов.

3. Установление оптимального количества этапных вмешательств. Как правило, число необходимых реопераций определено соотношением следующих ведущих факторов: 1) состояние зоны источника перитонита, а именно – надежность ликвидации первичного источника перитонита или появление новых источников; 2) регрессия или прогрессия распространенного воспаления брюшины, объективная оценка этого процесса базируется на характере экссудата, состоянии брюшины, выраженности адгезивного процесса – тенденция к локализации или делокализации распространенного воспаления, выраженности пареза кишечника; 3) тяжесть физического состояния больного, которая определена тяжестью перитонита, характером возникших экстраабдоминальных осложнений и сопутствующими заболеваниями.

Динамика состояния органов брюшной полости и брюшины при этапном лечении распространенного перитонита в зависимости от числа операций представлена в табл. 5.

В группе больных, перенесших лишь первичную операцию, выбор тактики этапного лечения перитонита обусловливался крайней тяжестью их состояния. Выбранный метод использовали для минимизации хирургической интервенции – чтобы «снять со стола». Все больные этой группы умерли в ближайшие часы после операции.

Завершение режима этапного лечения на 2-й санационной операции у 2 пациентов было возможным при явных клинических и морфологических признаках купирования воспалительного процесса в брюшной полости. Столь благоприятное течение основного заболевания с небольшим числом санационных реопераций было связано отчасти с превышением показаний к использованию программированного метода лечения перитонита. Возможно, этим фактом объясняется низкая летальность в данной группе больных.

Максимальная эффективность программированного метода лечения перитонита при «штатном» и прогнозируемом течении заболевания отмечена при выполнении 3–4 реопераций. Выполнение большего числа операций всегда было продиктовано выраженнойностью перитонита, часто резистентного к хирургическому лечению. Причины этого были обусловлены следующими факторами: неустранимый или плохо локализованный первичный источник перитонита (3 больных – 9%); появление вторичных источников (11 больных – 33%); раневые осложнения и флегмона брюшной стенки (6 больных – 18%); третичный перитонит, протекающий без тенденции к ограничению и регрессии воспаления брюшины при адекватно устранимом источнике (5 больных – 15%); отсутствие возможности закрыть лапаростому из-за тяжести состояния больного или СИАГ (9 больных – 27%).

У выживших больных наибольший эффект лечения перитонита – с минимальной погрешностью средних значений ИБП, отмечен к 3–4-й операции, в последующем наблюдалась стабилизацию или дальнейшее снижение ИБП вместе с симметричным снижением значений APACHE II. При этом показатели ИБП и APACHE II связаны с количеством операций прямо пропорциональной зависимостью ($r=+0,5$), т.е. своевременная и адекватная коррекция состояния органов брюшной полости предупреждала ухудшение состояния больного.

Интересно, что при неэффективности предпринятого лечения и фатальном исходе заболевания не установлено значимой взаимосвязи параметров ИБП и APACHE-II. Уровень этих показателей не снижался менее 14 баллов даже к 3-й реоперации. В последующем отмечали повышение или относительную стабилизацию показателей ИБП на высоких значениях: прогрессирующий перитонит с опережающим ростом показателей тяжести физического состояния больного. В этих

Таблица 5. Динамика состояния органов брюшной полости, тяжесть состояния больного и летальность в зависимости от количества выполненных операций

Тяжесть состояния	Количество операций, выполненных у 1 больного						
	1	2	3	4	5–6	7–9	Более 9
ИБП*	19±1,8	13,6±1,8	13±0,7	13,1±1,1	14,3±2,2	15,1±0,9	16±1,7
APACHE II*	20±1,5	15,2±1,6	14,3±2,1	14,9±2,1	15,2±2,2	16±1,3	17,3±1,9
Число больных (умерших)	4 (4)	12 (1)	31 (5)	21 (4)	17 (5)	9 (4)	7 (5)
Летальность, %	100	8,3	16,1	18,2	31,3	44,4	71,4

*Значения на момент заключительной операции или среднее значение операций в указанном интервале.

случаях вынужденное увеличение числа операций также влияло на состояние больного, но скорее негативно. Таким образом, метод этапного лечения перитонита не позволяет сколько-нибудь значимо купировать уже развивающуюся полиорганическую недостаточность, хотя и имеет большой потенциал эффективности в ее предупреждении.

В связи с этим нам представляется, что в ранние сроки этапного лечения отсутствие корреляции степени поражения брюшной полости и тяжести состояния больного можно объяснить различными fazами течения септического шока и полиорганных нарушений. В эти сроки выбор режима оперативного пособия должен основываться в первую очередь на интраоперационных данных и во вторую – на основании значений APACHE II. При перитоните в стадии тяжелого сепсиса значимость этих критерии в выборе хирургической тактики либо уравнивается, либо диаметрально изменяется, с преобладанием значимости тяжести состояния больного.

При необходимости продолжения этапного лечения после 4–5-й операции ИБП возрастал у всех больных. Во-первых, это было связано с изначальной высокой тяжестью перитонита или появлением новых его источников. Во-вторых, с проявлением негативных последствий множества реопераций и длительно «открытого» живота (раневые осложнения, пролежни от дренажей и зондов, стресс-повреждения желудочно-кишечного тракта, кровотечения, кишечные свищи). Это усугубляло тяжесть состояния больных, переводя болезнь в стадию тяжелого сепсиса или септического шока, вынуждая удлинять интервал между реоперациями.

Таким образом, в некоторых случаях формировался «порочный круг»: характер основного заболевания или его осложнений требовал продолжения этапных вмешательств, а увеличение числа операций, особенно при удлинении интервала между ними более 48 ч, вело к нарастанию процесса воспаления и невозможности завершения режима этапного хирургического лечения. Прервать этот цикл возможно только скрупулезным соблюдением баланса интенсивной терапии и хирургии перитонита, когда каждая реоперация должна быть строго обоснована и адекватна состоянию сил больного ее перенести.

3. Определение показаний к завершению режима этапных вмешательств и ликвидации лапаростомы. Этот вопрос, особенно учитывая необходимость полной реконструкции брюшной стенки, весьма сложен, его решение должно базироваться на результатах многофакторной оценки тяжести состояния больного.

Главным ориентиром возможности завершения активных методов хирургического лечения служит купирование гнойно-воспалительного процесса. Это положение должно быть обосновано результатами интраоперационной оценки состояния органов брюшной полости, включая данные интраоперационного ультразвукового сканирования, тяжести физического состояния больного и результаты интраабдоминальной тонометрии.

Наиболее достоверными признаками регрессии перитонита служат признаки восстановления функции кишечника, а также признаки отграничения и регрессии распространенного воспаления брюшины. Последнее следует оценивать как важнейший фактор избавления от болезни. Поскольку даже при худшем прогнозе формирование абсцесса брюшной полости, пожалуй, следует рассматривать не как осложнение перитонита, а скорее как благоприятный исход распространенного неограниченного поражения брюшины, который при современном уровне диагностики и возможностях маловазивных технологий лечения сопровождается не слишком высокими показателями летальности.

Возможность завершения режима программируемых реопераций определена сочетанием следующих факторов:

- гарантированная ликвидация или локализация источника перитонита;
- отсутствие неудалимых очагов непрекращающегося или отсутствие множественных ограниченных гнойных очагов;
- отграничение петель тонкой кишки от свободной брюшной полости наложениями фибрлина и большим сальником в виде панциря;
- наличие стимулированной или спонтанной перистальтики тонкой кишки;
- отсутствие распространенного гнойно-некротического поражения операционной раны или передней брюшной стенки, исключающее возможность одновременной хирургической коррекции.

Заключение

Решение о возможности завершения этапных санаций должно базироваться на результатах интегральной оценки тяжести состояния больного. По нашим данным, принятие такого решения возможно при степени поражения органов брюшной полости по ИБП не более 13 баллов и тяжести состояния больного по шкале APACHE II 14 баллов.

Однако следует подчеркнуть, что завершение режима этапного хирургического лечения перитонита отнюдь не всегда означает необходимость ликвидации лапаростомы и полной реконструкции брюшной стенки. Возможно либо дальнейшее открытое ведение лапаротомной раны, либо только дермальное закрытие дефекта брюшной стенки. Так, при сохраняющейся интраабдоминальной гипертензии, превышающей 12 мм рт. ст. при сведении краев раны, целесообразно отложить закрытие брюшной полости до стабилизации внутрибрюшного давления [4, 13, 14]. В нашей работе мы вынуждены были использовать такую тактику у 15 больных.

В заключение стоит отметить, что установление жестких временных рамок выполнения повторных вмешательств, даже в так называемой плановой или программируемой хирургии перитонита, является сложной и, пожалуй, невыполнимой задачей. Поскольку даже в условиях, казалось бы, полного контроля, своевременной и даже опережающей коррекции состояния органов брюшной полости возможны внеплановые ситуации, вынуждающие резко менять тактику ведения больного. Поэтому любое ухудшение состояния, которое не находит своего веского обоснования экстравабдоминальными причинами, всегда должно служить показанием к выполнению внеплановой экстренной реоперации.

Оптимальное равновесие между положительными и негативными последствиями этапного хирургического лечения распространенного перитонита может быть отмечено при выполнении 3–4 реопераций с интервалом 24–48 ч. Завершение режима этапного лечения оптимально при сочетании следующих показателей:

- ИБП ниже 13 баллов.
- APACHE II ниже 14 баллов.
- Внутрибрюшное давление ниже 12 мм рт. ст. при сведении краев лапаротомной раны.

Эти критерии позволяют закончить режим программируемых рео-

пераций с минимальным риском для жизни больного. Однако следует отметить, что принятие решения о возможности ликвидации лапаростомы должно быть крайне взвешенным и обоснованным, оператор и интенсивист должны быть готовы к вероятным негативным последствиям восстановления брюшной стенки и нормального объема брюшной полости. Поэтому состояние больного должно быть как минимум таковым, чтобы было «куда отступать» при неблагоприятном развитии событий.

Литература

1. Савельев В.С., Филимонов МИ, Подачин П.В. и др. Выбор лечебной тактики при распространенном перитоните. Атталь хирургии. 1998; 6.
4. Гельфанд БР, Проценко ДН, Подачин П.В. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии. Методические рекомендации. Под ред. В.С.Савельева. Новосибирск: Сибирский успех; 2008.
5. Kirschner M. The treatment of the acute supportive peritonitis [in German]. Langenbecks Arch Chir 1926; 142: 253–67.
6. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C et al. Factors affecting mortality in generalized post-operative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. World J Surg 2003; 27: 379–84.
7. Berger D, Buttenschoen K. Management of abdominal sepsis. Langenbecks Arch Surg 1998; 383: 35–43.
8. Ching SS, Muralikrishnan VP, Whiteley GS. Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. Int J Clin Pract May 2003; 57 (4): 333–7.
9. Van Goor H. Interventional management of abdominal sepsis: when and how. Springer-Verlag GmbH 2002; 387 (5–6): 191–200.
10. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intra-abdominal infection. World J Surg 2000; 24 (1): 32–7.
11. Mladen Rakic, Drago Popovic, Mislaw Rakic et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy for treatment of severe intra-abdominal infections. Croat Med J 2005; 46 (6): 957–96.
12. Mosbe Schein. Surgical management of intra-abdominal infection: is there any evidence? Langenbeck's Arch Surg 2002; 387: 1–7.
13. Koperna T. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. World J Surg 2000; 24 (1): 32–7.
14. Cheatbam ML, Ivatury RR, Malbrain ML, Sugrue M. Options and challenges for the future. In: Ivatury R, Cheatbam M, Malbrain M, Sugrue M (eds) Abdominal Compartment Syndrome. Landes Bioscience, Georgetown 2006; p. 295–300.
15. Malbrain ML, Cheatbam ML, Kirkpatrick A et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. Intensive Care Med 2006; 32: 1722–32.
16. Pusajo JF et al. Postoperative intraabdominal sepsis requiring reoperation. Arch Surg 1993; 128 (2): 218–28.

Иммуномодулирующая терапия сепсиса: неожиданные эффекты макролидов

E.J.Giamarellos-Bourboulis
Греция

Резюме

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

Иммуномодулирующий эффект макролидов был продемонстрирован у больных хроническими легочными заболеваниями – диффузным панбронхиолитом и муковисцидозом. Благоприятные клинические исходы внебольничной пневмонии при лечении β -лактамными антибиотиками в комбинации с макролидами также объясняются иммуномодулирующим действием последних. Эффективность макролидов в отношении грамотрицательных микробов в экспериментальных моделях сепсиса послужила основанием для инициации клинического исследования иммуномодулирующего действия кларитромицина у 200 больных вентиляторассоциированной пневмонией (ВАП) и сепсисом.

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

частности избыточного иммунного ответа, которые приводят к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) с неблагоприятным исходом для больного. Поэтому одним из ключевых направлений в лечении сепсиса является воздействие на иммунный ответ.

Индукторами септической реакции считаются определенные компоненты/метаболиты микробной клетки – эндотоксины (липополисахарид – ЛПС), липотеихосовая ки-

лота, зимозан и бактериальная ДНК, которые активируют макрофаги, прикрепляясь к толл-рецепторам клеточной стенки, и таким образом стимулируют внутриклеточные сигнальные пути. Это приводит к активации ядерного фактора NF- κ B, генной экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, среди которых наиболее изученными являются ФНО- α и интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. Гиперпродукция этих цитокинов

может привести к развитию ПОН, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания и гипергликемии.

Можно предположить, что подавление некоторых компонентов этого воспалительного каскада позволит улучшить клинический исход. Были предприняты попытки подавления: 1) ЛПС – антиэндотоксиновыми антителами; 2) ФНО- α – антителами и растворимыми рецепторами; 3) гиперкоагуляции – дротрекогином- α (Зигрис); 4) гипергликемии – интенсивной инсулинотерапией; 5) надпочечниковой недостаточности – введением малых доз гидрокортизона. Проведено 11 рандомизированных исследований эффективности антиэндотоксиновых и анти-ФНО- α антител и растворимых рецепторов (этанерцепт, ленерцепт) с участием 3000 пациентов, но с однотипным заключением об отсутствии у этих препаратов каких-либо преимуществ перед плацебо в улучшении показателя 28-дневной выживаемости.

Интерес к теме возобновился после публикации результатов исследования PROWESS с участием 1690 пациентов с симптомами недостаточности одного и более органов, в котором 4-дневная инфузия дротрекогина- α (человеческого рекомбинантного активированного С-протеина) улучшила показатели 28-дневной выживаемости по сравнению с плацебо, особенно в группе с исходным значением APACHE II >25. Впрочем, этот результат не удалось воспроизвести у больных тяжелым сепсисом (APACHE II <25) в последовавшем за ним исследовании ADDRESS ввиду исходно повышенного риска кровотечения у больных с недостаточностью 2 и более органов, что ограничивало назначение дротрекогина- α . Изучение эффективности интенсивной инсулинотерапии в многоцентровом исследовании (537 больных тяжелым сепсисом) было прервано ввиду развития жизнеугрожающей гипогликемии у пациентов. Использование глюкокортикоидов (исследование с участием 499 пациентов) показало снижение риска смерти от септического шока и более раннее разрешение сепсиса.

Учитывая гетерогенность септических больных по инфекционному возбудителю и отсутствие четких данных об эффективности ан-

тибактериальной терапии в проведенных исследованиях, было решено обратиться к антибактериальным препаратам с иммуномодулирующим эффектом. Макролиды были выбраны в силу демонстрируемой ими в течение 20 лет эффективности при воспалительных заболеваниях легких, в частности, макролиды значительно увеличивают продолжительность жизни у больных диффузным панбронхиолитом¹. В 4 исследованиях показана эффективность азитромицина у больных муковисцидозом, в том числе за счет снижения продукции слизи респираторным эпителием, подавления *quorum sensing P. aeruginosa*, стимуляции фагоцитоза альвеолярными макрофагами и снижения воспаления за счет подавления продукции провоспалительных цитокинов клетками респираторного эпителия. Эти эффекты наблюдались у пациентов с хроническим воспалением.

В эксперименте показано подавление кларитромицином высвобождения ИЛ-8 клеточной культурой человеческих моноцитов после их предварительной стимуляции клеточными лизатами *P. aeruginosa* и *Escherichia coli* благодаря ингибированию транскрипции ядерного фактора NF- κ B и активатора протеина 1. Иммуномодулирующее действие макролидов при остром воспалении подтверждается данными ретроспективного анализа результатов лечения внебольничной пневмонии у 1518 больных в Испании: смертность 6,9% – при лечении комбинацией β -лактама и макролида, 13,3% – при лечении только β -лактамом. Анализ 409 случаев пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, показал снижение макролидами риска смерти в 2,5 раза, исключив влияние макролидов на исход за счет подавления атипичных патогенов. Эти данные подтвердились в ретроспективном анализе 2349 больных пневмонией.

Предпочтение кларитромицину отдано в силу того, что азитромицин не обеспечивает достаточные сывороточные концентрации, необходимые для подавления продукции провоспалительных цитокинов моноцитами. В экспериментальной модели сепсиса, вызванного полирезистентными штаммами *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli* (не относящимися к спектру

активности кларитромицина), кларитромицин вводили внутривенно одновременно с инокуляцией бактерий либо уже после появления симптомов сепсиса (для максимального приближения к клиническим условиям). При отсутствии подавления роста бактерий кларитромицин в значительной мере ослабил воспалительную реакцию, что подтверждалось меньшей инфильтрацией тканей нейтрофилами и лимфоцитами, снижением сывороточной концентрации ФНО- α и сывороточного оксидантного стресса, а также повысил выживаемость. Максимальные сывороточные концентрации кларитромицина в этом исследовании варьировали в диапазоне 5–10 мкг/мл и достигались через 30 мин после введения.

Клиническая эффективность кларитромицина у больных сепсисом и ВАП

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

Группы кларитромицина и плацебо были сопоставимы по возрасту, половой принадлежности, сопутствующим заболеваниям, тяжести сепсиса и степени органной недостаточности у пациентов, равно как и степени респираторной дисфункции (значению отношения парциального давления кислорода к фракции выдыхаемого кислорода – pO_2/FiO_2) и спектру используемых дополнительно иммуномодулирующих препаратов (низких доз гидрокортизона и инфузии инсулина для поддержания уровня глюкозы в пределах 80–110 мг/дл).

Этиологию сепсиса определяли посевом трахеобронхиального секрета с последующим бактериологическим исследованием до начала лечения кларитромицином, а затем на 5 и 10-е сутки. В группах плацебо

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

и кларитромицина культуры грам-трицетильных патогенов (10^5 КОЕ) выделены у 68 и 66% пациентов соответственно (разница статистически незначима), в том числе *Acinetobacter baumannii* (63,2%), *P. aeruginosa* (17,6%), *K. pneumoniae* (8,8%). Частота выделения указанных возбудителей в группе кларитромицина составила 54,5, 25,8 и 7,6% соответственно.

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

Обе группы сравнивали по следующим клиническим исходам/параметрам: резолюция ВАП, время до отключения от аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ)

(экстубации), риск смерти. Среднее время резолюции ВАП составило 15,5 сут в группе плацебо и 10,0 сут в группе кларитромицина ($p=0,011$). Средний период времени до экстубации составил 22,5 и 16,0 сут соответственно ($p=0,047$). Полученные данные согласовались с результатами оценки по шкале легочной инфекции CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score): исходные значения составили 7,92 и 7,62 балла в группах плацебо и кларитромицина соответственно ($p=0,29$), на 5-е сутки – 6,10 и 5,23 балла, на 10-е – 5,88 и 5,09 ($p=0,032$).

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

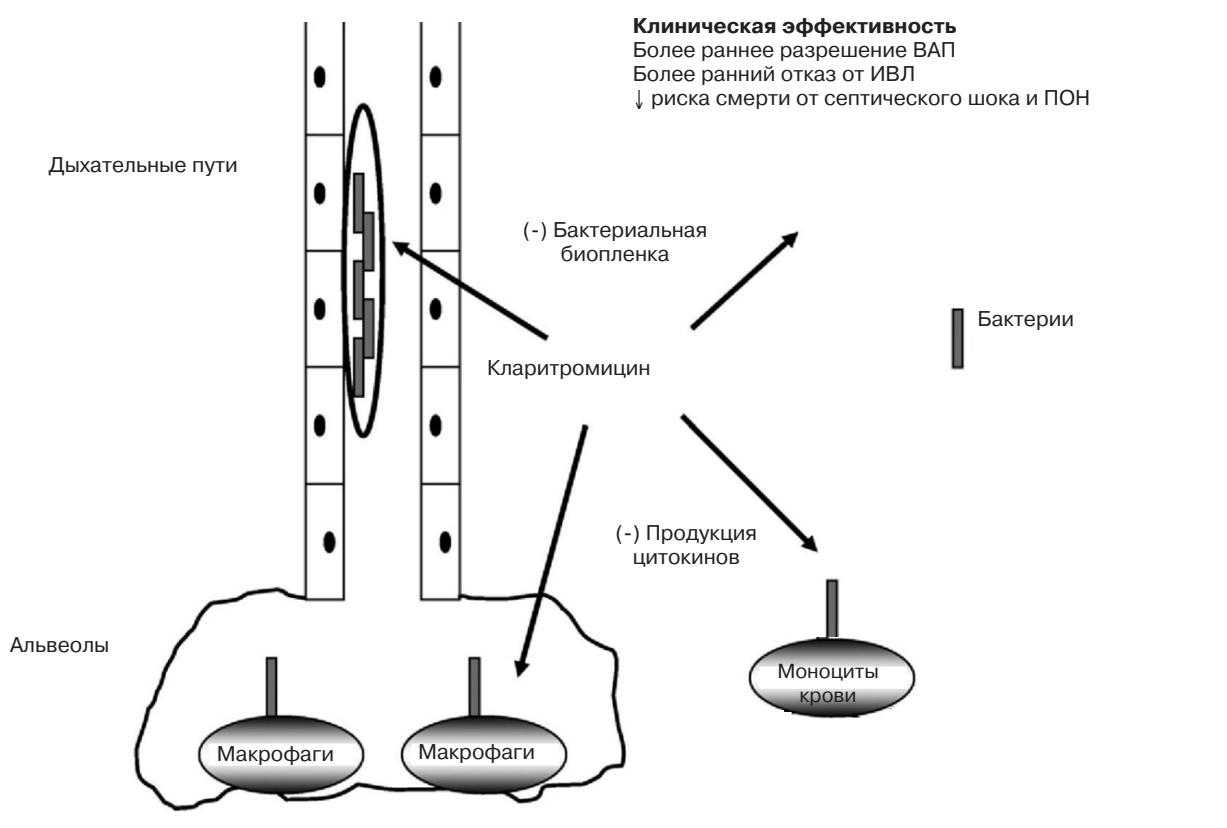
В целом ПОН развилась у 22 пациентов, не имевших симптомов органной недостаточности на момент включения в исследование. Средний период времени до проявления симптомов органной недостаточности составил 3,38 сут в группе плацебо и 5,78 – в группе кларитромицина ($p=0,006$).

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

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

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

Предлагаемые механизмы иммуномодулирующего действия у больных ВАП и сепсисом: а – подавление формирования бактериальной пленки; б – подавление продукции альвеолярными макрофагами и моноцитами крови про- и противовоспалительных цитокинов.
MODS: ПОН; MV: механическая вентиляция



Заключение

Сепсис и септический шок остаются одной из основных причин гибели больных в ОИТ. Попытки использовать ряд препаратов с разным механизмом действия с целью модулирования иммунного ответа

хозяина практически не изменили показатели смертности у этой категории больных (см. рисунок).

Наблюдаемые в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании эффекты внутривенного лечения кларитромицином

больных ВАП и сепсисом позволяют смотреть в будущее с оптимизмом. Необходимы дополнительные клинические исследования для четкого определения показаний к применению кларитромицина в качестве иммуномодулятора при сепсисе.

Подавление кларитромицином синдрома системного воспалительного ответа после операций по поводу рака легкого и молочной железы

Т.Hirata, E.Ogawa, K.Takenaka, F.Kawashita
Япония

Xирургический стресс после масштабных вмешательств (таких как мастэктомия по поводу рака молочной железы, резекция доли или сегмента легкого у больных раком легкого) обусловлен многочисленными факторами, в том числе ноцицептивной стимуляцией, травмой и ишемией тканей, реперфузией и гемодинамическими нарушениями. В патогенезе хирургического стресса задействованы центральная нервная, эндокринная и иммунная системы, реализующие биологические ответы посредством цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров. Особая роль в генезе послеоперационного стресса отводится дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов, а избыточную воспалительную реакцию называют синдромом системного воспалительного ответа (ССВО)¹. ССВО – неспецифический системный воспалительный ответ, вызывающий изменения минимум двух из следующих четырех параметров: температура тела, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), количество лейкоцитов. Принято считать, что ССВО является предвестником более грозных состояний, таких как сепсис, синдром полиорганной дисфункции (ПОД) и полиорганный недостаточности (ПОН). Все эти реакции обусловлены гиперци- токинемией в ответ на индуциро-

ванную стрессом активацию цитокиновой сети.

Показано, что помимо антибактериального действия макролидным антибиотикам присущ широкий спектр фармакологических эффектов, в частности локальное подавление миграции воспалительных клеток, что реализуется посредством подавления секреции в респираторном эпителии, нейтрализации реактивных форм кислорода и подавления продукции провоспалительных цитокинов. Возможно, что подобная противовоспалительная активность макролидов сможет взять под контроль избыточную воспалительную реакцию или ССВО, индуцированную хирургическим стрессом.

Первое исследование

Проведено исследование, направленное на изучение потенциала кларитромицина в модулировании послеоперационного ССВО у больных, перенесших торакотомическую лоб- или сегментэктомию по поводу рака легкого (2001–2002 гг.). В исследовании приняли участие 26 пациентов (19 мужчин, 7 женщин; средний возраст – 67,2 года, 26–79 лет: в 22 случаях – резекция доли легкого и медиастинальных лимфузлов, в 4 – сегмента легкого. У 17 больных выявлена аденоракцина, у 8 – плоскоклеточный рак и у 1 – крупноклеточный рак легкого. В 15 случаях имела место I стадия ра-

ка, в 6 – II и в 5 – IIIA. Пациенты были рандомизированы в группу лечения кларитромицином и контрольную. В контрольной группе пациентам профилактически вводили оксацефалоспорин фломоксеф (FMOX): 1 г перед операцией, 1 г вечером непосредственно после операции, а затем по 1 г 2 раза в сутки в течение 4–7 дней после операции. В исследуемой группе помимо фломоксефа пациентам назначали пероральное лечение кларитромицином в режиме 200 мг 2 раза в сутки, начиная за 2 нед до операции и заканчивая 7-м послеоперационным днем. Характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что пациенты обеих групп были сопоставимы по основным оценочным параметрам. Несоразмерность 2 групп обусловлена тем, что некоторых пациентов уже не успевали включить в группу кларитромицина (менее 2 нед до операции) и распределяли в контрольную.

Контролируемые параметры. Рентгенография грудной клетки (в день операции и 1, 2, 3, 5 и 7-й дни после), клинический и биохимический анализ крови (перед операцией и в 1, 2, 3 и 7-й дни после), витальные параметры (12 раз в сутки в день операции и 3 раза в сутки со 2-го дня), количество дренажной жидкости из грудной полости (ежедневно до изъятия дренажа). После

¹Определение ССВО/SIRS было введено в медицинскую практику в 1992 г. консенсусной конференцией американского колледжа торакальных хирургов и общества специалистов критической медицины.

КЛАЦИД
кларитромицин

Чем измерить цену внимания?

Врач - больше чем профессия

Клацид - больше чем антибиотик

Клацид (КЛАРИТРОМИЦИН 500 мг). Лioфилизированный порошок для внутривенного введения. Регистрационный номер П №012673/01 от 08.12.2006. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Кларитромицин показан для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами. К этим заболеваниям относятся: инфекции нижнего отдела дыхательных путей (бронхиты, пневмонии); инфекции верхнего отдела дыхательных путей (фарингиты, синуситы); инфекции кони и мягких тканей (фолликулиты, ринкитосте воспаление); распространенные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*; локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium cheloneae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasi*. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 1,0 г сутки внутривенно, разделенная на две равные дозы (по 500 мг 2 раза в день), каждая из которых вводится после растворения соответствующим растворителем капельно в течение 60 минут. При микобактериальных инфекциях доза может быть удвоена. Дети: в данной лекарственной форме препарат не применяется у детей. Запрещено внутримышечное введение препарата и в виде болюса! Внутривенная терапия осуществляют в пределах от 2 до 5 суток, с последующим переходом на пероральный прием таблетированной лекарственной формы. Не рекомендуется смешивать препарат в одном флаконе с другими лекарственными средствами. Раствор для в/в введения готовят путем добавления 10 мл стерильной воды для инъекций в флакон с 500 мг лиофилизированного препарата. Перед введением приготовленный раствор (должен быть добавлен к 250 мл одного из нижеуказанных растворителей): 5% раствор Декстрозы, 5% раствор Декстrozы в Рингер-лактате, 5% раствор Декстrozы в 0,3% растворе хлорида натрия, 5% раствор Декстrozы в 0,45% растворе хлорида натрия, растворе Нормосол-М в 5% растворе Декстrozы, Нормосол-Р в 5 % растворе Декстrozы, раствор Рингер-лактата, 0,9% раствор хлорида натрия). Приготовленный раствор (в 10 мл воды для инъекций) стабилен в течение 24 часов при хранении при температуре 5–25°C. Приготовленный раствор (в 250 мл соответствующего растворителя) стабилен в течение 6 часов при хранении при температуре 25°C или – в течение 24 часов при хранении при температуре 5°C. Клацид может назначаться внутривенно (инфузия в течение 60 минут) в концентрации 2 мг/мл. У больных с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин, дозу кларитромицина следует снизить на 50%. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин, дозу кларитромицина следует снизить на 75%. Безопасность кларитромицина во время беременности и кормления грудью не установлена. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Воспаление и боль в месте проведения инъекции, флегмат, тошнота, диспепсия, боли в животе, рвота, диарея, псевдомембранный колит, головные боли, паразитозы, нарушения вкуса, транзиторная потеря слуха, шум в ушах головокружение, тревога, страх, бессонница,очные кошмары, спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации, психозы, деперсонализация, преходящее повышение активности ферментов печени, гепатит с развитием холестаза и желтухи, в исключительных случаях – печеночная недостаточность с летальным исходом; увеличение концентрации креатинина с сыворотке, развитие интерстициального нефрита, почечной недостаточности; аллергические реакции от крапивницы и кожной сыпи до анафилаксии и синдрома Стивенса-Джонсона, гипогликемия, стоматит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, обратимые изменения цвета языка и зубов, редко при одновременном приеме сахараоснижающих средств и инсулина – гипогликемия; тромбоцитопения, лейкопения; удлинение интервала QT, желудочковые аритмии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к антибиотикам из группы макролидов. Применение дериватов спорыны. Применение цизаприда, пимозида, астемизола и терфенадина. Тяжелые нарушения функции печени и/или почек.

Клацид
достоверно снижает
выраженность SIRS^{1,2}

1. T. Hirata et al, Eur Surg Res 2004;36:13–19

2. Louis W. C. Chow et al, Clinical and diagnostic laboratory immunology, Nov. 2000, p. 925–931

ООО «Эбботт Лэбораториз»
114115 Москва, Дербеневская наб, 11 А, оф 409
Тел.: (495) 258-4270, www.abbott.com



Abbott
A Promise for Life

КЛАЦИД[™]

кларитромицин

Чем измерить теплоту отношения?

Врач - больше чем профессия

Клацид - больше чем антибиотик

КЛАЦИД (КЛАРИТРОМИЦИН 500 мг). Лioфилизированный порошок для внутривенного введения. Регистрационный номер П №012673/01 от 08.12.2006. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Кларитромицин показан для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами. К этим заболеваниям относятся: инфекции нижнего отдела дыхательных путей (бронхиты, пневмонии); инфекции верхнего отдела дыхательных путей (фарингиты, синуситы); инфекции кожи и мягких тканей (фолликулиты, рожистое воспаление); распространенные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*; локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium cheloneae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasi*. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 1,0 г суточно внутривенно, разделенная на две равные дозы (по 500 мг 2 раза в день), каждая из которых вводится после растворения соответствующим растворителем капельно в течение 60 минут. При микобактериальных инфекциях доза может быть удвоена. Дети: в данной лекарственной форме препарат не применяется у детей. Запрещено интравенозное введение препарата и в виде болюса! Внутривенное введение осуществляется в пределах от 2 до 5 суток, с последующим переходом на пероральный прием таблетированной лекарственной формы. Не рекомендуется смешивать препарат в одном фланкере с другими лекарственными средствами. Раствор для в/в введения готовят путем добавления 10 мл стерильной воды для инъекций в флякон с 500 мг лиофилизированного препарата. Перед введением приготовленный раствор (долговременно хранить в 250 мл одного из нижеуказанных растворителей: 5% раствор Декситрозы, 5% раствор Декситрозы и Рингер-лактата, 5% раствор Декситрозы в 0,9% растворе хлорида натрия, 5% раствор Декситрозы в 0,45% растворе хлорида натрия, растворе Нормосол-М в 5% растворе Декситрозы, Нормосол-Р в 5% растворе Декситрозы, раствор Рингер-лактата, 0,9% раствор хлорида натрия). Приготовленный раствор (в 10 мл воды для инъекций) стабилен в течение 24 часов при хранении при температуре 5–25 °C. Примотивленный раствор (в 250 мл соответствующего растворителя) стабилен в течение 6 часов при хранении при температуре 25 °C или – в течение 24 часов при хранении при температуре 5 °C. Клацид может назначаться внутривенно капельно в течение 60 минут в концентрации 2 мг/мин. У больных с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин, дозу кларитромицина следует снизить на 50%. При клиренсе креатинина менее 75% дозу кларитромицина следует снизить на 75%. Безопасность кларитромицина во время беременности и кормления грудью не установлена. ПОВОДНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Воспаление и боль в месте проведения инъекции, флейбит, тошнота, диспепсия, боли в животе, рвота, диарея, псевдомембранный колит, головные боли, парастезии, нарушения вкуса, транзиторная потеря слуха, шум в ушах (головокружение, тревога, страх, бессонница,очные кошмары, спонтанное сознание, дезориентация, галлюцинации, психозы, деперсонализация, преходящее повышение активности ферментов печени, гепатит с развитием холестаза и желтухи, в исключительных случаях – печечночная недостаточность с летальным исходом; увеличение концентрации креатинина сыворотке, развитие интерстициального нефрита, почечной недостаточности; аллергические реакции от крапивницы и кожной сыпи до анафилаксии и синдрома Стивенса-Джонсона, глосситы, стоматиты, кандидоз слизистой оболочки полости рта, обратимые изменения цвета языка и зубов, редко при одновременном приеме сахароснижающих средств и инсулина – гипогликемия; тромбоцитопения, лейкопения; удлинение интервалов QT, желудуковые аритмии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к антибиотикам из группы макролидов. Применение дериватов спорыны. Прием цизаприда, пимозида, астемизола и терфенадина. Тяжелые нарушения функции печени и/или почек.

Клацид
сокращает пребывание
пациента на ИВЛ¹

1. Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis et al, Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1157–64.

ООО «Эбботт Лэбораториз»
114115 Москва, Дербеневская наб, 11 А, оф 409
Тел.: (495) 258-4270, www.abbott.com

Abbott
A Promise for Life

лобэктомии всем пациентам в течение 3 дней проводили обезболивание эпидуральным введением анестетиков и дополнительно нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – диклофенак натрия внутрь. При подъеме уровня печеночных трансаминаз на 1-й послеоперационной неделе для исключения потенциальных осложнений проводили анализ газового состава крови, компьютерную томографию, ультразвуковое исследование, бактериологическое исследование мокроты/дренажной жидкости, посев крови на гемокульттуру.

Процедуры исследования. Уровень цитокинов определяли методом хемилюминесцентного ферментного иммуноанализа [коммерческий CLEIA, SRL Inc., Япония, содержащий интерлейкин-6 (ИЛ-6) и антитела к нему]. Количество лейкоцитов определяли на автоматическом гемоцитометре, уровень С-реактивного белка (СРБ) – на автоматическом анализаторе.

Сравнение 2 групп проводили с использованием критерия точных вероятностей Фишера и непарного критерия. Корреляцию между номинальными и порядковыми переменными анализировали ранговым критерием корреляции Спирмена. Данные выражали как среднее \pm ошибка среднего; значения при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

ССВО развился после операции у 81% (13/16) больных из группы контроля и у 30% (3/10) больных из группы кларитромицина (рис. 1). Продолжительность ССВО составила 0,3 дня в группе кларитромицина и 1,6 дня в контрольной группе.

У 8 (61,5%) из 13 больных контрольной группы с послеоперационным ССВО отмечали повышение температуры тела и ЧСС и/или ЧД. Лейкоцитоз наряду с повышенными ЧСС и ЧД зарегистрирован только у 2 (15,4%) больных (табл. 2).

Поскольку у 8 больных в контрольной группе симптомы ССВО сохранялись более 2 дней, общая частота ССВО в контрольной группе оценена как 100%.

Изменения уровня ИЛ-6 и СРБ.

До операции уровень ИЛ-6 в обеих группах был в пределах нормы, однако на 3-и сутки после операции уровень ИЛ-6 в группе кларитромицина был значительно выше, а эти уровни СРБ в обеих группах были сопоставимы. Не выявлено четкой корреляции между уровнем ИЛ-6 и продолжительностью ССВО, как и между уровнями ИЛ-6 и СРБ в 1-е сутки после операции.

Наблюдались следующие послеоперационные осложнения: дисфункция печени у 4 больных в группе контроля и пневмония у 1 больного из группы кларитромицина.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют снижение частоты возникновения и продолжительности ССВО в послеоперационном периоде у больных раком легкого на фоне лечения кларитромицином. Режимы лечения НПВП в обеих группах (для купирования болевого синдрома и температурной свечки после операции) не предполагают какого-либо их влияния на частоту и продолжительность ССВО. Таким образом, введение кларитромицина подавляет избыточный воспалительный процесс.

Хирургический стресс индуцирует продукцию таких цитокинов, как ИЛ-6 и ИЛ-8, и степень увеличения уровня ИЛ-6 коррелирует не только с тяжестью операции (продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери), но и с характером послеоперационных осложнений и смертностью. Также показано, что уровень ИЛ-6 значительно повышается при развитии ССВО.

Кларитромицин подавляет противовоспалительные цитокины, включая ИЛ-6. Так, MacLeod и соавт. показали снижение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 под воздействием кларитромицина у больных хроническим синуситом.

Авторы исследования пришли к заключению, что кларитромицин, снижая продукцию ИЛ-6, подавляя таким образом развитие ССВО. Кроме того, нельзя исключить прямую или опосредованную стимуляцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10, подавляющего моноциты и макрофаги и, следовательно, синтез ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8.

В силу дизайна исследования не было проведено сравнительного изучения подавляющего влияния кларитромицина на ССВО (т.е. в зависимости от продолжительности, режима лечения). Выбранная продолжительность лечения была обоснована данными других исследований: у больных диффузным панбронхиолитом противовоспалительный эффект кларитромицина проявлялся со 2-й недели лечения, а у больных хроническим синуситом – после 2–4 нед терапии.

Следует отметить отсутствие каких-либо побочных эффектов в группе кларитромицина.

Следовательно, краткий курс лечения кларитромицином может подавлять ССВО или избыточное воспаление у больных после хирургического вмешательства по поводу рака легких.

Второе исследование

Второе открытое проспективное рандомизированное контролированное исследование потенциала кларитромицина в подавлении послеоперационного ССВО проведено с участием 56 больных, перенесших мастэктомию по поводу рака молочной железы (1997–1998 гг.). Пациенток с сопутствующими сахарным диабетом, грубыми нарушениями функции почек и печени, миастенией, нарушением свертываемости крови, аллергией на макролиды,

Таблица 1. Характеристики пациентов

Группа	Контрольная (n=16)	Кларитромицин (n=10)	p
Пол (м/ж)	11/5	8/2	NS
Возраст, годы	65,7±12,3	69,6±6,1	NS
Гистологический тип опухоли (Ad/Sq/La)	11/5/0	6/3/1	NS
Стадия (I/II/IIIA)	12/2/2	3/4/3	NS
Курение (+/-)	7/9	4/6	NS
Хронический бронхит (+/-)	0/16	0/10	NS
Операция: лобэктомия/сегментэктомия	13/3	9/1	NS

Примечание. NS – различия статистически недостоверны, Ad – аденоракцинома, Sq – плоскоклеточный рак, La – крупноклеточный рак. В исследование не включали пациентов с предшествующей химио- и лучевой терапией, потребностью в кортикоステроидах (до и после операции), лейкоцитозом и повышенным С-реактивным белком, наличием воспаления, инфекции или ССВО до операции.

беременных, а также принимавших антибиотики за 2 нед до исследования либо иммунодепрессанты в исследование не включали. В исследуемой группе пациенты получали кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней: 1 день до операции и 3 дня – после.

Ключевые сведения о пациентах представлены в табл. 3.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по всем перечисленным параметрам (см. табл. 3).

Контролируемые параметры (до и после операции – 1, 2 и 5-й дни): клинический и биохимический анализ крови, контроль функции печени и почек, уровни СРБ, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α); после операции – контроль объема экссудата из раны, посев крови (на пике температуры) и раневого экссудата на стерильность, определение объема движений плеча на оперированной стороне (1, 2 и 5-й дни).

Сывороточный уровень ИЛ-6, ФНО- α определяли ферментной иммуносорбцией с помощью коммерческих наборов «Boehringer GmbH».

При статистическом анализе определяли интервал изменения значений (послеоперационных с дооперационными) для физиологических и гематологических параметров, цитокинов и белков острой фазы воспаления. Для сравнения числа событий в 2 группах применили критерий Фишера и χ^2 . Значения при $p<0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Значения клинических и лабораторных составляющих ССВО в обеих группах представлены на рис. 3, 4.

В контрольной группе вплоть до 5-го послеоперационного дня нарастали температура тела, ЧСС и ЧД, причем разница с группой кларитромицина по первым двум параметрам

достигла статистической значимости ($p<0,0001$, $p<0,001$ соответственно; см. рис. 3). Лейкоцитоз отмечался с 1-го послеоперационного дня, количество лейкоцитов вернулось к дооперационному уровню к 5-му дню, размах (интервал изменения) значений был статистически значимым ($p<0,0001$), как и размах значений количества нейтрофилов и моноцитов ($p<0,0001$). Статистической значимости также достигли размахи значений уровней СРБ и СОЭ ($p<0,005$, $p<0,0001$), ИЛ-6 и ФНО- α (см. рис. 4).

Влияние кларитромицина на параметры послеоперационного ССВО отражено в табл. 4, в которой приведены интервалы изменений физиологических, гематологических и других параметров ССВО в группах кларитромицина и контроля.

Статистически значимая разница отмечена по температуре тела, ЧСС, ЧД и числу моноцитов, но не по значению СОЭ и числу лейкоцитов.

Общее количество выделенного раневого экссудата и продолжительность дренирования раны были сравнимы в обеих группах, как и содержание лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в экссудате.

В контрольной группе отмечали более выраженный болевой синдром, со статистической разницей по данным шкальной оценки (4,2 и 3,2 балла соответственно; $p<0,05$), наблюдавшейся также и по продолжительности болевого синдрома (3,98 и 2,63 дня соответственно; $p<0,005$), что потребовало большего количества анальгетиков для купирования боли (с достижением статистической разницы между 2 группами, $p<0,005$).

В группе кларитромицина отмечено ускоренное функциональное восстановление и, соответственно, большая амплитуда движений в плече на оперированной стороне с достижением статистической разницы между 2 группами (сгибание 91,20° и 76,50°, отведение 80,00° и 66,20° соответственно; $p<0,05$).

Обсуждение

Медицинская практика находится в постоянном поиске методов коррекции послеоперационной локальной и системной воспалительных реакций в ответ на хирургическую травму. Вариантами подходов к решению этой задачи были применение системных кортико-стероидов и НПВП для купирования болевого синдрома и воспаления, сочетание этих двух групп препаратов с эпидуральной анестезией, НПВП с синтетическими

Таблица 2. Критерии и ССВО в сравниваемых группах

Симптомы	Контрольная группа (n=13)		Кларитромицин (n=3)	
	абс.	%	абс.	%
Гипертермия и ЧСС и/или ЧД	8/13	61,5	3/3	100
Лейкоцитоз и ЧСС и/или ЧД	2/13	15,4	0	0
ЧСС и ЧД	5/13	38,5	0	0

Рис. 1. Частота возникновения (а) и число дней (б) ССВО в группах сравнения.

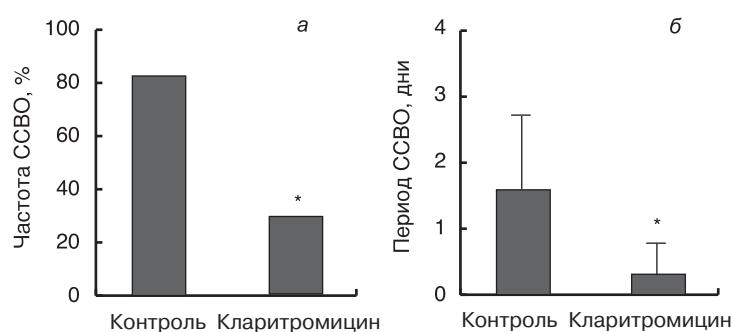
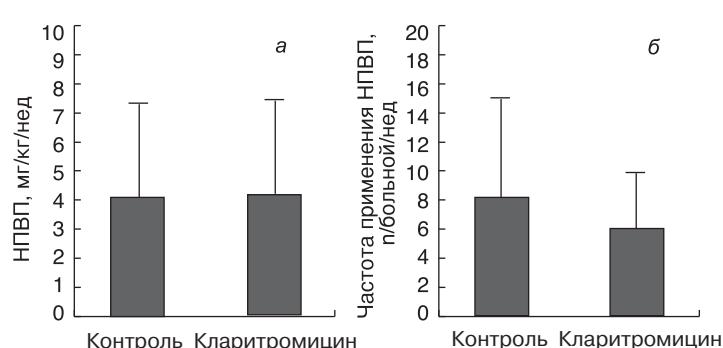


Рис. 2. В течение 1-й послеоперационной недели частота использования и количество употребленных НПВП в группе контроля было значительно выше, чем в группе кларитромицина.



аналогами гормонов вилочковой железы (тимопентином), что позволяло в некоторой (но недостаточной) степени модулировать воспалительный ответ. Применение эндоскопической техники в хирургии также направлено на минимизацию хирургической травмы.

Сравнение мастэктомии с другими видами масштабных хирургических вмешательств – эзофагоэктомией и легочной лобэктомией – показало, что первая индуцирует более выраженное увеличение числа лейкоцитов и уровня кортикалых гормонов. В данном исследовании у 92,3% пациентов контрольной группы отмечали развитие одного и более симптомов ССВО после мастэктомии, а у 34,6% – развитие ССВО.

Об иммуномодулирующих свойствах антибактериальных препаратов сообщали Мечников и Гельмгольц (о влиянии хинина на фагоцитарную активность: N.Keicho и соавт, Erythromycin promotes monocyte to macrophage differentiation. J Antibiot. 1994; 47: 80–9). В многочисленных исследованиях показаны иммуномодулирующие свойства макролидов – эритромицина, азитромицина, рокситромицина, кларитромицина. В данном исследовании наблюдали значительную редукцию острой фазы воспаления в группе кларитромицина, т.е. существенно менее выраженный сдвиг таких параметров, как температура тела, ЧСС и ЧД, с достижением статистически значимой разницы с группой контроля. Статистически значимо менее выраженным был и

моноцитарный сдвиг. Кларитромицин редуцировал продолжительность и выраженность болевого синдрома и снизил частоту и количество потребляемых анальгетиков. Кроме того, кларитромицин ускорил функциональное восстановление (объем движений в плече) после операции, а также снизил относительный риск развития послеоперационной раневой инфекции и некроза, что свидетельствует о его «очищающем» действии на рану и выраженном подавлении локальной воспалительной реакции с обеспечением благоприятного клинического исхода.

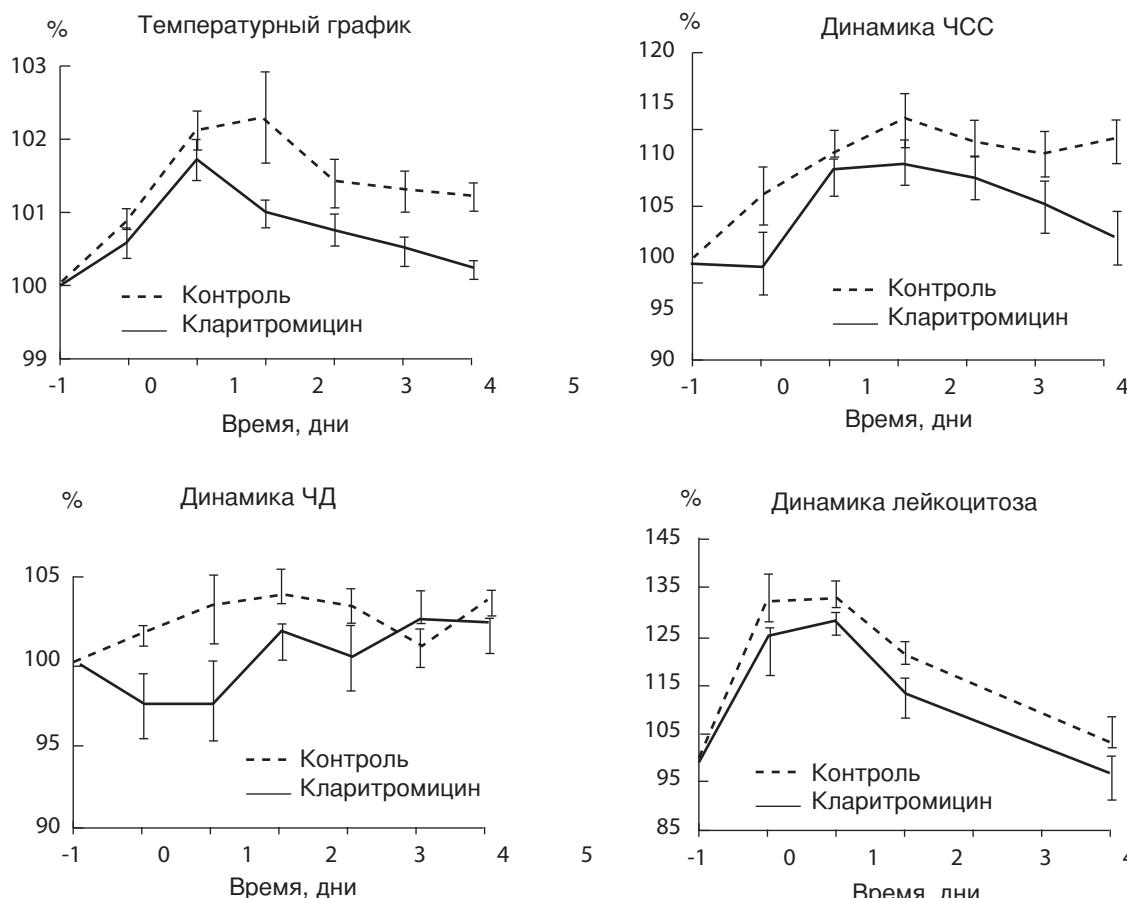
Лечение кларитромицином обусловило более низкие уровни СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α , иммуномодулирующий эффект, вероятнее всего, реализуется путем изменения функции

Таблица 3. Демографические и клинические характеристики участников исследования

Характеристика	Контрольная группа* (n=26)	Группа кларитромицина* (n=28)
Возраст, годы	52,1±2,1	51,1±2,1
Площадь резекции, см ²	575,0±51,5	581,9±45,0
Кровопотеря, мл	336,5±55,4	330,4±29,5
Продолжительность операции, мин	141,4±12,0	143,1±7,3
Объем введенной парентеральной жидкости	1380,8±207,8	1600±134,3

Примечание. *Среднее ± СО. Значения p, определенные по критерию Стьюдента, были незначимыми.

Рис. 3. Динамика физиологических/гематологических параметров ССВО в обеих группах.



моноцитов и макрофагов (по аналогии с эритромицином), прямого действия на Т-лимфоциты, индукции макрофагальной активности, но до конца не ясен. Тем не менее, указанные виды активности позволяют кларитромицину значительно ослабить ССВО.

Таким образом, результаты данного рандомизированного контролированного открытого проспективного исследования свидетельствуют о выраженном подавлении макролидами воспаления, индуциро-

ванного хирургической травмой. Более масштабные исследования с участием других категорий хирургических пациентов призваны подтвердить уникальное свойство макролидов подавлять локальное и системное воспаление в послеоперационном периоде.

Учитывая наличие у кларитромицина других иммуномодулирующих свойств, в частности подавления опухолевого неонгиогенеза и увеличения выживаемости у больных неоперабельным мелкоклеточ-

ным раком легкого за счет индукции синтеза ИЛ-2 и активности естественных киллеров, очевидна необходимость дополнительных исследований для изучения всего спектра иммуномодулирующих эффектов кларитромицина. Кроме того, предстоит устранить такое ограничение, как развитие антибиотикорезистентности, что может быть достигнуто приемом однократной дозы или применением коротких курсов (48 ч), эффективность которых предстоит установить.

Рис. 4. Динамика уровней лабораторных параметров ССВО в обеих группах.

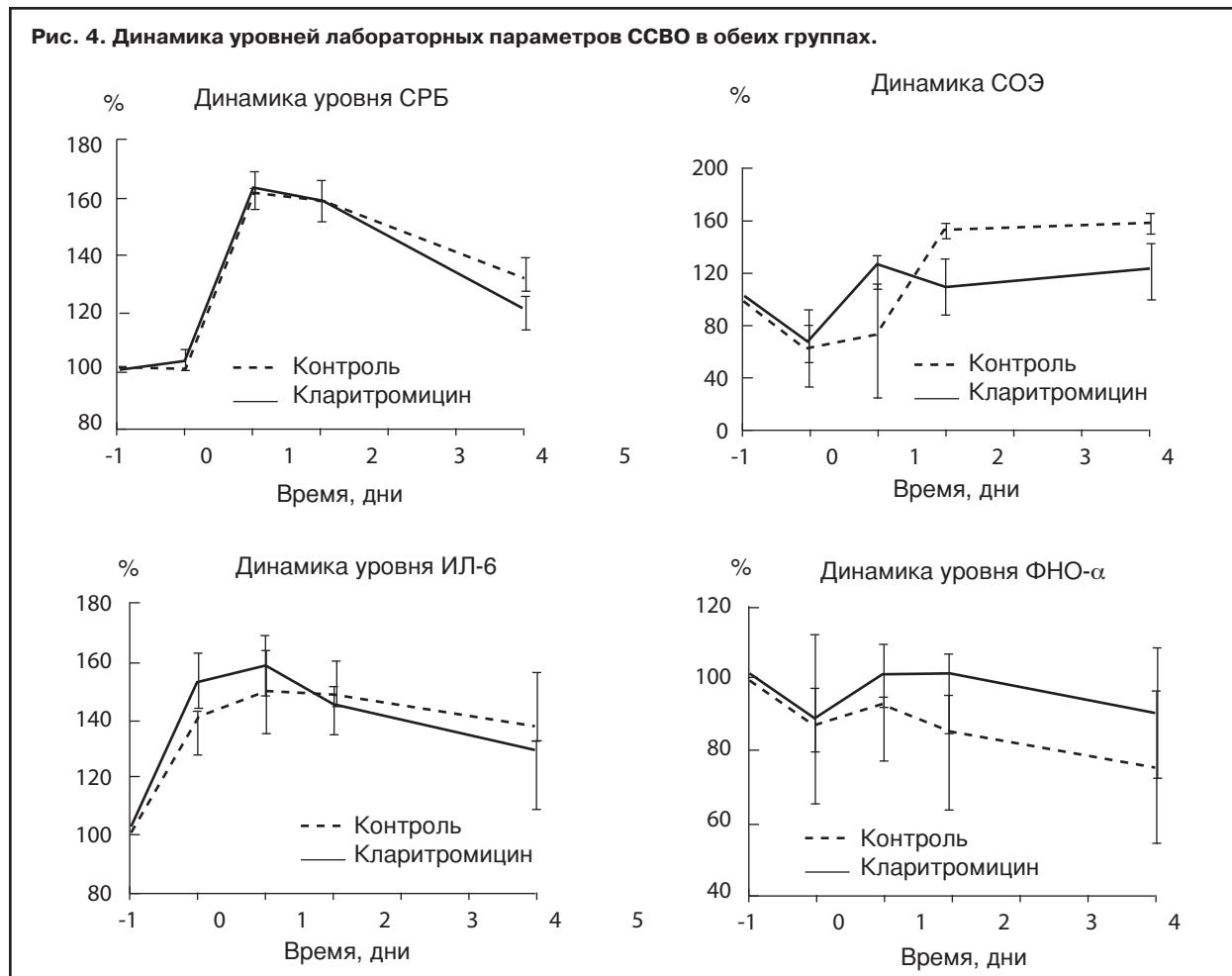


Таблица 4. Сравнение интервалов изменения значений* клинических и лабораторных параметров ССВО

Параметр	Контрольная группа**	Группа кларитромицина**	Значение <i>p</i>
Температура тела, °C	0,48±0,05	0,25±0,03	<0,0001
ЧСС, уд/мин	8,59±0,84	5,56±0,73	<0,01
ЧД, раз/мин	0,62±0,10	0,19±0,16	<0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	2,21±0,28	1,69±0,24	NS
Гемоглобин, г/дл	-1,30±0,14	-1,19±0,12	NS
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	-2,19±2,67	-3,02±2,76	NS
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,01±0,04	0,11±0,06	NS
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,10±0,02	<0,01
Нетрофилы, 10 ⁹ /л	2,06±0,27	1,49±0,21	NS
СРБ, 10 ⁹ /л	1,00±0,22	1,06±0,23	NS
СОЭ, мм/ч	8,35±1,74	5,19±0,93	NS
ИЛ-6, пкг/мл	5,25±1,67	4,21±0,81	NS
ФНО- α , пкг/мл	0,73±1,91	-1,56±1,75	NS

Примечание. *Среднее значение интервала изменения параметра определяется как среднее разницы между измеренным в день контроля значением и значением параметра до операции. **Значения – среднее + СО. NS – недостоверно.

Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость

Н.В.Ворохобина¹, Т.А.Зеленина¹, Т.М.Петрова²

¹Кафедра эндокринологии им. В.Г.Баранова Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования;

²Лаборатория микробиологии ФГУ РНИИТО им. Р.Р.Вредена, Санкт-Петербург

Введение

Несомненно, сахарный диабет (СД) – одна из самых распространенных и актуальных эндокринных патологий [1]. В России количество больных СД составляет более 6,3 млн человек, из них 40–60% уже в дебюте имеют поздние осложнения [2]. Только в Санкт-Петербурге на начало 2009 г. количество больных СД превысило 112 тыс. [3], а в ближайшие 15 лет их число увеличится более чем в 2 раза. Наиболее распространенным и калечащим поздним осложнением является синдром диабетической стопы (СДС), поскольку язвы стоп встречаются у каждого 10-го больного СД, а подавляющее большинство (более 70%) нетравматических ампутаций нижних конечностей выполняется у больных с СДС [4–7].

По данным скрининга, проведенного в рамках федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (2008 г.), распространенность язвенных дефектов стоп у больных СД в Санкт-Петербурге оказалась невысока и составила 3,1%. Однако истинная распространенность СДС может быть значительно выше и достигать 7% [4, 8].

Именно длительно незаживающие язвы стоп в 85% становятся причиной нетравматических ампутаций у больных СД [9, 10]. По данным большинства клинических исследований, частота ампутаций у больных СД может значительно отличаться и составляет в развитых странах 5–8 случаев на 1000 больных в год, а в эпидемиологически неблагоприятных регионах – 24 случая на 1000 больных в год [11–13].

Оценка частоты ампутаций у больных СД значительно затруднена вследствие низкой комплаентности ряда пациентов, не состоящих

на учете в поликлиниках и диабет-центрах, низкого социального статуса [8, 10]. Однако предполагаемая истинная распространенность ампутаций среди больных СД Санкт-Петербурга высока и достигает 10 на 1000 больных в год. Особенно высок риск ампутаций у пациентов, уже перенесших оперативное лечение СДС [1, 4, 11].

Следовательно, высокая частота калечащих операций-ампутаций у больных СД во всем мире, в нашей стране и, в частности, в Санкт-Петербурге до сегодняшнего дня остается неразрешенной проблемой [9, 10].

Методы

Большинство оперативных вмешательств у больных с СДС выполняется в крупнейшем в городе стационаре гнойной хирургии – СПб ГУЗ Городская больница №14, принимающем больных по скорой помощи в рамках обязательного медицинского страхования круглосуточно 7 дней в неделю.

Мы поставили задачи: выяснить частоту выполнения первичных и повторных ампутаций нижних конечностей; оценить риск повторных госпитализаций и ампутаций в течение года и летального исхода в зависимости от вида оперативного лечения у больных гнойно-некротическими формами СДС.

Для этого был проведен анализ историй болезней 491 больного с СДС, госпитализированных в отделение гнойной хирургии СПб ГУЗ ГБ №14 за период с января по декабрь 2007 г.

Результаты и обсуждение

Среди поступивших за год в стационар больных преобладали женщины – 310 (63,1%) пациенток, 181

(36,9%) мужчины. Средний возраст женщин составил $68,1 \pm 12,4$ года, а средний возраст мужчин – $61,0 \pm 13,6$ года (от 21 до 92 лет). Большинство пациентов страдали СД типа 2 – 480 (97,8%) больных, и только у 11 (2,2%) больных был СД типа 1. Средняя длительность СД составила $14,05 \pm 7,62$ года (0,3–42 года). Впервые СД был диагностирован у 40 (8,1%) пациентов, поступивших с гнойно-некротическими формами СДС.

Пациенты госпитализировались в стационар с направлениями хирургов из городских поликлиник и медико-санитарных частей города – 360 (73,3%) больных. Часть больных была доставлена из других городских стационаров, не располагающих специализированными отделениями гнойной хирургии, – 36 (7,4%) человек, 64 пациента (13,4%) были доставлены в стационар непосредственно бригадами скорой помощи из дома, а 26 (5,5%) – поступили самотеком.

Данные о направляющих учреждениях по районам города представлены в табл. 1.

В настоящее время в городе работают городские диабет-центры №2, 3 и 4, располагающие специализированной службой для наблюдения и лечения больных с поздними осложнениями СД, в том числе с СДС, соответствующих районов, тогда как Городской диабет-центр №1 принимает пациентов всего города. В стационар гнойной хирургии пациенты поступали из поликлиник районов, курируемых диабет-центрами №2, 3 и 4 в равной мере (24,2, 16,8 и 22,9% соответственно). Большее число пациентов были госпитализированы по направлению хирургов близлежащих по отношению к стационару крупных рай-

онов (Кировский, Фрунзенский). Наименьшее количество больных были госпитализированы из таких же крупных, но более отдаленных Калининского и Выборгского районов. Из них пациенты с гнойно-некротическими формами СДС направлялись в отделение гнойной хирургии ближе расположенного стационара – СПб ГУЗ Городская больница №4 Святого Георгия.

Все пациенты поступали в отделение гнойной хирургии по экстренным показаниям с диагнозом «флегмона» либо «гангрена стопы».

От начала проявлений заболевания до момента поступления в стационар проходило от 1 до 180 дней (в среднем $27,9 \pm 15,5$ дня). У 46 больных причиной госпитализации стали инфицированные незаживающие раны после ранее перенесенных оперативных вмешательств по поводу СДС.

Пациенты получали предшествующую амбулаторную медицинскую помощь либо у хирургов в поликлиниках по месту жительства, либо занимались самолечением. Для местного лечения зачастую использовались такие средства, как спирт, спиртовые растворы йода, растворы марганца, иихтиоловая мазь, мазь Вишневского. Только 42 (8,6%) пациента постоянно находились под наблюдением у эндокринологов городских диабет-центров.

На момент госпитализации лишь у 32 (6,5%) пациентов уровень гликемии составлял 6–8 ммоль/л, у остальных больных СД был декомпенсирован. Что же касается осложнений

СД, то большинство пациентов не знали и не предоставляли документации о наличии у них дистальной полинейропатии, макроангиопатии нижних конечностей, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии. Так, протеинурия была выявлена у 119 (24,2%) пациентов, из них только 7 (5,9%) человек знали, что они имеют «какую-то» патологию почек. У 28 (5,7%) больных с СДС впервые установлен диагноз диабетической нефропатии в стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) II–III. Между тем, по результатам российского скрининга осложнений СД [8], протеинурия (как за счет диабетической нефропатии, так и за счет инфекции) встречается у 14,7%, а ХПН у 2,5% больных СД типа 2, что существенно ниже, чем у больных с гнойно-некротическими формами СДС по нашим данным.

В анамнезе ампутации нижних конечностей были у 92 больных (18,7% всех госпитализированных в стационаре), из них в пределах стопы у 65 (70,7%), у 13 (14,1%) на уровне голени и у 14 (15,2%) пациентов на уровне бедра.

В стационаре всем пациентам проводились клинико-неврологическое обследование, пальпаторная оценка пульсации сосудов и ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей. В результате нейропатическая форма СДС установлена у 132 (26,9%) больных, в равной мере как у мужчин – 64 (48,5%) человека, так и у 68 (51,5%) женщин. Нейроишемиче-

ская форма диагностирована у большинства пациентов – 359 (73,1%) больных и встречалась среди женщин – 242 (67,4%) пациентки, в 2 раза чаще, чем среди мужчин, – 117 (32,6%) пациентов. Этот факт можно объяснить прежде всего старшей возрастной группой госпитализированных больных (средний возраст $68,1 \pm 12,4$ и $61,0 \pm 13,6$ года соответственно для женщин и мужчин), в которой в целом уже преобладают женщины. Кроме того, известно значительное прогрессирование сосудистых осложнений у женщин после наступления менопаузы, что связано с защитным влиянием эстрогенов. У мужчин нейропатическая форма СДС встречалась в 1,6 раза чаще и могла быть обусловлена дополнительными факторами, среди которых превалирует длительная алкогольная интоксикация [7].

Всем пациентам в 1-е сутки госпитализации выполнялось оперативное лечение, в том числе ампутации нижних конечностей (табл. 2).

Так, ампутации нижних конечностей первично выполнены 300 (61,2%) пациентам, среди них преобладали больные с нейроишемической формой СДС [48 (16%) больных с нейропатической формой СДС и 252 (84%) с нейроишемической]. Как видно из табл. 2, 104 больным с нейроишемической формой СДС (29,0% – каждому 3-му пациенту) первично потребовалось проведение высоких ампутаций на уровне голени или бедра. В случае нейропатической формы все первич-

Таблица 1. Учреждения, направляющие больных гнойно-некротическими формами СДС в СПб ГУЗ ГБ №14

Районы направляющих поликлиник	Количество госпитализаций	Всего госпитализаций		Специализированный городской диабет-центр
		абс.	%	
Московский	27	119	24,2	№2
Кировский	48			
Красносельский	33			
Петродворец	1			
Курортный	4			
Ломоносов	6			
Петроградский	7	83	16,8	№3
Василеостровский	8			
Центральный район	25			
Красногвардейский район	24			
Адмиралтейский	19			
Колпинский	14	113	22,9	№4
Невский	43			
Фрунзенский	40			
Приморский	13			
Пушкин	3			
Калининский	20	20	4,0	Калининского района
Выборгский	15	15	3,0	Выборгского района
Городские больницы (перевод в стационар)	36		7,5	
Медико-санитарные части города	10		2,1	
Бригады скорой помощи	68		13,9	
Без направления (самотек)	27		5,6	
Всего госпитализировано	491			

ные ампутации выполнены на уровне стопы. Остальным пациентам (191 человек – 38,8%) первично проведены вскрытие флегмоны стопы, иссечение некротизированных тканей.

После оперативного вмешательства на стопе всем больным назначалась эмпирическая антибактериальная терапия, и в большинстве случаев препаратом первого выбора был Цефтриаксон. Также больные получали антибактериальные препараты широкого спектра действия – Цефазолин, Ампиокс (рис. 1).

Нами было проведено микробиологическое исследование тканевых биоптатов, взятых во время операции у 41 больного с нейропатической формой СДС (рис. 2).

В результате микробиологических исследований было выявлено, что в большинстве биоптатов возбудители инфекционного процесса находились в ассоциациях: в одном биоптате было выделено от 2 до 4 микроорганизмов. В большинстве случаев (30 больных – 73,2%) возбудителем инфекционного процесса служил *St. aureus* в сочетании с грамположительными кокками (*Enterococcus faecalis*) и грамотрицательными палочками (*Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*). При этом около половины штаммов *St. aureus* (14–46,7%) были резистентны к Метициллину (MRSA), Цефокситину, Цефтриаксону, Ципрофлоксацину. Все штаммы оказались чувствительны к Ванкомицину и Линезолиду.

Enterococcus faecalis выделен в 11 (26,8%) образцах и почти в половине случаев (5–45,5%) был устойчив к Амоксициллину, Ципрофлоксацину и Миноциклину. В 26,8% анализов наблюдался обильный рост *Acinetobacter baumannii*, резистентного к действию Цефтриаксона, Гентамицина. *Pseudomonas aeruginosa* присутствовала в ассоциации у 7 (17,1%) пациентов, в 4 случаях была устойчива к Ципрофлоксацину и Миноциклину.

Следовательно, возбудителями инфекционного процесса у больных с СДС зачастую являются ассоциации

высокорезистентных к традиционно проводимой антибактериальной терапии при данной патологии [5, 9], что может служить одной из причин прогрессирования инфекционного процесса, повторных оперативных вмешательств и высоких ампутаций.

И действительно, дальнейшее развитие гнойно-некротического процесса потребовало проведения дополнительных операций у 11,2%

больных, госпитализированных в стационар (55 человек). Из них 25 операций – ампутации на уровне стопы [в том числе 14 (56%) выполнены у больных с нейропатической формой СДС]. Высокие ампутации проведены еще 30 пациентам преимущественно с нейроишемической формой СДС (21 больной – 70%), что можно связать со значительным вкладом ишемии в развитие и прогрессирование заболевания. Одна-

Рис. 1. Антибактериальная терапия, проводимая у больных с нейропатической формой СДС по данным СПб ГУЗ ГБ №14.

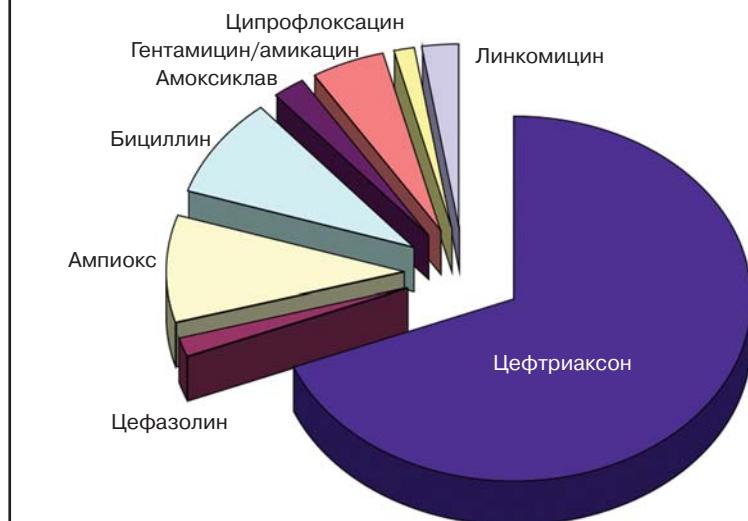


Рис. 2. Частота встречаемости микроорганизмов в тканевых биоптатах, взятых во время операций у больных с гнойно-некротическими формами СДС по данным СПб ГУЗ ГБ №14.

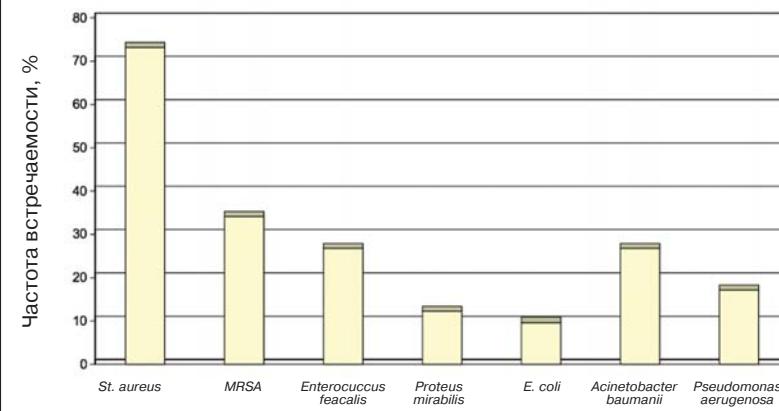


Таблица 2. Первичные и повторные ампутации у больных с гнойно-некротическими формами СДС по данным СПб ГУЗ ГБ №14

Вид ампутаций	Первичные ампутации		Общее количество		Среди женщин		Среди мужчин		Ампутации от общего числа больных, % (491–100%)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
На уровне стопы	196	65,3	221	62,2	135	58,7	86	68,9	45,0
На уровне голени	24	8,0	40	11,3	30	13,0	10	8,0	8,1
На уровне бедра	80	26,7	94	26,5	65	28,3	29	23,2	19,1
Всего	300	100	355	100	230	100	125	100	72,0

ко в итоге и 9 (6,8%) больным с нейропатической формой СДС (всего 132 пациента) выполнены высокие ампутации. Следовательно, проведение повторных операций и ампутаций потребовалось у 23 (17,4%) больных с нейропатической формой СДС и при этой форме могло быть в значительной мере обусловлено неэффективностью антибактериальной терапии.

Между тем, в случае нейроишемической формы СДС (359 человек) ампутации на уровне голени и бедра выполнялись в 5 раз чаще – 125

(34,8%) больным. Следует отметить, что у женщин высоких ампутаций проведено в 1,3 раза больше, чем у мужчин, что возможно объяснить преобладанием среди пациенток нейроишемической формы СДС (табл. 2).

В итоге, больные с гнойно-некротическими формами СДС, поступившие в отделение гнойной хирургии по экстренным показаниям, чаще всего нуждались в ампутации нижних конечностей (за год 355 больных – 72%). В том числе высокие ампутации проведены у 134 па-

циентов, что составляет 27,2% от числа поступивших в стационар, т.е. каждому 3–4-му больному с СДС (см. табл. 2). На момент выписки из стационара у 12 человек не было обеих нижних конечностей (2,4% госпитализированных пациентов).

Что же касается летальности, то за период с января по декабрь 2007 г. в стационаре умерли 45 больных с СДС (9,1% от числа всех пациентов). Среди них преобладали женщины (33 пациентки) и были 12 мужчин (соотношение полов 11:4 соответственно). Средний возраст умерших женщин составил $71,3 \pm 8,9$ года, средний возраст мужчин – $62,6 \pm 9,2$ года и не превышал средний возраст остальных больных ($68,1 \pm 12,4$ и $61,0 \pm 13,6$ года соответственно). Длительность СД составила $15,4 \pm 6,3$ года, впервые выявлен диабет у 4 пациентов.

Большинство умерших пациентов, 42 человека (95,6%), имели нейроишемическую форму СДС, из них 32 (71,1%) больным при поступлении были выполнены ампутации нижних конечностей, что сопоставимо с процентом ампутации среди всех госпитализированных в стационаре (72%). Однако среди умерших только 2 (6,3%) ампутации были на уровне стопы, 3 (9,4%) – на уровне голени, все остальные выполнены на уровне бедра (26 больных – 81,2%). Без обеих нижних конечностей остались 2 человека.

Средняя длительность пребывания в стационаре от начала госпитализации до смерти составила $10,4 \pm 3,8$ дня. При этом основной причиной смерти у больных с СДС была прогрессирующая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, на 2-м месте стояла полиорганская недостаточность (рис. 3).

Мы оценили абсолютный риск летального исхода у больных с СДС в зависимости от предшествующей операции. Так, после высокой ампутации на уровне бедра умерли 27,7% пациентов, т.е. каждый 3–4-й больной, перенесший подобный вид оперативного вмешательства (рис. 4).

Следовательно, высокие ампутации на уровне бедра у больных с СДС сопряжены со значительным риском смерти в раннем послеоперационном периоде [10, 11], и, очевидно, именно тяжелая сопутствующая соматическая патология вносит существенный вклад в летальный исход. Риск смертельного исхода после высокой ампутации на уровне бедра превышает таковой после ампутаций на уровне стопы или голени в 3 раза.

Рис. 3. Причины смерти у больных с гнойно-некротическими формами СДС по данным СПб ГУЗ ГБ №14.

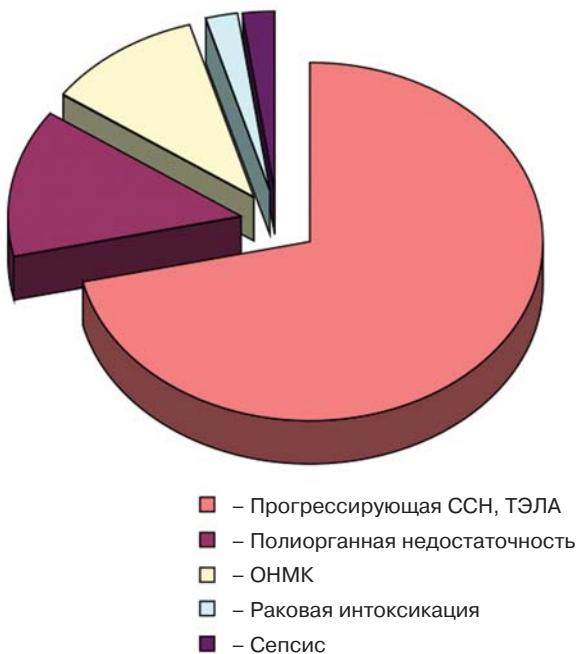
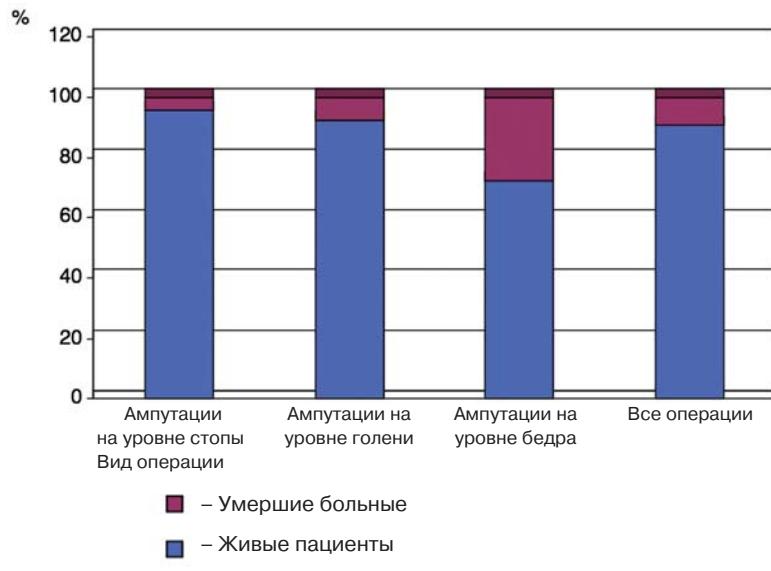


Рис. 4. Абсолютный риск смерти у больных с гнойно-некротическими формами СДС в зависимости от предшествующего оперативного вмешательства по данным СПб ГУЗ ГБ №14.



В целом длительность пребывания в стационаре у больных с СДС составила $25,3 \pm 17,2$ дня (от 1 до 90 дней). Большинство пациентов, перенесших оперативное вмешательство в пределах стопы (вскрытие флегмоны стопы, ампутации пальцев стопы), выписаны из стационара с открытыми ранами площадью от 1,2 до 120 см² (средний размер раневого дефекта $56,8 \pm 14,9$ см²). У 4 пациентов раневой дефект закрыт в результате аутодермопластики свободным кожным лоскутом и у 4 больных были наложены первичные швы.

В дальнейшем мы попытались отследить, насколько быстро заживали послеоперационные раны, потребовалось ли повторные операции и связанные с ними госпитализации, выживаемость и причины смерти у больных с СДС после выписки из стационара на протяжении года.

Оказалось, что длительность заживления послеоперационных ран составила от 1 мес до 1 года и определялась прежде всего формой СДС (в среднем 2,2 и 6,8 мес для нейропатической и нейроишемической формы соответственно).

При нейропатической форме СДС длительность заживания зависела в основном от места расположения раны (подошвенная поверхность) и повторного инфицирования.

Разгрузка нижних конечностей после выписки из стационара была осуществлена только у 33 (9,1%) больных, преимущественным методом разгрузки были кресло-каталка, костыли. В дальнейшем в течение года ортопедическую коррекцию в виде ортопедической обуви, стелек, протезов получили 12% пациентов.

По данным только одного района города, из 43 (13,9%) пациентов, перенесших оперативное лечение в стационаре, 6 находились в дальнейшем под наблюдением в диабетцентре, 13 (30,2%) человек были ранее зарегистрированы у эндокринологов по месту жительства, причем сведений об ампутациях в поликлиниках не было, остальные пациенты (24 человека – 55,8%) не числились в реестре как больные СД.

В итоге у 161 (44,8%) больного из числа перенесших оперативное вмешательство на стопе в течение года вновь развивались язвенные, гнойно-некротические поражения стоп, в 99 случаях (20,2% от общего числа больных с СДС) потребовавшие повторных госпитализаций в стационар в течение года.

Из них у 46 (46,5%) пациентов причиной повторных госпитализаций

послужили открытые, незажившие раны после перенесенных ранее операций на стопе. Таким пациентам в последующем были выполнены дополнительные ампутации на уровне стопы (20 больных – 43,5%), высокие ампутации на уровне голени (5 человек – 10,9%) и на уровне бедра (7 пациентов – 15,2%).

В случае ранее перенесенных высоких ампутаций (92 пациента) 7 больным потребовались повторные госпитализации для выполнения вскрытия, дренирования, реампутации культи нижней конечности, что составило 7,4% от числа всех выполненных за год высоких ампутаций.

В течение года после выписки умерли 89 больных, основной причиной смерти, как и в случае смерти в стационаре, служило прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Общая летальность, таким образом, составила 27,3% (134 человека), т.е. в течение года после операции умер каждый 3–4-й больной с гнойно-некротическими формами СДС.

Следовательно, если учесть, что в городе в 2007 г. были зарегистрированы около 103 000 больных СД, только в отделении гнойной хирургии СПб ГУЗ ГБ №14 выполняется 3–4 ампутации на 1000 пациентов в год. Это позволяет предположить, что в целом в городе частота выполнения ампутаций у больных с СДС высока и составляет до 10 на 1000 больных в год.

Выводы

В целом анализ полученных данных у больных с СДС, госпитализированных в СПб ГУЗ ГБ №14 за период с января по декабрь 2007 г., позволяет сделать следующие выводы:

1. Среди больных с гнойно-некротическими формами СДС преобладает сочетанное поражение периферических нервов и магистральных сосудов нижних конечностей (73,1% больных). Эти пациенты нуждаются в выполнении высоких ампутаций на уровне голени и бедра в 5 раз чаще, чем при нейропатической форме СДС, что обусловлено вкладом ишемии в развитие и прогрессирование заболевания.
2. Частота высоких ампутаций у больных с нейропатической формой СДС составляет 6,8% и определяется тяжестью инфекционного процесса, связанного с ассоциациями высоко резидентных штаммов микроорганизмов, не чувствительных к традиционной эмпирической антибактериальной терапии.
3. После высокой ампутации на уровне бедра в раннем послеоперационном периоде погибает каждый 3–4-й пациент. Около 1/3 всех пациентов умирают в течение 1-го года, что определяется тяжестью сопутствующей соматической патологии, инфекционного процесса, самого СД и его осложнений.
4. В течение года у каждого 2-го пациента вновь развивались язвенные, гнойно-некротические поражения стоп, каждый 4–5-й пациент был госпитализирован в стационар повторно, из них каждому 2-му выполнены дополнительные ампутации на уровне стопы, каждому 3–4-му – высокая ампутация конечности.

Для уменьшения числа ампутаций у больных с нейроишемической формой СДС важно предварительное улучшение сосудистого кровотока методами баллонной ангиопластики и сосудистых операций [1, 4, 9, 10].

Больным с гнойно-некротическими формами СДС необходима специфическая антибактериальная терапия, соответствующая виду возбудителя у данного конкретного пациента [1, 5, 9].

Все больные с СДС, даже с впервые установленным СД, после ампутаций нижних конечностей переходят в группу пациентов с тяжелыми осложнениями СД, с высоким риском повторных ампутаций, нуждаются в регулярном комплексном наблюдении специалистов и плановых повторных госпитализациях [1, 4, 10, 11].

Литература

1. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. М.: Практическая медицина, 2005.
2. Дедов И.И. Новые технологии в диагностике и лечении патологии почек при сахарном диабете. Материалы Всероссийского конгресса «Диабет и почки». М., 2009.
3. Шадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия и макуллярный отек. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. Труды XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2009.
4. Бреговский В.В., Зайцева А.А., Залевская А.Г. и др. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. СПб.: ДИИЯ, 2004.
5. Светухин А.М., Земляной А.Б. Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических форм диабетической стопы. Под. ред. В.Д.Федорова, А.М.Светухина. Избранный курс лекций по гнойной хирургии. М.: Миклош, 2004; с. 153–72.
6. Abbott C., Carrington A., Ashe H. The North-West diabetes foot care study: incidence of, and risk factors of, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002; 19: 377–84.
7. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC. Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–62.

8. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. По результатам 5-летней деятельности научно-практического проекта «Мобильный диабет-центр». М., 2008.
9. Armstrong DG, Lavery LA (eds). Clinical Care of the Diabetic Foot. American Diabetes Association, 2005.
10. An initiative of the International Diabetes Federation and the World Health Organization. Diabetes and foot care: put feet first prevent amputations. Belgium, 2005.
11. Nassar S. Pre-and Post-Operative Services for the Amputee with Diabetes. What the health care provider needs to know to prepare and care for amputee patients. American Diabetes Association, 2007.
12. Morris AD, McAlpine R, Steinke D, Boyle DI. Diabetes and lower-limb amputations in the community. A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 1998; 21 (5): 738–43.
13. Muller IS, de Grauw WJ, van Gerwen WH. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in Dutch primary health care. *Diabetes Care* 2002; 25 (3): 570–4.

Совершенствование специализированной хирургической помощи при инфекционных осложнениях тяжелой сочетанной травмы

В.А.Шафалинов, В.Е.Розанов, С.И.Чиж, А.И.Болотников

Кафедра хирургии Государственного института усовершенствования врачей
Министерства обороны РФ, Москва

Введение

Одним из наиболее частых осложнений при тяжелой сочетанной травме (ТСТ) являются инфекционные осложнения, частота которых достигает 50–60% и которые в 70% случаев являются причиной летальных исходов [8, 9, 15, 17].

Высокая летальность у таких пострадавших обусловлена в первую очередь отсутствием единых подходов в выборе обоснованных методов хирургического лечения инфекционных осложнений ТСТ – ИОТСТ [3, 4, 14]. Все вышеизложенное указывает на высокую актуальность комплексного подхода при организации хирургического лечения инфекционных осложнений ТСТ.

Материалы и методы

Материалом исследования стали 1463 пострадавших в крупномасштабных катастрофах, среди которых у 505 (34,5%) человек возникли разнообразные хирургические инфекционные осложнения. Средняя тяжесть травмы по системе ISS [7, 16] составила $28,4 \pm 2,9$ балла, состояния по APACHE II [10–13] – $29,1 \pm 2,7$, шока по [$\pm 1/\Gamma$] критерию [1, 2, 5, 6] – $17,1 \pm 1,8$, дефицит ОЦК – $33,2 \pm 2,1$.

Результаты и обсуждение

Разработка хирургической тактики при ИОТСТ складывалась из 2 больших направлений. Первое направление состояло из общих положений хирургической тактики: оп-

ределение показаний, сроков и последовательности оперативных вмешательств в зависимости от характера, тяжести, локализации инфекционного очага и прогнозических критериев. Второе – частные вопросы хирургической тактики: выбор методов лечения различных видов хирургической инфекции.

При ИОТСТ выполняли хирургические вмешательства, которые подразделяли на неотложные, отсроченные и плановые (см. рисунок).

Хирургическая активность при ИОТСТ составила 94,1%, при этом удельный вес неотложных хирургических вмешательств – 6,4%. Показанием к ним являлись осложнения, представленные в табл. 1.

Неотложные операции предназначались для спасения жизни пострадавшим. Состояние у них обычно расценивалось как тяжелое или крайне тяжелое, но у анестезиологов-реаниматологов было время для проведения предоперационной подготовки, направленной на стабилизацию гемодинамики и дыхания. Этот срок не превышал 2–4 ч с момента диагностики осложнения.

Частота отсроченных операций составляет 36,1% (табл. 2). Отсроченные операции проводились при таких инфекционных осложнениях, без устранения которых в течение 12–24 ч с момента возникновения, развивались угрожающие жизни последствия.

Таблица 1. Характер и частота инфекционных осложнений, потребовавших выполнения неотложных операций

Осложнения	Частота наблюдений	
	абс.	%
Острый абсцесс легкого, осложненный пиопневмотораксом	11	2,4
Острый абсцесс легкого, осложненный пиопневмотораксом и аррозивным кровотечением	8	1,7
Острый абсцесс мозга с распадом и аррозивным кровотечением из парасагитальных вен	1	0,2
Острый абсцесс мозга с прогрессирующим развитием компрессионно-дислокационного синдрома	3	0,6
Гнойный медиастинит	2	0,4
Инфицирование венозного трансплантата конечности с развитием аррозивного кровотечения	5	1,1
Всего...	30	6,4

Плановые хирургические вмешательства при ИОТСТ представлены в табл. 3.

Плановые операции, как правило, предназначались для устранения инфекционных осложнений, приводящих к развитию тяжелых отдаленных последствий. Они наряду с устранением очага инфекции носили и профилактическую направленность.

Отличительной особенностью хирургических вмешательств при ИОТСТ является необходимость выполнять несколько операций у одного пострадавшего. Так, по 1 операции у одного пострадавшего выполняли в 58,3% случаев, по 2 – в 30,5%, по 3 – в 8,8%, по 4 – в 2,4%.

Такое положение потребовало разработки хирургической тактики, предусматривающей последовательность выполнения операций у одного пострадавшего. Операции классифицировали на однократные, одноэтапные (симультанные или последовательные в ходе одного наркоза) и поэтапные (с разрывом во времени).

По 2 операции и более у одного пострадавшего симульгантно выполнялись в 3,7% наблюдений, последовательно – в 30,2% и поэтапно – в 66,1%.

Симультанные и последовательные в ходе одного наркоза оперативные вмешательства выполняли в основном по первичным неотложным показаниям (36,7%), где риск выполнения их максимальный, но оправдан целью каждой такой операции – спасение жизни пострадавшего. Такая же цель, но с меньшим риском преследовалась и при выполнении указанных операций по первичным отсроченным показаниям, составивших 56,3%. В плановом порядке выполнение симультанных и последовательных в ходе одного наркоза операций преследует уже другие цели: сокращение времени оперативных вмешательств со всеми вытекающими из этого преимуществами. Однако риск проведения их должен быть сведен к минимуму, что при тяжелой механической сочетанной травме достигается редко, поэтому частота выполнения таких операций в плановом порядке невелика и составляет в наших наблюдениях 18,7%.

Заключение

Полагаем, что разработанная хирургическая тактика лечения ИОТСТ является оптимальной, так как она позволила сократить летальность в 2,7 раза по сравнению с «традиционными» методами ($p<0,01$).

Литература

- Гринев М.В., Фролов Г.М. Хирургическая тактика при шокогенных множественных и сочетанных травмах опорно-двигательного аппарата. Вестн. травматол. и ортопед. 1994; 1: 4–9.
- Гринев М.В. Сочетанная травма: сущность проблемы, пути решения. Оказание помощи при сочетанной травме: Сборник научных трудов. М: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 1997; 108: 15–9.
- Ермолов А.С., Абакумов М.М., Соколов В.А. и др. Общие вопросы оказания медицинской помощи при сочетанной травме. Хирургия. 2003; с. 7–11.
- Лебедев В.Ф., Рожков А.С. Инфекционные осложнения тяжелой травмы: достижения и проблемы. Воен.-мед. журн. 2001; 10: 40–5.
- Цибин Ю.Н., Гальцева И.В., Рыбаков И.Р. Прогнозирование тяжести травматического шока в клинике. Травмат. Л. 1975; 2: 75–85.
- Цибин Ю.Н. Многофакторная оценка тяжести травматического шока в клинике. Вестн. хир. 1980; 125 (9): 62–7.
- Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluation emergency care. J Trauma 1974; 14: 187–96.

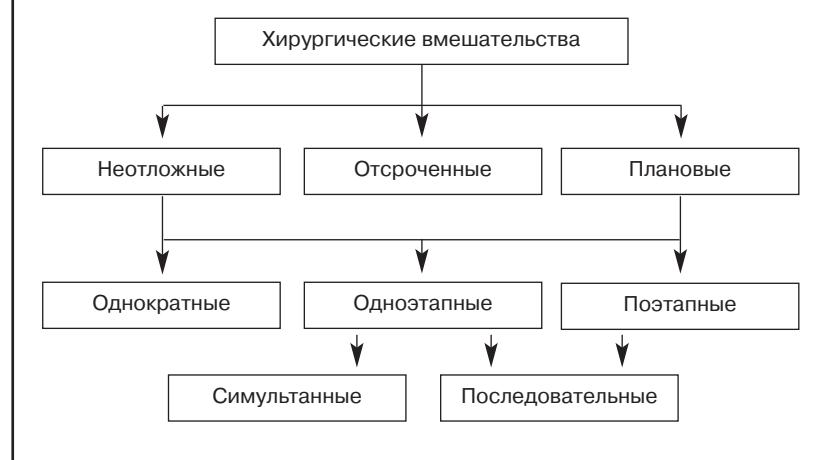
Таблица 2. Характер инфекционных осложнений, потребовавших выполнения отсроченных операций

Осложнения	Частота наблюдений	
	абс.	%
Внеорганные абсцессы брюшной полости	14	3,0
Абсцессы печени	17	3,7
Абсцессы поджелудочной железы	6	1,3
Флегмона тазовой клетчатки	23	4,9
Парапанкреатические и забрюшинные флегмоны	14	3,0
Эмпиема плевры	14	3,0
Субдуральная эмпиема	2	0,4
Перитонит	10	2,1
Флегмоны и гангрены конечностей	9	1,9
Нагноение свернувшегося гемоторакса	4	0,9
Гнойно-некротический панкреатит	26	5,6
Нагноение раны передней брюшной стенки с эвентрацией внутренних органов	10	2,1
Острый гнойный эпидурит	2	0,4
Острый посттравматический остеит	16	3,4
Всего...	167	36,1

Таблица 3. Характер инфекционных осложнений, потребовавших выполнения плановых операций

Характер осложнений	Частота наблюдений	
	абс.	%
Нагноение ран	113	24,4
Нагноение мягких тканей вокруг спиц	25	5,4
Пролежни	37	8,0
Остеомиелит длинных костей	42	9,1
Остеомиелит ребер	13	2,8
Остеомиелит грудины	6	1,3
Остеомиелит костей таза	22	4,8
Остеомиелит позвонков	3	0,6
Сакроилеит	5	1,1
Всего...	266	57,5

Классификация хирургических вмешательств при ИОТСТ.



8. Bardenbeuer M, Obertacke U, Waydhas C. Epidemiology of the severely juturea patient. Unfallchirurg 2000; 103 (56): 355–63.
9. Choudhry MA, Haque F, Khan M et al. Enteral nutritional supplementation prevents mesenteric lymph node T-cell suppression in burn injury. Crit Care Med 2003; 31 (6): 1764–70.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE-II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE-II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818.
12. Knaus WA, Douglas W, Draper E. Development of APACHE. Crit Care Med 1989; 17: 181–5.
13. Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Comparison of clinical assessment with APACHE II for predicting mortality risk in patients admitted to a medical intensive care unit. JAMA 1988; 260: 1739.
14. Nast-Kolb D, Arfinkoln N, Rucholtz S. Multiple organ failure still major cause of morbidity but mortality in blunt multiple trauma. J Trauma 2001; 51 (5): 835–41.
15. Norton JA. Surgery. Basic Science and Clinical New York: Springer-Verlag. 2000; p. 2170.
16. Rowles JM et al. The use of injury scoring in the evaluation of the Kegworth MI air crash. J Trauma 1992; 32 (4): 441–7.
17. Verill D, Barton C, Beasley W et al. The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. Chest 2005; 128: 673–83.

Современные антисептические препараты в лечении парэндопротезной инфекции

Н.А.Кузнецов, В.Г.Никитин, Е.Б.Телешова, А.А.Мильчаков

Кафедра общей хирургии лечебного факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава РФ», Москва

Введение

Увеличение количества оперативных вмешательств по эндопротезированию суставов, расширение показаний к нему, недостаток специализированных медицинских центров и кажущаяся легкость техники операции привели к росту числа послеоперационных осложнений. При этом в настоящее время частота гнойных осложнений, по данным различных авторов, составляет 0,9–17,4%. Консервативное лечение данной патологии в большинстве случаев неэффективно, а длительное сохранение инфицированного эндопротеза приводит к развитию и прогрессированию хронического остеомиелитического процесса. В результате удаления эндопротеза

такие больные становятся инвалидами, так как повторное эндопротезирование возможно не ранее чем через 1,5 года и только при условии купирования остеомиелитического процесса [2].

При развитии локальной инфекции после операций по эндопротезированию в большинстве случаев микробный возбудитель высеваются в монокультуре, а среди выявляемых ассоциаций преобладают аэробно-анаэробные формы. Как правило, превалирует *Staphylococcus aureus* (часто MRSA) как в случаях инфицирования в зоне установления эндопротеза, так и в случаях развития остеомиелита. Из грамотрицательных бактерий при развитии местного инфекционного процесса в

зоне эндопротеза чаще выделяют микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, а при развитии хронического остеомиелита – *Pseudomonas aeruginosa* [1, 3].

В настоящее время в патогенезе парэндопротезной инфекции большое значение уделяют роли бактериальных биопленок как одной из форм существования колоний микроорганизмов. Под биопленками понимают структурированное сообщество бактериальных клеток, заключенное в полимерный матрикс и прикрепленное к инертным или живым поверхностям. При морфологических исследованиях интраоперационного материала, полученного от пациентов с парэндопротезной инфекцией, обнаруживали биоплен-

Таблица 1. Сравнительная эффективность антисептических препаратов *in vitro* (метод диффузии в агар)

Антисептик	Диоксидин 1%		Димексид		Йодопирон 1%		ПГМБ 0,1%		ПГМБ 0,2%		Хлоргексидин 0,05%		NaCl 0,9%	
Вид агара	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
<i>Staphylococcus aureus</i> (музейный штамм)	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R
<i>Escherichia coli</i> (музейный штамм)	S	S	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (музейный штамм)	R	R	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	R	R
<i>Staphylococcus aureus</i> 99	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R
<i>Staphylococcus aureus</i> MR 131	S	S	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 7216	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	S	S	R	R
<i>Escherichia coli</i> 158	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R

Примечание. Здесь и в табл. 2.: S – sensitive (чувствительно), R – resistant (устойчиво).

ки, состоящие из *Staph. aureus*, *Pseud. aeruginosa* и других патогенных микроорганизмов. Биопленки обеспечивают входящим в их состав бактериям защиту от факторов резистентности хозяина. Кроме того, бактерии оказываются нечувствительны к антибактериальным препаратам. В ряде публикаций формирование биопленок из патогенных микроорганизмов признано ведущим фактором в развитии паразандопротезной инфекции и одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения этой группы пациентов [4].

Антимикробный препарат для местной антисептической химиотерапии у пациентов с паразандопротезной инфекцией должен быть достаточно эффективным по степени выраженности своего действия и спектру antimикробной активности, обеспечивать достаточно продолжительный бактерицидный эффект, сохранять antimикробную активность в жидкой среде, содержащей кровь. Также антисептик не

должен препятствовать течению reparativno-regeneratorskikh processov v biologicheskikh tkaniakh.

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе можно встретить неоднократные упоминания о применении антисептиков нового поколения с целью терапии инфекционно-воспалительных заболеваний самой различной локализации. Одним из таких средств является полигексаметилен-бигуанида гидрохлорид (ПГМБ), который сравнительно недавно применяется в отечественной медицине в самых различных областях хирургии при проведении местной антисептической терапии. Концентрат ПГМБ содержит 20% водный раствор ПГМБ и 1% раствор полизитиленгликоля. Активным компонентом данного антисептика является ПГМБ. При его применении для орошения ран отмечается практически полное отсутствие его всасывания тканями организма.

Целью настоящего исследования послужила разработка наиболее

эффективного антисептического комплекса для санации остеомиелитического очага.

Материалы и методы

На первом этапе нами было выполнено предварительное экспериментальное бактериологическое исследование. Проведено сравнительное экспериментальное бактериологическое исследование *in vitro* 2 рабочих концентраций ПГМБ и местных химических антисептиков (повидон-йода, диоксида, хлоргексидина, димексида), наиболее часто применяемых в клинике с целью местной антисептической терапии гнойных очагов. Эксперимент включал в себя 5 серий опытов. В качестве питательных сред были использованы агар Мюллера–Хинтона (А) и 5% кровяной агар Мюллера–Хинтона (Б) с добавлением равных доз терапевтических концентраций наиболее широко применяемых в клинике химических антисептиков различных групп. Были использованы 1% рас-

Таблица 2. Сравнительная эффективность антисептических препаратов по отношению к наиболее частым возбудителям остеомиелита *in vitro* (метод серийных разведений в жидкой среде)

Микроорганизм	Концентрация 10 ⁶	Димексид	Йодопирон 1%	Гипохлорит натрия	Хлоргексидин 0,1% + H ₂ O ₂ 50/50%	ПГМБ 0,1%	ПГМБ 0,2%	Хлоргексидин 0,1%	Диоксидин 1%	0,9% раствор NaCl
<i>Escherichia coli</i>	3	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	4	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	5	R	S	S	S	S	S	S	S	R
	6	R	S	S	S	S	S	S	S	R
	7	R	S	S	S	S	S	S	S	R
	8	R	S	S	S	S	S	S	S	R
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	3	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	4	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	5	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	6	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	7	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	8	R	S	S	S	S	S	S	S	R
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	3	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	4	R	S	S	S	S	S	S	S	R
	5	R	S	S	S	S	S	S	S	R
	6	R	S	S	S	S	S	S	S	R
	7	R	S	S	S	S	S	S	S	R
	8	R	S	S	S	S	S	S	S	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	R	S	S	S	R	S	S	S	R
	4	R	S	S	S	R	S	S	R	R
	5	R	S	S	S	R	S	S	R	R
	6	R	S	S	S	R	S	S	R	R
	7	R	S	S	S	R	S	S	R	R
	8	R	S	S	S	R	S	S	R	R

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с паразандопротезной инфекцией

Группы пациентов	Послеоперационный период, сут	Общий койко-день, сут	Результаты хирургического лечения					
			абсолютное количество пациентов					
			хороший		удовлетворительный		неудовлетворительный	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=34)	25,2±6,3	35,2±12,7	18	53,0	15	44,1	1	2,9
Контрольная группа (n=31)	32,3±7,2	45,5±17,5	9	29,0	18	58,1	4	12,9

твр повидон-йода, 1% раствор диоксицидина, 0,05% водный раствор хлоргексидина, раствор димексида, 0,1 и 0,2% растворы ПГМБ. В качестве контроля к агару добавляли физиологический раствор хлорида натрия в равном объемном соотношении.

На поверхность агара, приготовленного с добавлением указанных выше антисептиков, высевались культуры различных видов патогенных аэробных возбудителей остеомиелита. Для эксперимента были использованы 3 культуры музейных штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*. Кроме того, нами были использованы госпитальные штаммы микроорганизмов, выделенные у пациентов, страдающих хроническим остеомиелитом и парэндопротезной инфекцией в количестве 6. Чашки Петри термостатировались в течение 48 ч при 37°C, после чего оценивали результат. Однако следует отметить, что данная методика дает только качественный результат, т.е. определяет наличие или отсутствие чувствительности тестового микроорганизма к антисептику. В связи с этим нами был проведен дополнительный эксперимент – определение сравнительной эффективности химических антисептиков методом количественной оценки подавляющей концентрации в условиях *in vitro*. В данном эксперименте было дополнительно исследовано 2 химических антисептика: гипохлорит натрия и смесь 3% раствора перекиси водорода с 0,1% раствором хлоргексидина. Данные антисептики имеют нестабильную химическую структуру. В связи с этим исследование их эффективности методом диффузии в агар нецелесообразно.

В основу клинического исследования положен опыт лечения 65 пациентов с парэндопротезной инфекцией: 34 пациентам в качестве антисептика для периоперационной санации раны использовали 0,2 и 0,1% раствор ПГМБ, у 31 пациента с этой целью использовали раствор хлоргексидина биглюконата.

Хирургическое вмешательство у пациентов с парэндопротезной инфекцией проводили в соответствии с общепринятыми классическими схемами. Оперативный доступ осуществляли в соответствии с учетом анатомически наиболее удобного доступа к инфицированному эндопротезу, а также с учетом расположения свищевых ходов. После обработки операционного поля свищевые ходы прокрашивали

вышеуказанной смесью метилено-вого синего с раствором перекиси водорода. Разрез кожи проводили с частичным или полным иссечением старого послеоперационного рубца и имеющихся свищевых ходов единственным блоком. Далее определяли распространность и глубину поражения, после чего выполняли радикальную фистулэктомию с обязательным иссечением всех прокрашенных тканей. Удаленные инфицированные ткани в обязательном порядке направляли на морфологическое исследование. При полном обнажении эндопротеза его удаляли.

По ходу оперативного вмешательства осуществляли неоднократное промывание операционной раны 0,2% раствором ПГМБ в основной группе пациентов, а раствором хлоргексидина биглюконата – в контрольной группе. После удаления эндопротеза окончательно решали вопрос об объеме некрэктомии, необходимости установки цементного спейсера, способе установки дренажей с целью осуществления послеоперационного проточно-промывного дренирования. В состав цемента, используемого для формирования спейсеров, дополнительно включали антибактериальные препараты широкого спектра действия. После формирования спейсера и установки его ножки в открытый после удаления эндопротеза костный канал вправляли его головку в вертлужную впадину. Зону оперативного вмешательства укрывали местными мышцами и фасциями. В тех случаях, когда спейсер не устанавливали, открытый костно-мозговой канал и вертлужную впадину дренировали. После установки спейсера параллельно ему устанавливали силиконовые встречные перфорированные дренажи. Операционную рану послойно ушивали отдельными узловыми швами из атравматического рассасывающегося синтетического материала.

В послеоперационном периоде осуществляли постоянное промывание раны 0,1% раствором ПГМБ в основной группе и раствором хлоргексидина биглюконата – в контрольной группе. Объем промывного раствора составлял не менее 1000 мл/сут при скорости подачи раствора не менее 20–30 капель в минуту. Проточно-промывную систему удаляли на 10–14-е сутки при наличии бактериологических данных об отсутствии роста патогенных микроорганизмов в промывных водах.

Анализ результатов лечения паци-

ентов носил характер комплексной клинической оценки. Оценивали функциональный исход лечения, длительность ремиссии инфекционного процесса и возможность дальнейшего репротезирования пораженного сустава. На основании сочетания вышеуказанных характеристик исхода лечения выделяли хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный результаты. Хорошим клиническим результатом лечения считали стойкое купирование местного инфекционного процесса (в том числе отсутствие рецидива заболевания) в сочетании с полным или частичным восстановлением функции сустава и опороспособности конечности при сохранении возможности репротезирования. Результат лечения считали удовлетворительным, если срок ремиссии инфекционного процесса не превышал 1 года, имелось снижение функции сустава, но при этом сохранялась перспектива его репротезирования в будущем. Наличие раннего рецидива инфекционного процесса со значительным снижением функции сустава вплоть до полной ее утраты и отсутствие каких-либо перспектив по репротезированию расценивали как неудовлетворительный результат лечения.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного эксперимента представлены в табл. 1, 2. Анализируя результаты предварительного эксперимента, следует отметить, что ни к одному из тестируемых антисептиков мы не выявили промежуточной чувствительности или зависимости роста микроорганизма от тестовых концентраций антисептика. Большинство тестовых антисептиков обладало достаточно широким спектром действия, в том числе и в отношении максимальных концентраций тестовых культур микроорганизмов. При этом наибольший спектр антимикробного действия в отношении максимальных концентраций тестовых микроорганизмов был выявлен у раствора йодопирона, гипохлорита натрия, хлоргексидина, смеси хлоргексидина и 3% перекиси водорода, взятой в соотношении 1:1. Кроме того, аналогичный и максимально широкий спектр антимикробной активности зафиксирован в эксперименте у 0,2% раствора ПГМБ. Таким образом, в проведенных экспериментах объективно доказана способность раствора ПГМБ длительно сохранять антимикробную активность в кровяной среде. Учитывая высокое содержа-

ние крови в раневой среде в момент проведения операций у пациентов с послеоперационным остеомиелитом, мы решили отдать предпочтение 0,2% раствору ПГМБ в использовании с целью периоперационной санации остеомиелитических очагов.

В ходе клинического исследования было отмечено, что ПГМБ обладает широким спектром антибактериального действия и эффективен даже при низких концентрациях. Он обладает малой степенью токсичности. При его использовании не отмечалось случаев развития резистентности микроорганизмов или аллергических реакций. ПГМБ имеет хорошие фунгицидные и бактерицидные характеристики, а в присутствии белка эти свойства ослабляются незначительно. Токсичность ПГМБ при правильном применении минимальна. Токсичность полиэтиленгликоля проявляется в дозах, превышающих 50 г/кг массы тела, поэтому, учитывая низкую концентрацию полиэтиленгликоля в концентрате ПГМБ, можно считать, что он не усиливает токсичность рабочего раствора. Также было показано, что ПГМБ является антисептиком широкого спектра действия, высокоэффективным в отношении *Staphylococcus aureus*, *Clostridium sphenoides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Proteus morganii* и *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*, *Achromobacter agglomerans*. Антисептическое действие ПГМБ не снижается в присутствии раневого отделяемого и, что очень важно, – цельной крови. Особо следует отметить, что отсутствует его повреждающее действие на грануляционную ткань. Нанесение ПГМБ на рану безболезненно, также не отмечено раздражающего действия препарата на кожу.

Анализ результатов лечения пациентов с парэндопротезной инфекцией показал, что наилучшие результаты в группе, где для санации раны применяли раствор ПГМБ (табл. 3). У 53% пациентов основной группы достигнут хороший результат лечения: удалось добиться стойкого купирования остеомиелитического процесса при сохранении или незначительном снижении функции конечности. При этом срок ремиссии достигал 3 лет и более. В дальнейшем всем пациентам данной группы было выполнено репротезирование. Подобный результат у пациентов контрольной группы достигнут лишь в 29% случаев. Удовлетворительный результат лечения был достигнут у 44,1% пациентов основной группы и у 58,1% пациентов контрольной группы. У данных пациентов имел место рецидив инфекции после удаления эндопротеза в течение 1-го года после осуществления санации инфекционного очага. При этом перспектива репротезирования сустава в будущем была очевидна, однако в течение срока наблюдения данная операция не была выполнена ни одному из этих больных. У 2,9% пациентов основной группы имели место неудовлетворительные результаты лечения с возникновением раннего рецидива остеомиелита и утратой функции конечности без дальнейших перспектив по репротезированию пораженного сустава. В контрольной группе неудовлетворительные результаты были отмечены у 12,9% пациентов.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с парэндопротезной инфекцией интраоперационное использование ПГМБ и последующая длительная санация

остаточной полости посредством активного проточно-промывного дренирования с применением ПГМБ позволяет уменьшить частоту послеоперационных раневых осложнений. При этом в ране создаются условия для более быстрого купирования воспалительной реакции за счет эффективной санации патологического очага, в том числе при наличии в нем полирезистентной госпитальной микрофлоры. Также нами было отмечено значительное увеличение сроков ремиссии заболевания. Подобный лечебный эффект позволяет раньше выполнить пациентам репротезирование сустава и восстановить функцию конечности. Кроме того, в ряде случаев при отказе пациента от удаления эндопротеза применение ПГМБ при выполнении санирующих операций позволило купировать воспалительные явления и увеличить длительность ремиссии заболевания, сохранив достаточно высокое качество жизни.

Литература

1. Зубков М.М. Этиология, антибиотико-профилактика и антимикробная химиотерапия гнойных осложнений повреждений костей и суставов. Дис... кан. мед. наук. М., 2000.
2. Никитин Г.Д., Рак А.В. и др. Хирургическое лечение остеомиелита. СПб.: Русская графика, 2000.
3. Пхакаэзе Т.Я., Уразгильдеев З.И. и др. Гнойно-воспалительные процессы в области тазобедренного сустава у травматолого-ортопедических больных: микробиологические аспекты. Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. 2002; 1: 66–70.
4. Сидоренко С.В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека. Инфекции в хирургии. М., 2004; 2: 16–20.
5. Hugo WB. The mode of action of antiseptics. Handbuch der antiseptik. Berlin 1981; 1–2: 39–77.
6. P Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? Postgrad Med J 2000; 76: 479–83.

————— *

Стимуляция остеогенеза при операциях на фоне постинфекционных дефектов кости в травматологии и ортопедии

В.В.Бояринцев¹, А.А.Грицюк², А.П.Середа², Д.В.Давыдов², А.С.Самойлов¹, М.Г.Марченко²

¹Главное военно-медицинское управление МО РФ;

²Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Инфекционные осложнения в травматологии и ортопедии

Развивающаяся на поверхности имплантатов, используемых в травматологии и ортопедии (металл, полиэтилен, костный цемент), иммунная реакция на чужеродный материал, а также способность микробов к комплексной колонизации с образованием полисахаридного матрикса – биопленки, ингибирующей фагоцитоз и значительно снижающей эффективность антибиотиков [13], способствуют повышению риска развития инфекционных осложнений.

Другой особенностью оперативной травматологии и ортопедии с применением имплантатов является отсроченная манифестация инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), которые могут дебютировать спустя несколько месяцев и даже лет после операции. Так, глубокая инфекция в кости поддерживается за счет нали-

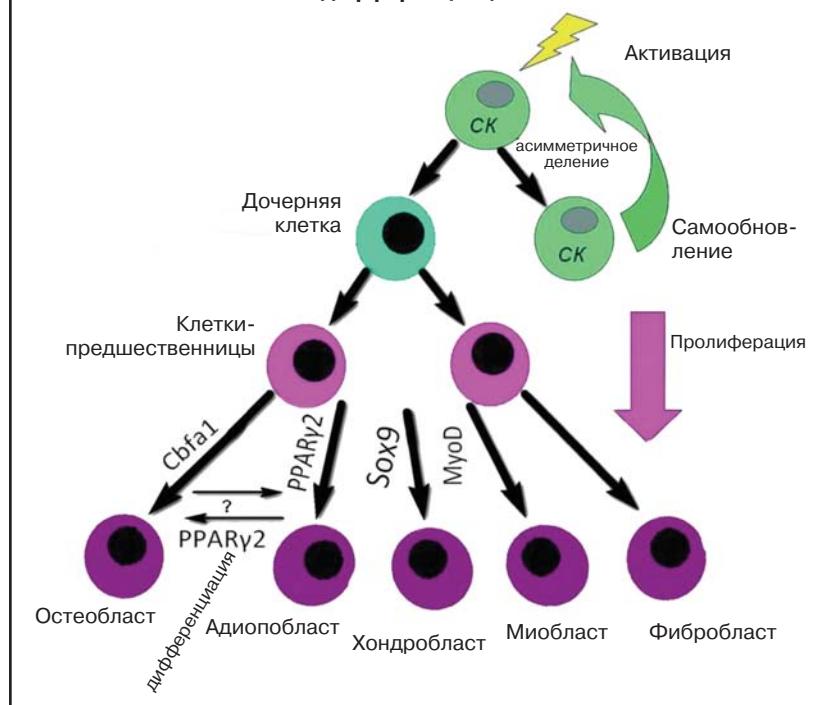
чия деваскуляризированного кортикального слоя, окруженного бактериями. Существование инфицированных, нежизнеспособных тканей, в анаэробных условиях контактирующих с металлическим имплантатом, неэффективной реакции макроорганизма, а также неадекватное лечение приводят к хронизации процесса [1]. Органические элементы некротизированной кости (секвестры) разрушаются под воздействием протеолитических ферментов макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. В наиболее ранние сроки (2–3 нед) резорбции подвергаются участки губчатой кости, остеолиз кортикальной части занимает по времени больше месяца. В начале секвестрация кости и остеолиз протекают на границе живой и некротизированной кости, однако достаточно быстро процесс начинает расширяться [5]. Более того, ремоделяция костной ткани угнетается персистирующими инфекционным процессом, что вместе с зонами компенсаторного остеосклероза в значительной мере затрудняет последующую остеоинтеграцию металлоконструкции [1, 4]. Проведение на этом фоне эндопротезирования тазобедренного сустава затруднено наличием сниженной регенераторной активности костной ткани наряду с наличием дефектов кости, ставящих под угрозу достаточную первичную и вторичную стабильность компонентов эндопротеза.

Для предотвращения ИОХВ в оперативной ортопедии необходимы тщательное соблюдение правил асептики и адекватная периоперационная антибиотикопрофилактика. У пациентов с высоким риском глубоких ИОХВ целесообразно выполнять имплантацию металлоконструкций с активными поверхностями: использование цемента с антибиотиком [15], применение стальных имплантатов, имплантов с поверхностью, импрегнированной антибиотиками [11], с плазменным напылением полимера SiO_x с включением в состав покрытия ионов серебра [7].

Из существующих основных направлений лечения глубоких ИОХВ после эндопротезирования (среди наиболее частых причин, приводящих к ревизионному эндопротезированию за рубежом, доля инфекционных осложнений составляет 14,8% [8]) в настоящее время большинство хирургов отдают предпочтение одно- или двухэтапному ревизионному эндопротезированию [9], так как во многих случаях попытки сохранения эндопротеза не имеют успеха, а резекционная артропластика или артродез значительно ухудшают качество жизни пациентов [1, 4, 20].

Несмотря на успехи в создании биологически инертных материалов, совершенствование методов костной пластики, разработку современных моделей и разработку способов крепления эндопротезов и

Рис. 1. Самообновление и дифференциация мезенхимальных СК.



операционной техники, в настоящее время и в ближайшем будущем рассчитывать на снижение частоты ревизионных эндопротезирований без привлечения сил и средств смежных медицинских наук нельзя [18].

Тканевая инженерия. Стволовые клетки и транзиторные клетки мышечно-скелетных тканей

Тканевая инженерия, объединяя достижения многих наук, изучает все возможные факторы, способствующие или препятствующие восстановлению, замещению или регенерации органов и тканей [10, 12]. Стратегическими направлениями тканевой инженерии являются: трансплантация целых органов или тканей с использованием лоскутов на ножке и микрохирургических методик, трансплантация тонких срезов тканей, клеточных суспензий (трансфузия крови или костного мозга) и эндопротезное замещение тканей.

Стволовые клетки (СК) и транзиторные клетки (ТК) – клетки-предшественники, присутствуют во всех взрослых тканях и являются основой поддержания нормальной физиологии ткани (обеспечивают ее ремоделирование и репарацию при повреждении или заболевании) на протяжении всей жизни. На них влияют химические и физические факторы, изменяющие активность, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и сроки выживания. СК, являясь родоначальниками ТК, отличаются способностью к самообновлению путем асимметричного деления. ТК, имея ограниченную способность к самообновлению, дифференцируются в различные клеточные фенотипы [19] (рис. 1).

Популяции СК и ТК являются частью непрерывной системы регенерации практических всех тканей человека, в которой поколение старших клеток постоянно замещается поколениями молодых. В кости ТК развиваются в преостеобласти и затем в остеобласти, жизненный цикл которых равняется примерно 40 дням. Остеобласти представляют собой отдельную транзитную популяцию, дающую ростки формирования матрикса новой костной ткани, и являются источником костных клеток (остеоцитов и покровных клеток). Продолжительность жизни остеоцита или покровной клетки в кортикальной кости может достигать 20 лет до тех пор, пока в области их локализации не произойдет ремоделирование поколениями новых клеток, также беру-

щих начало от СК. Репарация и регенерация костной ткани после перелома или имплантации замещающего костного трансплантата происходит по такому же сценарию.

Источниками аутологичных клеток являются костный мозг, перитрабекулярные ткани губчатой кости, надкостница, хрящ, мышцы и жир. Аспирация костного мозга считается менее морбидной процедурой, позволяющей получить клеточную суспензию, практически сразу готовую для клинического применения: 1 мл суспензии содержит примерно 40 млн нуклеарных клеток и 2000 соединительнотканых ТК [17].

Перспективные направления практического применения соединительнотканых ТК

Из существующих направлений тканевой инженерии [19] с позиции травматологии и ортопедии технологии трансплантации выращенных *in vitro* соединительнотканых клеток-предшественниц имеют пока наилучшие перспективы. Выращенные клетки из мышечной, жировой ткани и костного мозга могут эффективно использоваться для регенерации костной, хрящевой, мышечной тканей и сухожилий [6].

В современной литературе удалось обнаружить только одну работу, опубликованную в 2008 г., посвященную применению СК при ревизионном протезировании тазобедренного сустава у овец. Авторы не обнаружили преимуществ в группе использования СК по краткосрочным и среднесрочным клиническим результатам по сравнению с группой контроля, но при морфологическом анализе в группе СК были обнаружены достоверные преимущества как в скорости, так и в объеме остеоинтеграции [16].

Так, представляется перспективным путь развития клеточных технологий для усиления остеоинтеграции в условиях постинфекционного дефицита костной ткани при

эндопротезировании и при выполнении интра- и цефаломедуллярного остеосинтеза.

Для подтверждения этой гипотезы было выполнено экспериментальное исследование, в ходе которого экспериментальные животные (кролики) были отобраны в 3 группы по 15 в каждой: 1-я – группа животных с установленными металлическими имплантами в бедренной кости; 2-я – группа животных с установленными металлическими имплантами в бедренной кости и биодеградируемым носителем (губка Спонгостан); 3-я – группа животных с установленными металлическими имплантами в бедренной кости и биодеградируемым носителем со СК.

Выполняли забор костного мозга, содержащий СК и ТК. Для остеогенного направления роста использовали дигидроксивитамин D₃. В ходе экспансии клетки монослоинко культивировали на биодеградируемом носителе в течение 2–3 нед (рис. 2).

После получения клеточного материала на биодеградируемом носителе выполняли хирургическое вмешательство. В созданный дефект кости помещали фрагмент эндопротеза тазобедренного сустава. Фрагмент устанавливали без губки, с биодеградируемой губкой без мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и на губку с выращенными СК в зависимости от того, в какую группу входил кролик (рис. 3).

По окончании 2, 4 и 6-го месяцев послеоперационного периода по 5 животных каждой группы выводили из эксперимента и выполняли рентгенологическое, остеоденситометрическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования бедренных костей (рис. 4).

Анализ полученных данных позволил выяснить, что показатели остеоинтеграции в 1 и 2-й группах не различались. В 3-й группе результаты исследования показали, что СК, помещенные в костное ложе перед установкой металлического им-

Рис. 2. Монослоинко культивирование СК на биодеградируемом носителе в питательной среде: а – световая микроскопия поверхности носителя с культурой клеток через 3 дня, б – через 7 дней.

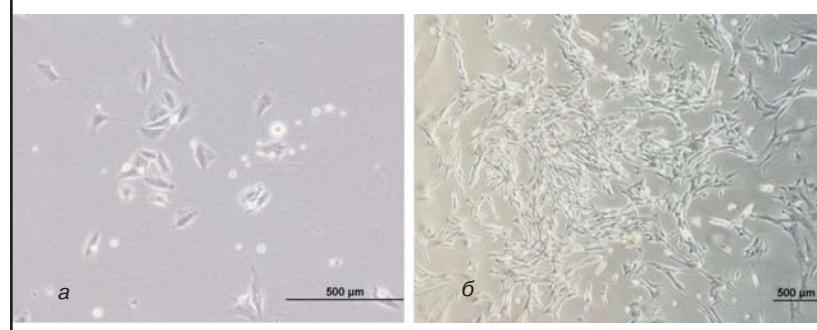


Рис. 3: а – внешний вид биодеградируемой губки со СК. б – имплантация фрагмента эндопротеза с губкой со СК. в – краевые дефекты кости заполнены губками со СК и без них. Провизорная фиксация титановой пластиной.

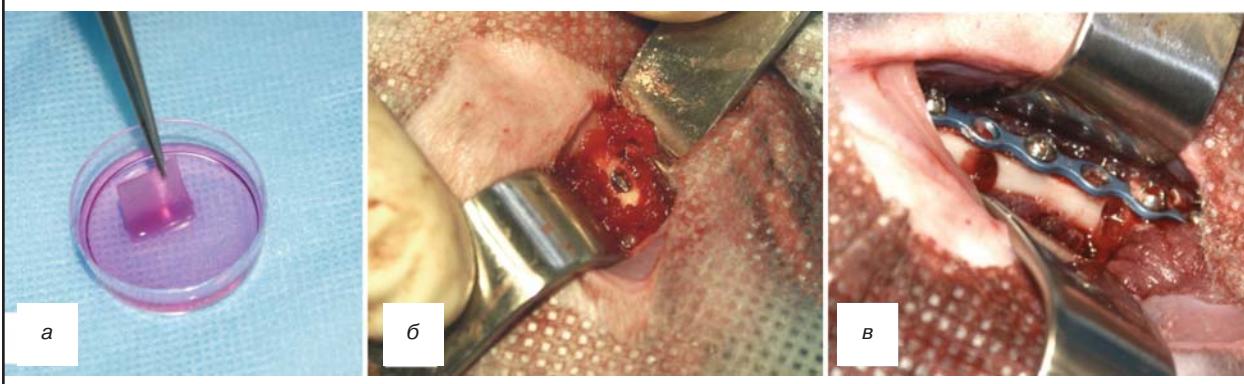
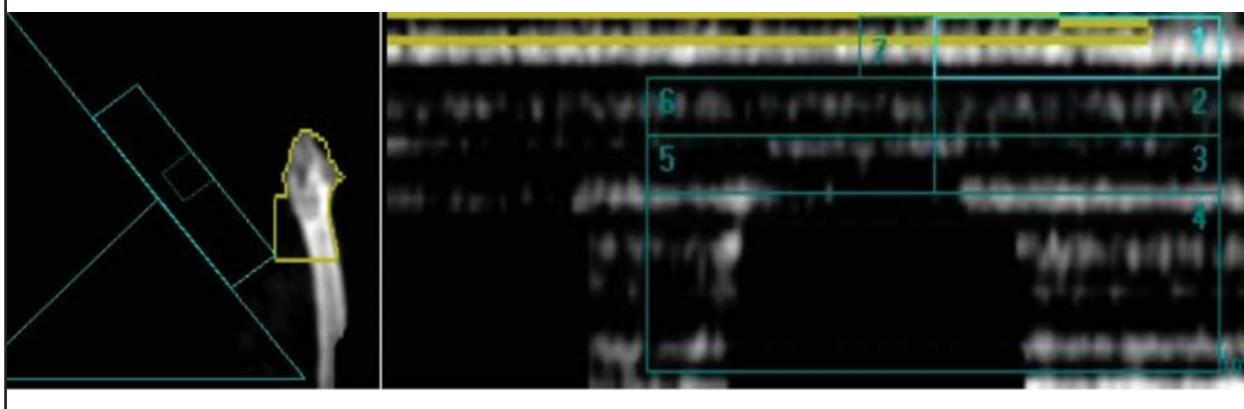


Рис. 4. Остеоденситометрический анализ перииmplантных областей (зоны 3–5) и близлежащих областей (зоны 1, 2, 6, 7).



планта (эндопротеза), позволяют на 25% увеличить в послеоперационном периоде (до 1 года) формирование новой костной ткани и на 12% – показатели костной массы и минеральной плотности костной ткани вокруг установленного металлического импланта. Это позволяет считать обоснованным применение данного принципа при операциях, выполняемых в условиях дефицита кости.

Полученные данные позволяют применять разработанную методику в операциях артрапластики тазобедренного сустава, когда нельзя исключить сниженную регенераторную активность и дефицит собственной костной ткани пациента, ставящих под угрозу вторичную стабильность устанавливаемого импланта. Метод позволяет помещать клетки в костное ложе на носителе, однако описанные в литературе уверенные положительные результаты применения МСК, экспандированных на остеотрансплантатах [2, 3, 14, 16], допускают комбинацию использования МСК на порозном носителе вместе с костной пластикой, если в этом возникает необходимость.

Литература

1. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: Руководство для врачей. Казань: Центр оперативной печати, 2006.
2. Девеев Р.В., Исаев А.А., Коциин А.Ю., Тихилов Р.М. Клеточные технологии в травматологии и ортопедии: пути развития. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2007; 2 (4): 18–31.
3. Девеев Р.В., Путинина Н.В., Иванов Д.Е. и др. Результаты трансплантации культуры аутогенных стromальных клеток костного мозга в область краевого дефекта длинных трубчатых костей. Травматология и ортопедия России. 2007; 2 (44): 57–63.
4. Кузьмин И.И., Исаева М.П. Проблема инфекционных осложнений в эндопротезировании суставов. Владивосток: Дальноречье, 2006.
5. Саевьев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство. В 3 т. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Судальцева Ю.Г., Бурунова В.В., Вахрушев И.В. и др. Сравнение способности к дифференцировке в ткани мезодермального происхождения мезенхимальных клеток человека, выделенных из разных источников. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2007; 1: 3–10.
7. Ali V, Bechert T, Steinrucke P et al. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. Biomaterials 2004; 25: 4383–91.
8. Bolotin MK, Hooper D, Stevenson KB et al. Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program. Improved Surveillance for Surgical Site Infections after Orthopedic Implantation Procedures: Extending Applications for Automated Data. Clin Infect Dis 2009.
9. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E et al. The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States. J Bone Jt Surg Am 2009; 91: 128–33.
10. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. J Cell Biochem 2006; 98: 1076–84.
11. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? Postgrad Med J 2000; 76: 479–83.
12. Griffith LG, Naughton GK. Tissue engineering – current challenges and expanding opportunities. Science 2002; 295: 1009–14.
13. Gristina AG. Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. Clin Orthop Relat Res 1994; 298 (1): 6–18.
14. Halvorsen YC, Wilkison WO, Gimble JM. Adipose-derived stromal cells – their utility and potential in bone formation. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24 (4): 41–4.
15. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-Loaded Bone Cement for Infection Prophylaxis in Total Joint Replacement. J Bone Jt Surg Am 2006; 88: 2487–500.
16. Korda M, Blunn G, Goodship A, Hua J. Use of mesenchymal stem cells to enhance bone formation around revision hip replacements. J Orthop Res 2008; 26 (6): 880–5.
17. Muschler GF, Boehm C, Easley K. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. J Bone Jt Surg Am 1997; 79: 1699–709. Erratum in: J Bone Jt Surg Am 1998; 80: 302.
18. National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA. <http://www.cdc.gov/nchs/FASTSTATS/insurg.htm>.
19. Patterson TbE, Kumagai K, Griffith L, Muschler GF. Cellular Strategies for Enhancement of Fracture Repair. J Bone Jt Surg Am 2008; 90: 111–9.
20. Stumpf KD, Notzli HP, Zanetti M et al. PDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. Radiology 2004; 231: 333–41.

1

Панкреонекроз – принципы
антимикробной терапии и профилактики

Б.Р.Гельфанд

Клиника факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ
РГМУ, Москва

2

Острый панкреатит

Заболеваемость за последние 20 лет увеличилась в 2 раза и в развитых странах составляет 10–30 человек на 100 000 населения в год.

Савельев В.С. и соавт., 2002.



4

Возможные пути инфицирования поджелудочной железы при панкреонекрозе

- Транслокация микроорганизмов из толстой кишки
- Гематогенное инфицирование из других источников (пневмония, ангиогенная инфекция)
- Трансперитонеальное инфицирование (инфицированный экссудат, нозокомиальное инфицирование)
- Трансбилиарный путь (через желчные пути)
- Из двенадцатиперстной кишки (через *ductus pancreaticus*)

5

Механизмы инфицирования поджелудочной железы при панкреатите



6

Возбудители инфекционных осложнений панкреонекроза

Осложнение	Частота выделения, %							
	Моно-инфекция	Поли-инфекция	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aer</i>	<i>Staph. spp.</i>	Энтерококки	Грибы	Анаэро-бы
Инфицированный панкреонекроз	66	34	47	10	2	3	6	—
Панреатогенный абсцесс	40	60	30	20	30	40	5	15

7

Микробиологическая характеристика панкреатогенной инфекции

Возбудители	Частота выделения, %	
	исходные данные	в процессе лечения
Грамположительные	55	72
Грамотрицательные	45	23
Грибы	–	6 (на фоне профилактики флуконазолом)

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 2002.

8

Особое значение антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе обусловлено:

- высокой частотой развития инфекционных осложнений панкреонекроза и их ведущей ролью в танатогенезе
- многофакторным характером инфицирования (эндогенная трансплантация, нозокомиальная инфекция)
- трудностью своевременной и точной дифференциальной диагностики «стерильных» и инфицированных форм
- высоким риском экстраабдоминальных инфекционных осложнений (особенно нозокомиальной пневмонии)

9

Антибактериальная профилактика и терапия при панкреонекрозе

Основой объективного определения тактики антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе является оценка тяжести состояния больного по интегральным шкалам:

- APACHE II
 – RANSON + PCT
 – GLASGOW

10

Антибактериальная профилактика и терапия при панкреонекрозе

Длительность АПТ при различных клинических формах панкреонекроза должна определяться:

- тяжелостью состояния больных
- продолжительностью многоэтапного хирургического лечения
- до значительного регресса симптомов системной воспалительной реакции (тяжелость состояния по APACHE II не более 3 баллов)

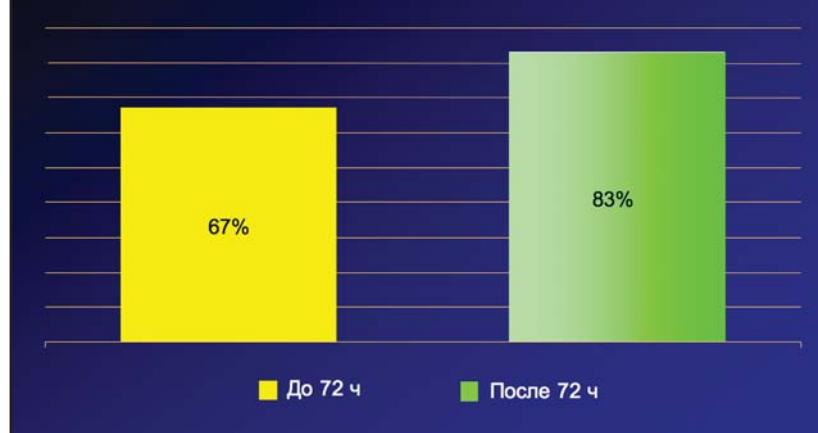
11

Частота инфицирования при ограниченном панкреонекрозе в зависимости от сроков назначения антибиотиков



12

Частота инфицирования при распространенном панкреонекрозе в зависимости от сроков назначения антибиотиков



13 Клиническая эффективность различных антибиотиков при деструктивном панкреатите

Антибиотик	Клиническая эффективность, %	
	в целом	APACHE выше 13 баллов
Меропенем	85	67
Имипенем	79	68
Цефепим	82	54
Пиперациллин/тазобактам	79	25
Тикарциллин/клавуланат	64	—
Пефлоксацин	78	51
Левофлоксацин	74	56
Моксифлоксацин	72	52

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 2002.



МЕРОНЕМ
меропенем

СОЗДАН БЫТЬ ПЕРВЫМ

**Надежный старт
в лечении серьезных инфекций:**

- высокий потенциал преодоления резистентности²
- активен в отношении основных и проблемных госпитальных патогенов^{1,4}
- экономичная результативность^{3,4}

Имеются противопоказания.

Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции.

Для получения информации о препарате обращайтесь в представительство компании Астра Зенека ЮК Лимитед.

119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1,
тел.: +7(495)799-56-99, факс. +7(495) 799-56-98

AstraZeneca 

1) Инструкция по применению препарата

2) Turner P., Diagnostic Microb. and Inf. Disease-56 (2006) 341-344

3) Крысанов И.С., Куликов А.Ю., Ягудина Р.И. РМЖ 2006

4) Яковлев С.В., Белобородов В.Б., Сидоренко С.В., Клиническая фармакология и терапия, 2005, 15 (2)

14 Результаты применения различных режимов антибактериальной терапии при панкреонекрозе

Режим АПТ	Тяжесть состояния по APACHE II (баллы)	Число больных, оперированных «по программе» n (%)	Частота пневмонии n (%)	Летальность n (%)
Системная АПТ+СДЖКТ (n=23)	16±2	13 (76)*	12 (52)	6 (26)
Системная АПТ без СДЖКТ (n=28)	15±2	9 (41)	15 (54)	10 (35)

*достоверность различий ($p<0,05$) между группами.

15 Летальность больных панкреонекрозом при различных режимах антимикробной терапии

Режим терапии	Летальность, %
Карбапенемы	21
Цефепим + метронидазол	27
Пефлоксацин + метронидазол	21

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 2002.

16

Антимикробные препараты выбора

- Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем)
- Цефалоспорины III–IV поколений
 - + антианаэробные препараты
- Цефоперазон/сульбактам
- Фторхинолоны (пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)
 - Достаточная пенетрация в ткани поджелудочной железы
 - Активность в отношении большинства возбудителей панкреатогенной инфекции

17 Кандидозная инфекция при панкреонекрозе

- Инвазивный кандидоз – 37%
- Развитие кандидоза – в 4 раза увеличивает летальность (OR=12,5)
- Кандидоз – независимый фактор риска летального исхода
- Отсутствие антимикотической терапии резко увеличивает риск летального исхода (OR=29,2)

Hoerauf A et al. Crit Care Med 1998; 26 (12): 2010.

18 Антибиотики при деструктивном панкреатите

- RCT, n=119
- Профилактика:
 - ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно, метронидазол 500 мг 2 раза в сутки внутривенно
- Показания:
 - синдром системной воспалительной реакции, полиорганная недостаточность, экстрапанкреатическая инфекция, повышение CRP
- Отсутствие эффекта по сравнению с группой плацебо

~~Ципрофлоксацин при деструктивном панкреатите~~

Isenmann R et al. Gastroenterology 2004; 126: 997–1004.

19 Антибиотикопрофилактика при деструктивном панкреатите

	Isenmann (2004)		Dellinger (2005)	
		p		p
Пациенты	114		100	
АБ-профилактика	48		40	
Плацебо	41		40	
Инфицированный панкреонекроз				
АБ-профилактика	12%	>0,05	23%	>0,05
Плацебо	14%		15%	
Необходимость в хирургическом вмешательстве				
АБ-профилактика	17%	>0,05	23%	>0,05
Плацебо	11%		24%	
Летальность				
АБ-профилактика	12%	>0,05	20%	>0,05
Плацебо	9%		18%	

Beger HG, Rau BM. World J Gastroenterol 2007; 13: 5043–51.

20

Раннее назначение антибиотиков при деструктивном панкреатите

- Мультицентровое, проспективное, двойное слепое RCT
- 32 центра в Северной Америке и Европе
- n=100, пациенты с подтвержденным деструктивным панкреатитом
- Сравнение назначения меропенема (n=50, 1 г 3 раза в сутки внутривенно) и плацебо (n=50) в течение 5 дней после появления симптоматики

	Меропенем	Плацебо	<i>p</i>
Летальность, %	20	18	0,799
Частота инфицирования, %	18	12	0,401

Dellinger EP et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. Ann Surg 2007; 245: 674–83.

21

Обсуждение результатов RCT профилактического назначения антибиотиков при тяжелом остром панкреатите

Isenmann R et al. Gastroenterology 2004; 126: 997–1004.

Dellinger EP et al. Ann Surg 2007; 245: 674–83.

- Оба исследования включают значительный процент пациентов в плацебо-группе, которые все-таки получали антибиотики, хотя их и применяли в среднем в течение 3 нед после рандомизации (объективная помеха, однако лечение тяжелого панкреонекроза требует «гибкости»)
- Соответствие результатов в группах лечения и контроля лишний раз доказывает, что назначение антибиотиков «по требованию» так же эффективно, как и их профилактическое назначение

Howard TJ. Ann Surg 2007; 245 (5): 684–5.

22

Обсуждение результатов RCT профилактического назначения антибиотиков при тяжелом остром панкреатите

Isenmann R et al. Gastroenterology 2004; 126: 997–1004.

Dellinger EP et al. Ann Surg 2007; 245: 674–83.

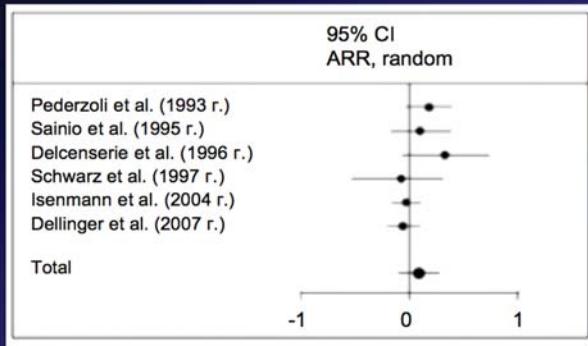
- Исследование Dellinger EP и соавт. было закончено до первоначально планируемого набора 240 больных в связи с ограниченными ресурсами
- Гипотезой было следующее: снижение предполагаемой в плацебо-группе 40% частоты инфекционных осложнений до 20% под влиянием профилактики антибиотиками, однако частота инфекции в плацебо-группе R.Isenmann и соавт. была только 17%, а в исследовании E.Dellinger и соавт. – 12% (причины такой низкой частоты непонятны)
- Для получения в будущих исследованиях достоверных данных о снижении частоты инфицирования с 20 до 10% необходимо провести скрининг приблизительно 8383 пациентов и рандомизировать 1006! (Неразрешимая в настоящее время задача, учитывая эпидемиологию и гетерогенность популяции больных с деструктивным панкреатитом.)

Howard TJ. Ann Surg 2007; 245 (5): 684–5.

23

Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе

Снижение абсолютного риска инфицирования

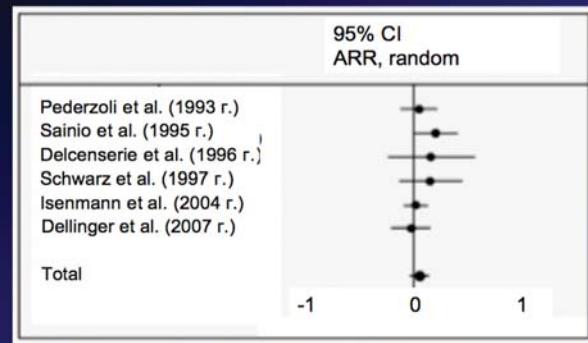


Annemarie C de Vries et al. Randomized Controlled Trials of Antibiotic Prophylaxis in Severe Acute Pancreatitis: Relationship between Methodological Quality and Outcome Pancreatology 2007; 7: 531–8.

24

Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе

Снижение абсолютного риска летального исхода



Annemarie C de Vries et al. Randomized Controlled Trials of Antibiotic Prophylaxis in Severe Acute Pancreatitis: Relationship between Methodological Quality and Outcome Pancreatology 2007; 7: 531–8.

25

Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе

- Метаанализ 7 RCT исследований
- n=467
- Инфицирование:
 - контроль – 22,9%
 - антибиотики – 17,8% (RR–0,81)
- Летальность
 - контроль – 15,2%
 - антибиотики – 9,3% (RR–0,70)
- Антибиотики → статистически достоверное снижение LOS

Bai Y et al. Am J Gastroenterol, 2007.

26

Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе

- Метаанализ 10 RCT
- Значительное снижение частоты инфицирования, сепсиса, необходимости оперативных вмешательств при назначении карбапенемов (но не «старых» фторхинолонов и цефалоспоринов в комбинации с метронидазолом)
- Влияние на летальность не выявлено

Dambrauskas Z et al. Medicina (Kaunas) 2007; 43 (4).

27

Антибиотики при деструктивном панкреатите

- Сравнение микробиологической структуры до рутинного использования антибиотиков при панкреонекрозе (1977–1992 гг.) и в период рутинного назначения антибиотиков (1993–2001 гг.)
- Не отмечено изменений спектра возбудителей, увеличения резистентности к β -лактамам и частоты грибковой суперинфекции

Howard TJ et al. J Am Coll Surg 2006; 195: 759–67.

28

Антибиотики при деструктивном панкреатите

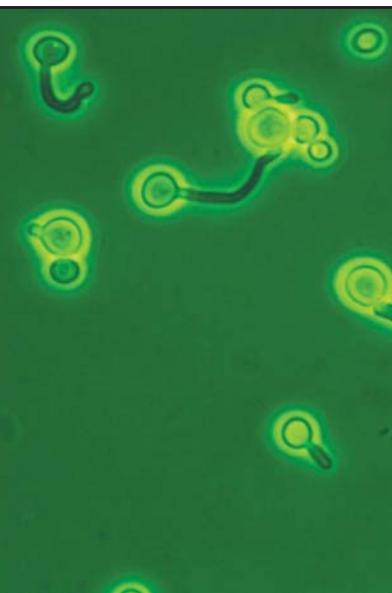
- ...в настоящее время имеется достаточно экспериментальных и клинических доказательств, подтверждающих эффективность профилактического назначения антибиотиков при деструктивном панкреатите...

Rello J, Koleff M, Diaz E, Rodriguez A. Infection Diseases in Critical Care 2007; p. 555–64.

1 Кандидемия
и острый
диссеминированный
кандидоз у больных
в отделениях
реанимации и
интенсивной терапии

Н.Н.Климко

Кафедра клинической микологии
Санкт-Петербургской медицинской
академии последипломного
образования



2 Кандидемия и острый
диссеминированный кандидоз

Кандидемия – однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной у больного с температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$ или другими признаками генерализованной воспалительной реакции

- **Острый диссеминированный кандидоз** (ОДК) – кандидемия в сочетании с выявлением *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) или выявление *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций
- **Код по МКБ-10:** В 37.7
- **Другие названия:** кандидозная септицемия, кандидозный сепсис.
- Кандидемия и ОДК наиболее часто развиваются у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), гематологических и онкологических отделений, а также у больных с распространенными ожогами
- При возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитализации увеличивается в 1,8–2,5 раза, продолжительность лечения – на 3–30 дней, стоимость лечения – в 1,5–3 раза

3 Эпидемиология и факторы риска

- В последние десятилетия отмечено значительное увеличение распространенности внутрибольничных инвазивных (**глубоких**) микозов
- Наиболее частым возбудителем инвазивных микозов являются грибы рода *Candida*, наиболее распространенным вариантом инвазивного кандидоза – кандидемия и ОДК
- *Candida spp.* составляют от 5 до 17% возбудителей сепсиса у больных в ОРИТ
- Кандидемия и ОДК возникают у 0,3–2,5% больных в ОРИТ

Факторы риска развития кандидемии и ОДК у больных в ОРИТ:

- пребывание в ОРИТ более 4 дней
- тяжелое состояние больного
- распространенная (≥ 2 локусов) поверхностная колонизация *Candida spp.*
- применение антибиотиков широкого спектра действия, стероидов или иммуносупрессоров
- длительное использование центрального венозного катетера
- перфорация или хирургическое лечение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)
- инфицированный панкреонекроз
- полное парентеральное питание
- искусственная вентиляция легких
- гемодиализ
- повторные гемотрансфузии
- сахарный диабет
- нейтропения

4 Возбудители, их чувствительность к антимикотикам *in vitro*

- Источником возбудителей кандидемии и ОДК обычно (60–80%) является эндогенная микробиота, поскольку *Candida* spp. – естественные обитатели слизистых оболочек и кожи человека. Однако у 20–40% больных происходит внутрибольничное заражение, например, через руки медицинского персонала при нарушении правил асептики.
- Спектр возбудителей кандидемии и ОДК в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций и пр.
- Большинство (93–97%) возбудителей составляют *C. albicans* (15–60%), *C. parapsilosis* (5–40%), *C. glabrata* (5–25%), *C. tropicalis* (5–15%) и *C. krusei* (3–7%). Примерно 3–7% возбудителей составляют *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa*, *C. kefir* и пр.
- Вид *Candida* коррелирует с чувствительностью к противогрибковым препаратам *in vitro* (табл. 1).
- Неоправданно широкое применение антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии приводит к уменьшению доли *C. albicans* среди возбудителей кандидемии и ОДК и к увеличению частоты резистентности к флуконазолу.
- В нашей стране за последние годы значительно увеличилась частота резистентных к флуконазолу изолятов *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. albicans*.
- В нашей стране частота резистентных к флуконазолу штаммов среди возбудителей кандидемии и ОДК составляет 15–30%, а в некоторых стационарах достигает 50%.
- К вориконазолу чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae* и др.; повышение показателей МПК отмечено у *C. glabrata* и *C. krusei*. Вориконазол может быть неактивен против резистентных к флуконазолу *Candida* spp., за исключением *C. krusei*.
- К амфотерицину В могут быть устойчивы *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, а также резистентные к флуконазолу *C. glabrata* и *C. krusei*.
- Каспофунгин активен против 99% грибов рода *Candida*, повышенные показатели МПК отмечены у некоторых штаммов *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii*, хотя каспофунгин в обычных дозах успешно применяют при обусловленных этими возбудителями инфекциях.

5 Таблица 1. Возбудители, их чувствительность к антимикотикам *in vitro*

	Вориконазол	Флуконазол	Амфотерицин В	Каспофунгин
<i>C.albicans</i>	ч	ч	ч	ч
<i>C.tropicalis</i>	ч	ч/ч-дз	ч	ч
<i>C.parapsilosis</i>	ч	ч/ч-дз	ч	ч
<i>C.glabrata</i>	ч/ч-дз	ч-дз/р	ч/р	ч
<i>C.krusei</i>	ч	р	ч/р	ч
<i>C.lusitaniae</i>	ч	ч	ч/р	ч

Примечание: ч – чувствительность, ч-дз – дозозависимая чувствительность, р – резистентность.

- В нашей стране за последние годы значительно увеличилась частота резистентных к флуконазолу изолятов *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. albicans*.
- Вторичная устойчивость *Candida* spp. к антимикотикам развивается относительно редко, как правило, при длительном или повторном применении противогрибковых препаратов у иммуносупримированных больных.
- **Все возбудители, выделенные из крови или других стерильных в норме биосубстратов, должны быть идентифицированы до вида, показано определение их чувствительности к флуконазолу *in vitro* стандартными методами**

6 Клинические признаки

- Клинические признаки кандидемии неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса.
- Рефрактерное к применению антибиотиков широкого спектра действия повышение температуры тела больше 38°C выявляют у 95–97% больных, острую дыхательную недостаточность – у 20–25%, инфекционно-токсический шок – у 15–25%, признаки поражения различных органов – у 30–40%.
- При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей организма, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются легкие, почки, органы зрения, головной мозг, сердце, кости, а также кожа и подкожная клетчатка.
- Поражение легких выявляют у 15–40% больных, клинические признаки неспецифичны или отсутствуют в связи с тяжестью состояния или искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). При рентгенографии легких альвеолярную инфильтрацию выявляют у 60–80% больных, очаги с нечеткими контурами – у 30–40%, а симптом «воздушной бронхограммы» – у 5–10%. При компьютерной томографии (КТ) легких очаги с нечеткими контурами выявляют у 80–100% больных, связанные с сосудами очаги – у 40–50%, альвеолярную инфильтрацию – у 60–80%, симптом «воздушной бронхограммы» – у 40–50%, инфильтрацию по типу «матового стекла» – у 20–30%, симптом «кореола» – у 10%.

7

(Продолжение)

- **Нефрит** (5–20% больных) сопровождается развитием микроабсцессов, лихорадкой, ознобом, болью в пояснице или животе, изменениями в анализах мочи; острая почечная недостаточность развивается у 5–15% больных.
- **Абсцесс головного мозга** (чаще у взрослых) или **менингит** (у новорожденных) развивается у 5–15% больных, клинические проявления неспецифичны (головная боль, светобоязнь, тошнота, рвота и очаговые неврологические симптомы).
- **Кандидозный эндокардит** развивается у 5–13% больных, миокардит или перикардит возникает реже. Дополнительные факторы риска: наличие протезов сердечных клапанов или сосудов, а также инъекционная наркомания. Чаще поражаются аортальный и митральный клапаны. Клинические проявления (лихорадка, сердцебиение, одышка и боли в области сердца) и ЭхоКГ – признаки неспецифичны, не отличаются от симптомов бактериального эндокардита.
- **Поражение кожи и подкожной клетчатки** (3–10%) характеризуется появлением папулезной сыпи диаметром 0,5–1,0 см или развитием подкожных абсцессов.
- **Кандидозный эндофталмит** (2–10%) характеризуется выраженной болью, нарушением и потерей зрения, может быть поздним осложнением и развиваться после системных проявлений кандидемии. Всем больным с кандидемией показана офтальмоскопия с расширением зрачка во время первичного обследования больного и во время оценки эффективности лечения.
- **Всем больным с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками необходимо провести обследование для выявления очагов диссеминации, а также повторные посевы крови и материала из выявленных очагов.**

Показан для
Эмпирической терапии

Кансидас®
каспофунгин

Доказательство. Опыт. Уверенность.

КАНСИДАС® – Установливая Новый Стандарт Противогрибковой Терапии

- Противогрибковая эффективность при эмпирической терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией¹
- продемонстрированная в исследованиях противогрибковая эффективность при:
 - Инвазивном кандидозе²
 - Инвазивном аспергиллезе^{3,*}
 - Эзофагеальном и орофарингеальном кандидозе^{4,5}
- Доказанный профиль безопасности⁶
- Инновационный механизм действия
- Удобное дозирование и введение один раз в сутки

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по его применению



† Зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA
Copyright © 2006 Merck & Co., Inc. Все права защищены.
121059, пл. Европы, 2, гостиница «Славянская-Радиссон»
Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76
www.msd.ru

* у больных, рефрактерных к другой терапии или не переносящих ее

Литература: 1. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus Liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004;351:1391–1402. 2. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2000;347(25):2020–2029.

3. Maertens J, Raad I, Petrillo G et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. Clin Infect Dis 2004;39: 1563–1571. 4. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis 2001;33:1529–1535. 5. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(2): 451–457. 6. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. Am J Med 2002;113:294–299.

8

Диагностика

- Диагностика основана на выявлении *Candida spp.* из крови и других стерильных в норме субстратов, эффективные стандартизированные серологические методы диагностики не разработаны
 - У больных с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками кандидемии и ОДК диагностические мероприятия следует проводить незамедлительно
 - Необходимо определить вид возбудителя, поскольку от этого зависит выбор противогрибкового препарата (см. табл. 1)
 - Очень важно оценить распространенность патологического процесса и выявить очаги диссеминации, поскольку от этого также зависит характер лечения
- Методы диагностики:**
- ✓ повторные посевы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар) – 2 раза в день в течение не менее 3 дней
 - ✓ посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера
 - ✓ микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, кал, промывная жидкость бронхов, отделяемое из дренажей и ран) для определения распространенности поверхностной колонизации
 - ✓ КТ или рентгенография легких
 - ✓ КТ или УЗИ брюшной полости
 - ✓ офтальмоскопия с расширением зрачка
 - ✓ биопсия очагов поражения
 - ✓ микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала
 - ✓ обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата

9

Прогноз

- При возникновении кандидемии вероятность летального исхода больных во время госпитализации увеличивается в 1,8–2,5 раза
- Общая летальность в течение 30 сут после выявления кандидемии и ОДК составляет 30–70%, атрибутивная летальность – 10–49%
- Примерно половина больных умирают в первые 14 сут после выявления кандидемии
- Установлено, что общая и атрибутивная летальность достоверно снижается при ранней адекватной антрафунгальной терапии, а также удалении (замене) центральных венозных катетеров

Прогностически неблагоприятные факторы:

- ✓ показатель APACHE II более 18
- ✓ злокачественное новообразование
- ✓ применение мочевого и артериального катетера
- ✓ мужской пол
- ✓ применение глюкокортикоидов
- ✓ вид возбудителя: кандидемия и ОДК, обусловленные *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. albicans*, отличаются более высокими показателями общей и атрибутивной летальности по сравнению с *C. parapsilosis*

10

Профилактика

- Антрафунгальная профилактика в ОРИТ не должна быть рутинной, ее следует проводить в отделениях с высокой, несмотря на соблюдение правил асептики, тщательный уход за катетерами и оптимизацию применения антибактериальных препаратов, частотой инвазивного кандидоза
- Установлено, что антрафунгальная профилактика целесообразна только в группах больных с частотой развития инвазивного кандидоза более 10%, например, у пациентов с повторной перфорацией ЖКТ
- Препарат выбора – флуконазол в дозе 400 мг/сут, который применяют до стабилизации состояния больного и исчезновения факторов риска развития инвазивного кандидоза.
- Применение малых доз флуконазола, а также использование других азолов (кетоконазола, итраконазола) или полиенов (нистатина и пр.) неэффективно и приводит к селекции резистентных к антимикотикам *Candida spp.*

Показания к проведению профилактики:

- ✓ повторная перфорация ЖКТ
- ✓ инфицированный ланкреонекроз
- ✓ наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза (внутривенный катетер, применение антибиотиков широкого спектра действия, панкреатит, гемодиализ, парентеральное питание, применение системных стероидов в течение 3 дней до ОРИТ, применение иммunoупрессоров в течение 7 дней до ОРИТ) в сочетании с распространенной (≥ 2 несвязанных локусов) поверхностной колонизацией *Candida spp.*
- ✓ пребывание в ОРИТ более 3 дней, наличие трех факторов риска инвазивного кандидоза (внутривенный катетер, проведение ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия более 3 дней). В сочетании с одним из следующих факторов риска (абдоминальная хирургия, парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, применение системных стероидов в течение 3 дней до ОРИТ, применение иммunoупрессоров в течение 7 дней до ОРИТ)

11

Эмпирическая терапия

- Эмпирическую антифунгальную терапию проводят больным с факторами риска инвазивного кандидоза и предполагаемыми клиническими признаками до получения результатов посевов крови, подтверждающими наличие кандидемии и ОДК
- Показания к проведению эмпирической антифунгальной терапии:
 - ✓ лечение в ОРИТ более 4 дней
 - ✓ наличие ТРЕХ факторов риска:
 - $t >38^{\circ}\text{C}$ или $t <36^{\circ}\text{C}$, или гипотензия, или лейкоцитоз
 - отсутствие или лечение других инфекций
 - ЦВК, ИВЛ и применение антибиотиков в 1–3-й день в ОРИТ
 - ✓ в сочетании с ОДНИМ из:
 - хирургическое вмешательство в течение недели до ОРИТ
 - панкреатит в течение недели до ОРИТ
 - стероиды или иммуносупрессоры в течение недели до ОРИТ
 - полное парентеральное питание в 1–3-й день в ОРИТ
 - гемодиализ в 1–3-й день в ОРИТ
- Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного:
 - ✓ каспофунгин
 - ✓ амфотерицин В
 - нормальная функция почек
 - нет нефротоксичных медикаментов
 - ✓ флуконазол:
 - стабильное состояние больного
 - азолы не использовали ранее
 - колонизация *C. albicans*
- Длительность терапии составляет не менее 5 дней после нормализации температуры тела и исчезновения других возможных признаков инвазивного кандидоза

12

Лечение

- При выявлении признаков инвазивного кандидоза антифунгальную терапию начинают безотлагательно, позднее назначение антимикотиков только после повторного выделения *Candida* spp. из крови и других субстратов увеличивает летальность
- Выбор противогрибкового препарата зависит от клинического состояния и возраста больного, наличия нейтропении, а также вида возбудителя и его чувствительности к противогрибковым препаратам (см. табл. 1).
- У клинически нестабильных больных, а также до идентификации возбудителя следует назначать фунгицидный препарат с низким риском резистентности возбудителя (например каспофунгин), применение флуконазола не показано в связи с его фунгистатической активностью и высокой вероятностью устойчивости возбудителя к флуконазолу.
- Флуконазол назначают после стабилизации состояния больного и выявления возбудителя, обычно чувствительного к флуконазолу (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*).
- Применение противогрибковых препаратов следует продолжать не менее 2 нед после исчезновения клинических признаков и эрадикации *Candida* spp. из крови и очагов поражения.
- Всем пациентам с кандидемией и ОДК показано раннее удаление (замена) всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников возбудителя (мочевые катетеры, шунты, протезов и пр.).
- Важным компонентом лечения является устранение или уменьшение выраженности факторов риска (коррекция нейтропении, отмена или снижение дозы глюкокортикоидероидов, оптимизация применения антибактериальных препаратов, компенсация сахарного диабета и др.).

13

(Продолжение)

Таблица 2. Особенности применения противогрибковых препаратов в ОРИТ

Амфотерицин В	Высокая частота инфузионных реакций (70%), почечной недостаточности ($\geq 30\%$) – необходимо мониторирование функции почек; при нарушении функции почек или печени – переход на каспофунгин; следует учитывать лекарственные взаимодействия
Флуконазол	При клиренсе креатинина <50 мл/мин – необходимо снижение дозы на 50%; следует учитывать лекарственные взаимодействия
Вориконазол	При клиренсе креатинина <50 мл/мин – переход на пероральный вориконазол или каспофунгин; при печеночной недостаточности – снижение дозы или отмена; следует учитывать лекарственные взаимодействия
Каспофунгин	При массе тела ≥ 80 кг – увеличение суточной дозы до 70 мг/сут, При печеночной недостаточности – снижение дозы до 35 мг/сут

Литература

Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. СПб.: Боргез, 2008.
Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 изолятов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. KMAX 2008; 10: 345–54.
Cornely O, Lasso M, Betts R et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother 2007; p. 363–9.
Lichtenstein C, Nguen TH, Schemmer P. Efficacy of caspofungin in invasive candidiasis and candidemia – de-escalation strategy. Mycoses 2008; 51: 35–46.
Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347: 2020–9.
Ostrosky-Zeichner L, Aranha L, Eggimann P et al. Preliminary results of a multicenter, international, retrospective study to validate a clinical prediction rule to identify critically-ill patients at risk of invasive candidiasis for treatment with empirical antifungal therapy (TREAT study). 48th ICAAC 2008; M-1853.
Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by IDSA. CID 2009; 48: 503–35.
Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 133–63.
Rex, Sobel. Prophylactic antifungal therapy in ICU. Clin Infect Dis 2001; 32: 1191–200.
Veselov A, Klimko N, Kretchikova O et al. Susceptibility of Candida isolates to fluconazole and voriconazole in Russia: the results of a 5-year prospective study. 48th ICAAC 2008; M-1532.
Vincent JL et al. Sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study. Crit Care Med 2006; 34: 344–53.

и н ф о р м а ц и я

Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин) – снова в России!

Глубокоуважаемые коллеги!

С радостью сообщаем Вам, что фирма «Wyeth» завершила процедуру регистрации препарата Тазоцин (пиперациллин/тазобактам) в Российской Федерации. Препарат представлен в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения в двух составах:

- пиперациллин 2000 мг с тазобактамом 250 мг
- пиперациллин 4000 мг с тазобактамом 500 мг

Препарат эффективен в отношении широкого спектра грамотрицательных бактерий, в том числе и штаммов продуцирующих β-лактамазы, а также анаэробных бактерий.

Показаниями к применению у взрослых и детей старше 12 лет являются:

- Инфекции нижних дыхательных путей
 - Интраабдоминальные инфекции
 - Инфекции кожи и мягких тканей
 - Септицемия
 - Гинекологические инфекции (в том числе эндометрит и аднексит в послеродовом периоде)
 - Бактериальная инфекция у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами)
 - Смешанные инфекции (вызванные грамположительными/грамотрицательными аэробными и анаэробными микроорганизмами)
 - Инфекции костей и суставов
- У детей в возрасте 2–12 лет:
- Интраабдоминальные инфекции
 - Бактериальная инфекция у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами)

Препарат Тазоцин является международным стандартом эмпирической терапии госпитальных инфекций. Этот препарат включен в ряд важнейших рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по лечению тяжелых инфекций, таких как нозокомиальная пневмония, интраабдоминальные инфекции и инфекции у больных с нейтропенией.

В Российской Федерации препарат Тазоцин включен в Национальные рекомендации «Нозокомиальная пневмония у взрослых», опубликованных в этом году под эгидой 6 авторитетных врачебных обществ как в качестве эмпирической, так и целенаправленной терапии (в том числе в отношении синегнойной палочки).

СОПРОТИВЛЕНИЕ БЕСПОЛЕЗНО

ТАЗОЦИН

(пиперациллин/тазобактам)



Профессиональный выбор для стартовой терапии серьёзных госпитальных инфекций

- Широкий спектр активности, включая анаэробы и штаммы, продуцирующие β -лактамазы¹
- Высокая эффективность и безопасность, доказанная клиническими исследованиями и многолетним опытом²
- Международный стандарт эмпирической терапии нозокомиальных инфекций³⁻⁵

Краткая информация о применению препарата Тазоцин

МНН: пиперациллин/тазобактам.

Фармацевтическая группа: антибиотик – пенициллин полусинтетический + ингибитор бета-лактамаз

Показания к применению: **Взрослые и дети старше 12 лет:** бактериальные инфекции нижних дыхательных путей; инфекции мочевыводящих путей (острояханные и неострояханные); интравабдоминальные инфекции; инфекции кожи и мягких тканей; гинекологические инфекции (включая эндометрит и аднексит в постоперационном периоде); бактериальная инфекция у больных с «нейтропенией» (в комбинации с аминогликозидами); инфекции костей и суставов; смешанные инфекции, вызванные Грам+ аэробыми и анаэробными микрорганизмами. Дети в возрасте от 2 до 12 лет: интравабдоминальные инфекции; инфекции на фоне нейтропении (в комбинации с аминогликозидами).

Противопоказания: Товщинная чувствительность к бета-лактамным препаратам и другим компонентам препарата или к ингибиторам бета-лактамаз. Детский возраст до 2 лет.

Способ применения и дозы: Тазоцин назначают в медленно струйно в течение не менее 3-5 мин или капельно в течение 20-30 мин.

Взрослые и дети старше 12 лет с нормальной функцией почек: средняя суточная доза – 12 г пиперациллина/1,5 г тазобактама, разделенная на 3-4 введения; максимальная суточная доза – 18 г пиперациллина/2,25 г тазобактама, в несколько введений.

Дети от 2 до 12 лет:

При нейтропении: У больных детей с нормальной функцией почек и массой тела менее 50 кг с ликоридкой, возникшей на фоне нейтропении, доза Тазоцина составляет 90 мг (80 мг пиперациллина/10 мг тазобактама) на килограмм массы тела, которую вводят каждые 6 часов в комбинации с аминогликозидом. У детей с массой тела более 50 кг доза соответствует взрослой, и вводится в комбинации с аминогликозидами.

При интравабдоминальной инфекции: У детей с массой тела до 40 кг и нормальной функцией почек рекомендуемая доза составляет 100 мг пиперациллина/12,5 мг тазобактама каждые 8 часов. Дети с массой тела более 40 кг и нормальной функцией почек назначают такую же дозу, как взрослым.

Лечение следует проводить не менее 5 дней и не более 14 дней.

При почечной недостаточности необходима коррекция дозы препарата с учётом степени нарушения функции почек.

Побочное действие:

Часто: тошнота рта, диарея, редко – псевдомембранный колит, кожная сыпь.

Полная информация о препарате Тазоцин содержится в инструкции по медицинскому применению, одобренной Росздравнадзором 25.05.09, РУ № 009976.

Литература: 1. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. 2007. 2. Gin A, et al. Piperacillin-tazobactam: β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007; 5 (3): 365-383. 3. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 388-416. 4. Российские Национальные рекомендации «Нозокомиальная пневмония у взрослых». М., 2009. 5. Masterson R.G. et al. J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 5-34.

