

инфекции в хирургии



РАСХИ



ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



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



объединённая
редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:
Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор:
Э.А. Шадзевский



Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:
Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:
Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:
В.С. Егорова, Т.А. Романовская,
С.Ю. Шульгина

Менеджер по работе с подписчиками:
Самойлина Наталья Евгеньевна
Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)
E-mail: samoilina@con-med.ru

инфекции в хирургии

Том 9

№4, 2011

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

Б.Р. Гельфанд
И.А. Ерюхин

Заместители главных редакторов:
Н.А. Ефименко, М.Д. Дибиров, С.А. Шляпников

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Содержание

ЮБИЛЕЙ	
К юбилею Анатолия Павловича Колесниченко	5
<hr/>	
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ	
Возможности и ограничения антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грамположительными возбудителями	
Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, Б.Р.Гельфанд	6
Клинико-лабораторное обоснование и практика лечения тяжелых инфекций, вызванных стафилококками	
В.Б.Белобородов	14
Ультразвуковая дилюция – новый метод исследования параметров центральной гемодинамики	
М.В.Бычинин, Г.М.Галстян, М.Ж.Алексанян, В.М.Городецкий	20
Уход за пациентом с острым респираторным дистресс-синдромом	
Б.З.Белоцерковский, Е.Б.Гельфанд, О.А.Мамонтова, И.Ю.Латышина	26
<hr/>	
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Особенности заживления ран при различных вариантах комбинированного лечения больных с метастазами рака горлани и горланоглотки	
М.Г.Марченко, В.В.Виноградов, С.С.Решульский	31
Сцинтиграфическая визуализация бактериальной транслокации при абдоминальном сепсисе в эксперименте	
Ю.М.Галеев, Е.Г.Григорьев, Ю.Б.Лишинов, М.В.Попов, К.А.Анафчин, О.В.Салато	35
Стрессовая гипергликемия при критических состояниях – клиническое значение и новый способ коррекции	
И.Н.Прелоус, И.Н.Лейдерман, А.В.Николенко	43
Влияние озонотерапии на микробиологическую характеристику возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у военнослужащих	
А.А.Засорин, Н.П.Макарова, С.А.Чернайдьев	47
Дисфункция печени и способы ее коррекции при абдоминальном сепсисе	
Т.П.Гоздик, В.С.Кононов, В.Д.Дорофеев, М.А.Нартайлаков	51
Опыт применения кларитромицина в практике интенсивной терапии нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких	
А.Г.Конашов, А.М.Беспалов, Т.М.Мартынова	56
<hr/>	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Сохранение эндопротеза передней брюшной стенки в условиях анаэробной клоstrидиальной инфекции, осложненной тяжелым сепсисом и септическим шоком. Клиническое наблюдение	
А.О.Жуков, А.Б.Земляной, Б.Ш.Гогия, А.А.Звягин, Л.А.Блатун, М.А.Алиева, В.А.Колтунов	61
ПРЕЗЕНТАЦИЯ	
Н.И.Пирогов. Хирургия без боли	65
<hr/>	
КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ	
Иммуноглобулины в лечении сепсиса. Раннее назначение IgM-обогащенного иммуноглобулина уменьшает риск летального исхода при тяжелом сепсисе и септическом шоке	
	73
<hr/>	
ANNIVERSARY	
On the occasion of A.P.Kolesnichenko's anniversary	
	5
<hr/>	
CLINICAL NOTE	
Possibilities and limitations of antimicrobial therapy for nosocomial pneumonia caused by polyresistant gram-positive pathogens	
D.N.Protsenko, E.B.Gelfand, B.Z.Belotserkovsky, B.R.Gelfand	6
Treatment for severe infections caused by staphylococcus: theory and practice	
V.B.Beloborodov	14
<hr/>	
Ultrasound dilution – a novel invasive method of hemodynamic monitoring	
M.V.Bychinin, G.M.Galstyan, M.G.Alexanyan, V.M.Gorodetsky	20
Care for a patient with acute respiratory distress syndrome	
B.Z.Belotserkovsky, E.B.Gelfand, O.A.Mamontova, I.Yu.Lapshina	26
<hr/>	
ORIGINAL INVESTIGATIONS	
Specific features of wound healing in different combination therapy options for patients with metastatic cancer of the larynx and laryngopharynx	
M.G.Marchenko, V.V.Vinogradov, S.S.Resbulsky	31
Scintigraphic visualization of bacterial translocation at experimental abdominal sepsis	
Yu.M.Galeev, E.G.Grigorev, Yu.B.Lishmanov, M.V.Popov, K.A.Aparcin, O.V.Salato	35
Stress hyperglycemia in critical conditions: clinical value and a new correction mode	
I.N.Prelous, I.N.Leiderman, A.V.Nikolenko	43
Influence of ozonotherapy on microbiological description of excitors suppurative diseases of soft tissues in militarymen	
A.A.Zasorin, N.P.Makarova, S.A.Chernyadyev	47
Hepatic dysfunction and its correction modalities in abdominal sepsis	
T.P.Gvozdik, V.S.Kononov, V.D.Dorofeyev, M.A.Nartaylakov	51
Experience with clarithromycin used in the practice of intensive care for ventilator-associated pneumonia	
A.G.Konashev, A.M.Bespalov, T.M.Martynova	56
<hr/>	
CLINICAL NOTE	
Preservation the anterior abdominal wall prosthesis in a necrotic infection complicated by severe sepsis and septic shock.	
Clinical observation	
A.O.Zhukov, A.B.Zemlyanoy, B.S.Gogiy, A.A.Zviagin, L.A.Blatun, M.A.Alieva, V.A.Koltunov	61
PRESENTATION	
N.I.Pirogov's introduction: pain-free surgery	65
<hr/>	
SHORT MESSAGE	
News in the treatment of sepsis and septic shock. The early use of IgM-enriched immunoglobulin reduces the risk of death in sepsis and septic shock	
	73

Анатолий Павлович Колесниченко

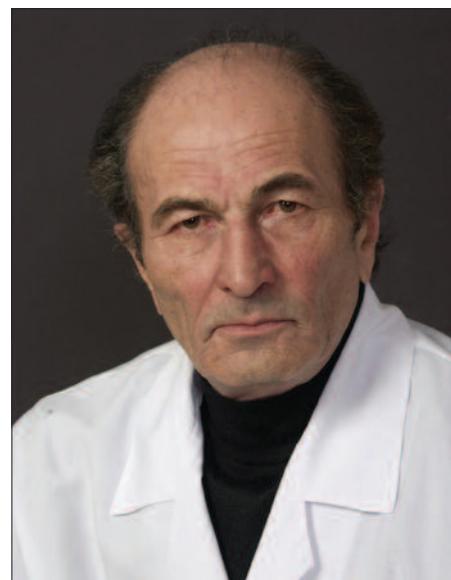
17 июля 2011 г. исполнилось 70 лет профессору кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого Анатолию Павловичу Колесниченко.

А.П.Колесниченко по окончанию в 1964 г. Красноярского государственного медицинского института посвятил свою жизнь анестезиологии и реаниматологии. Им последовательно пройден путь от ассистента кафедры детской хирургии по курсу анестезиологии до заведующего кафедрой. В 1972 г. он защитил кандидатскую диссертацию («Наркоз с автоматической вентиляцией легких при операциях в брюшной полости»), а в 1989 г. – докторскую диссертацию на тему «Тромбогеморрагические осложнения у детей с острой хирургической патологией». В 1990 г. А.П.Колесниченко организовал кафедру неотложной помощи и интенсивной терапии детского возраста, которую возглавлял в течение 6 лет. Именно в эти годы была улучшена подготовка студентов и врачей-педиатров по наиболее сложным проблемам оказания неотложной помощи и интенсивной терапии детям в критическими состояниями. Впоследствии до 2007 г. эти направления педагогической деятельности были продолжены на руководимой им кафедре анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМА.

В настоящее время А.П.Колесниченко работает профессором кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО и продолжает обучать педиатров, акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов наиболее важным аспектам интенсивной терапии.

Результаты его научных исследований отражены в более 350 статьях, опубликованных в отечественной и зарубежной печати, широко используются в повседневной медицинской практике. Он является автором и соавтором 6 монографий, постоянно передает свой опыт и знание молодым специалистам. За период своей педагогической деятельности Анатолий Павлович воспитал целую плеяду опытных специалистов анестезиологов-реаниматологов.

Под его руководством защищили диссертации 15 кандидатов и 3 доктора медицинских наук, многие из которых руководят кафедрами, отделениями, являются руководителями структурных подразделений здравоохранения. А.П.Колесниченко постоянно совершенствует методику преподавания анестезиологии и реаниматологии. В 2010 г. по его инициативе в Красноярском государственном университете имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого открыт научно-образовательный центр по анестезии и интенсивной терапии, целью которого является обучение специалистов различных отраслей медицины новейшим медицинским технологиям и внедрение инновационных методов лечения больных.



Редакция журнала искренне поздравляет и желает дальнейших успехов профессору А.П.Колесниченко.

Возможности и ограничения антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грамположительными возбудителями

Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, Б.Р.Гельфанд
ГБОУ ВПО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. В представленном обзоре подробно освещена проблема лечения нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грамположительными возбудителями. Проведен сравнительный анализ двух препаратов (ванкомицина и линезолида), которые имеют такие показания в Российской Федерации.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, резистентность, грамположительные возбудители.

Possibilities and limitations of antimicrobial therapy for nosocomial pneumonia caused by polyresistant gram-positive pathogens

D.N.Protsenko, E.B.Gelfand, B.Z.Belotserkovsky, B.R.Gelfand
N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health
and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary. This review details the problem of treating nosocomial pneumonia caused by multidrugresistant gram-positive pathogens. Two drugs (vancomycin and linezolid) that have such indications in the Russian Federation are comparatively analyzed.

Key words: nosocomial pneumonia, resistance, gram-positive pathogens.

Сведения об авторах

Проценко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зам. глав. врача по анестезиологии и реаниматологии городской клинической больницы №7

Гельфанд Елизавета Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Белоцерковский Борис Зиновьевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зав. отд.-ием интенсивной терапии ЦКБ Святителя Алексия, митрополита Московского

Гельфанд Борис Романович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Введение

По данным проведенного в 2008 г. исследования EPIC II [76] больные с различными инфекционными осложнениями в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляют 51%. При этом наиболее частым источником инфекции являлись именно легкие. Грамположительные возбудители как причина развития инфекционного процесса встречалась в 47% случаев. Необходимо также отметить, что у 84,2% больных, находящихся в отделениях реанимации с инфекционными осложнениями, был установлен диагноз сепсис. Хорошо известно, что развитие тяжелого сепсиса характеризуется высокой летальностью, которая колеблется, по данным различных авторов, от 20 до 50% [45]. Традиционно считалось, что наиболее частыми возбудителями сепсиса являются грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и др.). Однако с 1970-х гг. было отмечено существенное увеличение доли грамположительных возбудителей в этиологической структуре сепсиса [66]. Одновременно с этим наблюдается тенденция нарастания частоты выделения грамположительных микроорганизмов, устойчивых к широкому спектру антибиотиков. При этом грамположительная микрофлора может встречаться при разнообразных инфекционных процессах, например, таких как нозокомиальная пневмония (НП), включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), перитонит, катетер-ассоциированная инфекция, менингит и др. [31, 37, 48].

Увеличение доли грамположительных возбудителей, включая микроорганизмы с резистентностью к широкому спектру антибиотиков, в этиологии сепсиса обусловлено несколькими факторами. К ним можно отнести и широ-

кое применение эмпирической антибактериальной терапии, эффективной преимущественно в отношении грамотрицательной флоры, увеличение применения сосудистых катетеров и имплантируемых систем, повышением вирулентности грамположительной флоры [7, 15, 56]. Кроме того, следует помнить, что дополнительными факторами, способствующими селекции полирезистентных штаммов, является большое количество медицинского персонала, контактирующего с пациентами, и повторные инвазивные процедуры [1]. Развитие такой резистентности – важная клиническая проблема вследствие потенциального риска неадекватной эмпирической терапии. Именно этими факторами обусловлено увеличение потребностей в антибактериальных препаратах, которые активны в отношении высоко-резистентной грамположительной инфекции [55, 75].

ВВ/Внутрь

ЗИВОКС® (лиnezолид)

- Активность в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, включая MRSA и VRE¹
- Высокая степень проникновения в ткани и жидкие среды организма²⁻⁴
- Достоверно лучшая эффективность по сравнению с ванкомицином в лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA⁵
- Не требует коррекции дозы при различных состояниях¹

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

МНН: линезолид.

Спектр активности: обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, в том числе резистентных к другим антибактериальным препаратам.

Фармакокинетика: при приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приема пищи. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии.

Показания к применению: Зивокс показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как: внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными ванкомицином штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*.

Противопоказания: повышенная чувствительность к линезолиду или любому компоненту препарата.

Способ применения и дозы. ВЗРОСЛЫЕ: внебольничная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней; госпитальная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней; инфекции кожи и мягких тканей – 400–600 мг внутрь/ в/в каждые 12 ч 10–14 дней; энтерококковые инфекции – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 14–28 дней. ДЕТИ (с рождения до 12 лет): 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч.

Побочные эффекты: боль в животе (в том числе спастическая), меторизм, диарея, головная боль, кандидоз, тошнота, извращение вкуса, плюта, отклонения гематологических показателей (обратимая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения), отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза).

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЗИВОКС®, приказ Росздравнадзора от 13.01.2006 г. № 2. Пр. рег. № 06. 2. ZYVOX™ (linezolid) Brochure for the Antimicrobial Drug Products Advisory Committee Meeting (March 24, 2000); <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3597b1ba.pdf>; Accessed 05.12.2008. 3. Gee I et al. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(6):1843-1846. 4. Lovering AM et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50(1):7377. 5. Kunkel M, Chastre JE, Kollef M, et al. Linezolid vs vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia proven due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Abstract presented at 48-th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Vancouver, Canada, October 23, 2010.



Представительство Корпорации «Пfайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317 Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Грамположительные полирезистентные микроорганизмы

Первоначально на долю грамположительной инфекции приходилось до 65%, поэтому с началом применения пенициллина проблема лечения грамположительной инфекции была успешно решена. Однако уже во второй половине 1940-х гг. появились работы, в которых сообщалось о выделении штаммов, резистентных к пенициллину, а к середине 1960-х гг. распространение данных штаммов стало представлять серьезную клиническую проблему. В дальнейшем внедрение пенициллиназостабильных β-лактамных антибиотиков привело к улучшению ситуации и уменьшению доли грамположительных возбудителей в этиологии нозокомиальной инфекции [4, 17, 53]. Однако активное использование β-лактамных антибиотиков способствовало быстрому появлению штаммов, резистентных к этому классу антибактериальных средств. При этом наблюдалось также формирование устойчивости и к другим группам антибактериальных препаратов [15].

Staphylococcus aureus

S. aureus один из наиболее часто встречающихся возбудителей внутрибольничной инфекции, в том числе и НП. Следует отметить, что в настоящее время известно большое количество штаммов, которые существенно отличаются по своей чувствительности к антибиотикам. Исходя из чувствительности принято различать следующие штаммы *S. aureus*:

- пенициллин-чувствительные (PSSA);
- метициллин-чувствительные (MSSA);
- метициллин-резистентные (MRSA);
- с промежуточной резистентностью ванкомицину (VISA);
- ванкомицин-резистентные (VRSA).

Пенициллин-чувствительные стафилококки были наиболее распространеными возбудителями в начале эры применения антибиотиков. Сейчас в качестве возбудителя инфекционного процесса встречаются не более 10% случаев. Метициллин-чувствительные стафилококки – это штаммы, обладающие β-лактамазами, что делает их устойчивыми к пенициллину. При этом они чувствительны к антистафилокковым пенициллинам и цефалоспоринам. К сожалению, в последние десятилетия наибольшее распространение получают штаммы, устойчивые к метициллину. Впервые сообщение о MRSA было

опубликовано O.Jessen и соавт., в середине 1960-х гг. вскоре от момента начала активного применения метициллина [32]. К настоящему моменту данные возбудители (MSSA и MRSA) являются одними из основных возбудителей грамположительной как внебольничной, так и госпитальной инфекции. В период 2002–2005 гг. в 8 развивающихся странах (Бразилия, Аргентина, Колумбия, Перу, Мексика, Марокко, Турция, Индия) было проведено большое международное исследование, в котором изучались факторы риска развития внутрибольничной инфекции и распространенность различных возбудителей, в которое были включены 21 069 пациентов. Штаммы, устойчивые к метициллину, составляли 84% от всех выделенных штаммов *S. aureus* (61). В то же время, по данным Национальной системы контроля нозокомиальной инфекции США (NNIS), за период 1992–2004 гг. на долю MRSA приходилось только 59% от всех выделенных штаммов [51]. По данным канадских исследователей, изучавших распространенность, факторы риска и возбудителей тяжелой ангиогенной инфекции в период 2000–2002 гг., *S. aureus* наряду с *E. coli* был наиболее частой причиной развития инфекции (3 на 100 000 в год). При этом из 65 штаммов только 2 были MRSA. В свою очередь, J.M.Streit и соавт. [72] опубликовали данные, которые свидетельствовали о том, что распространенность MRSA среди госпитальных штаммов составляет около 50%. В период 2000–2001 гг. в РФ было проведено исследование, направленное на изучение эпидемиологии антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *S. aureus* [3]. В рамках данной работы изучили 879 штаммов *S. aureus*, выделенных у пациентов, госпитализированных в 17 стационаров различных регионов нашей страны. MRSA был выделен в 33,5% случаев. При этом наиболее часто данный штамм встречался в ожоговых отделениях (77,5%), ОРИТ (54,8%), травматологии и ортопедии (42,1%). Дальнейшее исследование этой же группы авторов (2006–2007 гг.) продемонстрировало продолжающееся увеличение частоты выделения штаммов MRSA до 54,4% [86].

По нашим собственным данным, в отделениях реанимации *S. aureus* является наиболее частым возбудителем нозокомиальной инфекции, а частота штаммов MRSA достигает 80% [2].

Еще одной существенной клинической проблемой стало активное увеличение внебольничных штаммов MRSA. Впервые данные об эпиде-

миологии внебольничного MRSA были опубликованы в США в 1982 г. [67]. В дальнейшем количество работ, посвященных этой проблеме, постоянно увеличивалось. И в 2006 г. появились данные о том, что внебольничный MRSA является наиболее частым возбудителем инфекции кожи и мягких тканей [49]. Имеются также работы, показавшие, что MRSA как возбудитель грамположительной внебольничной инфекции встречается в 70% случаев [22]. В то же время A.FShort и соавт., анализируя этиологию ангиогенной инфекции у 6697 больных за период 2002–2003 гг., показал, что внебольничный MRSA составлял всего 3,8%, MSSA 14% [68]. Такой разброс результатов о распространенности внебольничных и внутрибольничных штаммов MRSA, вероятнее всего, обусловлен тем, что в ряде работ не производилось разделение выделенных внебольничных штаммов на внебольничные и связанные с оказанием медицинской помощи. Так, по данным A.FShort и соавт., MRSA, связанный с оказанием медицинской помощи, как источник инфекции выявлялся уже в 7,6%. В недавно опубликованном исследовании, проведенном в 9 штатах США в период 2004–2005 гг. и включавшем в себя 8987 случаев MRSA-инфекции, было показано существенное преобладание внебольничного MRSA (58,4%), связанного с оказанием медицинской помощи над всеми остальными штаммами MRSA [36]. Внебольничная MRSA-инфекция была выявлена только в 13,7% случаев.

Критерии внебольничной MRSA-инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, были следующие:

- наличие зарегистрированной инфекции ранее 48 ч с момента госпитализации;
- наличие любого инвазивного устройства (катетер, стимулятор, фистула и т.д.);
- наличие в анамнезе MRSA-инфекции или колонизации;
- госпитализация, операция, диализ или любая другая манипуляция в предыдущие 12 мес.

Важность своевременной диагностики MRSA-инфекции обусловлена тем, что в многочисленных исследованиях было показано, что наличие данного возбудителя способно оказать существенное влияние на течение заболевания и себестоимость лечения. Так, S.Shurland и соавт. в своей работе показали, что вероятность развития летального исхода при развитии MRSA-бактериемии достоверно выше, чем при MSSA-бактериемии: RR 1,7 (95% доверительный интервал – ДИ, 1,3–2,4); $p < 0,01$. Однако у больных с

пневмониями аналогичных результатов получено не было: RR 0,7 (95% ДИ, 0,4–1,3) [69]. В исследовании, проведенном C.Gonzales и соавт., в которое были включены 32 пациента с MRSA-пневмонией и 54 пациента с MSSA-пневмонией, авторы также не получили достоверных различий в летальности (56,3 и 40,7% соответственно). При этом авторы отметили тенденцию к увеличению летальности в группе больных с MRSA-пневмонией. В то же время длительность госпитализации была достоверно выше в группе больных с MRSA-пневмонией (24,3 и 7,2 дня соответственно) [26]. S.Osmon и соавт. в своей работе также выявил более длительные сроки госпитализации у больных с MRSA-бактериемией по сравнению с MSSA-бактериемией (22,1 и 13,2 дня соответственно; $p=0,001$) [57]. В другом исследовании, в которое были включены 815 пациентов, M.Meltzer и соавт. показали значительно более высокую летальность у больных при развитии MRSA-бактериемии по сравнению с MSSA-бактериемией (11,8 и 5,1%; относительный риск – ОР 2,49; 95% ДИ, 1,46–4,24; $p<0,001$) [47]. S.E.Cosgrove и соавт. опубликовали в 2003 г. метаанализ, в который было включено 31 исследование (3963 пациента), посвященное бактериемии, вызванной *S. aureus* [18]. Авторы выявили значительно большую летальность в группе больных с MRSA-бактериемией (ОР 1,93; 95% ДИ 1,54–4,24; $p<0,001$). Учитывая гетерогенность популяций и дизайнов, включенных в метаанализ исследований, авторами был проведен анализ 11 похожих по дизайну исследований, который также подтвердил предыдущее заключение авторов (ОР 1,88%; 95% ДИ 1,33–2,69; $p<0,001$).

Еще одной проблемой лечения больных с инфекцией, вызванной полирезистентной грамположительной флорой, стало появление штаммов стафилококков с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA) с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) 8–16 мкг/мл и ванкомицин-резистентные штаммы (VRSA) при МПК выше 32 мкг/мл. Первый клинический изолят *S. aureus* с пониженной чувствительностью к ванкомицину был выделен японскими исследователями в 1996 г. [28]. Штамм, названный Mu50, имел МПК 8 мкг/мл. В 1997 г. японскими исследователями было также опубликовано сообщение об hetero-VISA-изолятах [27]. Этот штамм был чувствителен к ванкомицину (МПК≤4 мкг/мл). Однако одновременно с этим выделялись субпопуляции с чувствитель-

ностью более 4 мкг/мл и менее 8 мкг/мл. В 2002 г. было опубликовано первое документированное сообщение о выделении ванкомицин-резистентного штамма в США с МПК>128 мкг/мл [13].

После появления первых сообщений о выделении VISA-штаммов, в дальнейшем было опубликовано большое количество работ из разных стран (Япония, Великобритания, США, Гонконг, Франция) о получении аналогичных штаммов с достоверно неэффективной проводимой антибактериальной терапии ванкомицином [11, 12, 28, 30, 58, 62, 70, 80]. Следует также отметить, что пониженная чувствительность к ванкомицину ассоциируется с неэффективностью проводимой антибактериальной терапии [16]. Сообщения об hetero-VISA были опубликованы исследователями из Японии, Германии, Италии, Испании, Кореи и Гонконга [5, 25, 29, 34, 44, 80]. Еще одной проблемой является то, что при проведении обычных тестов выявление hetero-VISA-штаммов крайне затруднено. В то же время в популяции MRSA возможна большая распространенность hetero-VISA-штаммов. Так, в исследовании, проведенном J.Ariza и соавт., в которое были включены больные с хирургической инфекцией, в 65% случаев среди полученных штаммов MRSA выделялись субпопуляции с повышенной с МПК к ванкомицину [5]. Клиническая значимость hetero-VISA-штаммов в настоящее время до конца не ясна. Имеются данные, что в группе больных с бактериемией и хирургической инфекцией, вызванной hetero-VISA-штаммами, частота развития осложнений и летальность была значительно выше по сравнению с больными, источником инфекции у которых были ванкомицин-чувствительные штаммы [5, 80]. В то же время M.N.Kim и соавт. аналогичных данных не получили [34].

Энтерококки

Энтерококки наряду со стафилококками становятся наиболее частыми грамположительными возбудителями госпитальных инфекций. При этом длительное время энтерококки в основном выявлялись у больных с абдоминальной инфекцией или при развитии бактериемии. Однако с начала 1990-х гг. было отмечено существенное снижение частоты возникновения абдоминальной инфекции, вызванной энтерококками и увеличение процента катетер-ассоциированной инфекции [33]. Одновременно с этим, по данным американских исследователей, была отмечена тенденция к увеличению летальности у

больных с энтерококковой инфекцией с 16% в 1970–1983 гг. до 23% в 1992 г. Следует также подчеркнуть, что если в большинстве случаев *Enterococcus faecalis* был ванкомицин-чувствительный, то *Enterococcus faecium* в 44% случаев был резистентен к ванкомицину [65]. При этом отмечается общее увеличение распространенности ванкомицин-резистентных энтерококков [8, 23, 52]. Так, если в 1990 г. ванкомицин-резистентные энтерококки выявлялись от 1–15% случаев, то в 2003 г. этот показатель увеличился до 28,5% случаев.

В настоящее время существует большое количество работ, посвященных влиянию ванкомицин-резистентной инфекции на качество проводимого лечения. Так, S.L.Landry и соавт. в своей работе показали, что развитие энтерококковой инфекции (не только резистентной к ванкомицину) сопровождается более высокой летальностью (53 и 12%) и длительной госпитализацией (60 и 19 дней) [39]. В обзоре, проведенном P.K.Linden, летальность по данным различных исследований была выше в группе больных с ванкомицин-резистентной инфекцией по сравнению с чувствительной энтерококковой флорой и колебалась от 2 до 44% [41]. В другом исследовании, где проводилось сравнение больных с резистентной и чувствительной энтерококковой флорой (были набраны 2 группы больных по 145 пациентов в каждой), авторами не было получено различий в летальности, однако больные с ванкомицин-резистентной флорой требовали проведения более длительной антибактериальной терапии и госпитализации [73]. S.Weber и соавт. в своей работе показали высокую атрибутивную летальность (30–40%) у больных с ванкомицин-резистентной энтерококковой инфекцией, что было связано с неадекватной стартовой антибактериальной терапией [78].

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae – один из наиболее часто встречающихся внебольничных возбудителей, вызывающий инфекцию нижних дыхательных путей и ангиогенную инфекцию [40]. По данным литературы отмечено существенное изменение чувствительности к антибиотикам этого микроорганизма. Проведенное в 2002–2003 гг. исследование, изучавшее спектр чувствительности *S. pneumoniae* в 10 крупных медицинских центрах Канады, показало, что из 736 изолятов резистентными к пенициллинами были 16,85%, у 14,1% изолятов наблюдалась промежуточная чувствительность к эритромицину. Следует также отме-

тить, что только шесть изолятов были резистентны к фторхинолонам III поколения (левофлоксацину и гатифлоксацину). В период 1999–2004 гг. было проведено большое исследование PROTEKT [10], в рамках которого была изучена чувствительность 6646 изолятов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов старше 65 лет с внебольничной инфекцией. Так, резистентность к эритромицину была выявлена у 36% изолятов, к пенициллину – 31,3%. К двум и более антибактериальным препаратам нечувствительны были 37,2% изолятов. В исследовании, проведенном I.Morrissey и соавт. [50], резистентность к кларитромицину составила 34,1%, пенициллину G – 22,1%. Авторы также отметили взаимосвязь между уровнем резистентности и возрастом пациентов. Наименьшая чувствительность была отмечена в группе детей меньше 6 лет. В недавно проведенном исследовании V.Augé и соавт. [6] у 38 и 25% из 244 штаммов стрептококков группы А наблюдалась резистентность к тетрациклину и эритромицину, при этом 15% штаммов были нечувствительны к обоим классам антибиотиков. В другом исследовании, которое было опубликовано греческими исследователями [59], изучалась чувствительность к различным классам антибиотиков. Было отмечено, что только 1/3 выявленных штаммов была чувствительна к пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклином и макролидам. В то же время резистентность к фторхинолонам III и IV поколений практически отсутствовала. В своей работе A.Louie и соавт. изучали распространенность резистентности к фторхинолонам. В результате авторами был сделан вывод о постепенном нарастании количества штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к фторхинолонам в связи с более активным их использованием в клинической практике для лечения внебольничных пневмоний [42].

Антибактериальная терапия НП

В настоящее время многочисленными исследованиями подтверждено, что неадекватная стартовая антибактериальная терапия является фактором, способствующим увеличению летальности [24, 43, 74].

Наблюдаемая тенденция прогрессирования устойчивости к антибактериальным препаратам грамположительной микрофлоры увеличивает риск неэффективности проводимой терапии. Вследствие этого необходимо иметь четкое представление о возможности наличия таких микроорганизмов и эффек-

тивной антибактериальной терапии. Так, к факторам риска развития MRSA-инфекции относят:

- предшествующие госпитализации;
- предшествующая антибактериальная терапия;
- длительное нахождение в ОРИТ;
- проведение ИВЛ;
- наличие внутрисосудистых катетеров;
- назофарингеальное носительство MRSA;
- контакт с пациентом, инфицированным MRSA.

Факторами риска развития VRE-инфекции являются:

- длительное применение ванкомицина;
- длительное применение антибиотиков широкого спектра;
- длительное нахождение в ОРИТ;
- иммуносупрессия:
- трансплантация органов,
- злокачественные опухоли и гемобластозы,
- цитостатики.

В настоящее время, несмотря на активное внедрение в клиническую практику новых антибактериальных препаратов, в нашей стране зарегистрировано только 2 препарата (ванкомицин и линезолид), обладающих доказанной эффективностью при НП, вызванной полирезистентными грамположительными возбудителями.

Ванкомицин – первый гликопептид, который стал применяться в клинической практике. Долгое время он являлся стандартом терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грамположительными возбудителями. Поэтому в исследованиях новых антибиотиков ванкомицин стал препаратом сравнения. Однако существует целый ряд важных клинических ограничений для его широкого применения при нозокомиальной пневмонии.

В первую очередь это плохая проникаемость ванкомицина в ткань легких, составляющая <12% от концентрации в плазме крови, что обуславливает недостаточную клиническую эффективность ванкомицина при пневмонии, несмотря на чувствительных *in vitro* к ванкомицину возбудителей [88]. В исследовании M.Cruciani и соавт. было получено, что введение 1 г ванкомицина недостаточно для поддержания терапевтической концентрации в легочной паренхиме на протяжении 12 ч [19].

Вторым важным ограничением использования ванкомицина является нефротоксичность. Нефротоксичность – грозное осложнение, которое может возникнуть при терапии ванкомицином. Более то-

го, ванкомицин рассматривается как независимый фактор развития нефротоксичности вследствие острого некроза клеток в проксимальных канальцах почек [64]. Как было показано в ряде исследований, нефротоксичность развивается примерно от 5 до 43% случаев на фоне введения ванкомицина. В тоже время риск развития ванкомицин-индексированной нефротоксичности увеличивается при наличии артериальной гипертензии у больного в 5,3 раза, при комбинации ванкомицина с аминогликозидами в 6,6 раза, а при совместном применении ванкомицина с петлевыми диуретиками в 8,1 раза [89]. Очевидно, что развитие острой почечной недостаточности у больных ОРИТ значительно увеличивает длительность и стоимость лечения, являясь дополнительным фактором неблагоприятного исхода.

Не следует забывать, что в ближайшее время еще одним существенным фактором, лимитирующим применение ванкомицина, может стать распространение ванкомицинов-резистентных штаммов *S. aureus* и энтерококков. В последнее время все больше говорят о повышении МПК ванкомицина в отношении штаммов MRSA. Изоляты с МПК ванкомицина <4 мкг/мл считаются чувствительными. Однако одномерный анализ показал, что увеличение МПК ванкомицина в пределах диапазона чувствительности достоверно связано со снижением его клинической эффективности с 61% при МПК 0,5 мг/л до 28% при МПК 1 мг/л, а при МПК 2 мг/мл – до 11% [35].

Также важно подчеркнуть, что ванкомицин не следует применять при пневмонии, вызванной метициллин-чувствительным золотистым стафилококком (MSSA), так как в исследовании C.Gonzales и соавт. выявлена более высокая летальность у больных с MSSA-пневмонией, в группе больных получавших ванкомицин по сравнению с производным оксациллином [26].

Для улучшения проникаемости ванкомицина в ткани и преодоления проблемы резистентности штаммов с промежуточной чувствительностью к препарату, что позволило бы повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии, было предложено проведение постоянной инфузии ванкомицина и использование высоких доз. Однако равновесная концентрация ванкомицина в плазме >28 мкг/мл, которую можно достичь введением высоких доз, увеличивает риск нефротоксичности в 21,1 раза [89]. J.Rello и соавт. в своей работе показали, что постоянная инфузия ванкоми-

цина с целью поддержания концентрации 20 мкг/мл способствовала более низкой летальности по сравнению с дробным введением (25 и 54,7%; $p=0,03$) [60]. 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 [20]. 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 работе не было показано различия в клинической эффективности режимов введения, однако побочные эффекты наблюдались в меньшей степени при постоянной инфузии [77]. M.Wysocki и соавт. в мультицентровом 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 ($\$321\pm81$ и $\$454\pm137$; $p<0,0001$), что было обусловлено меньшим расходом препарата для поддержания заданной концентрации [83]. В то же время B.Byl и соавт. не нашли различий концентрации ванкомицина в плевральной жидкости в зависимости от режима введения [9].

Очевидно, что использование ванкомицина у больных с нозокомиальной пневмонией и попытка минимизировать его недостатки со пряжены с определенными сложностями и ограничениями. Избежать этих сложностей с препаратом ванкомицин возможно, используя более современные средства.

Линезолид – это первый представитель нового класса антибиотиков оксазолидинонов, механизм действия которого связан с ингибиением 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. Также важными положительными свойствами линезолида является высокая пенетрация в ткани, особенно в ткань

легких, где концентрация линезолида составляет 450% от концентрации в плазме [87], а также отсутствие токсического влияния на почки и другие органы.

В настоящее время существует большое количество исследований, изучавших клиническую эффективность линезолида по сравнению с другими классами антибактериальных средств при НП. Так, D.L.Stevens и соавт. провели сравнение эффективности линезолида и ванкомицина у больных с MRSA-инфекцией. Были обследованы 460 пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей и пневмонией. В 53% случаев выделен *S. aureus*, который в 93% был MRSA. На 15–21-й день терапии клиническое выздоровление было в 73,2% случаев при терапии линезолидом и 73,1% – на фоне лечения ванкомицином. Однако в группе больных с линезолидом длительность госпитализации в среднем была на 5 сут меньше [71].

R.Wunderink и соавт. [82] провели сравнение эффективности линезолида (1200 мг/сут) и ванкомицина (2 г/сут) при лечении НП. Авторами не было получено достоверных различий в клинической эффективности препаратов. Так, клиническое выздоровление при применении линезолида наблюдалось в 70%, а ванкомицина – 65%, эрадикация возбудителя в 62 и 53% соответственно. Схожее по дизайну исследование было выполнено E.Rubinstein и соавт. [63]. Это исследование также не выявило достоверных различий в клинической эффективности: частота выздоровления на фоне линезолида и ванкомицина составила 66 и 68%, частота эрадикации – 68 и 72%. Однако в дальнейшем R.Wunderink и соавт., проведя анализ сравнительной эффективности и выживаемости больных с НП на фоне терапии линезолидом или ванкомицином, основываясь на данных двух представленных исследований, показали достоверные различия этих показателей в группах пациентов. Была продемонстрирована статистически достоверная более высокая 28-дневная выживаемость в группе больных, получавших линезолид: ОР 2,2; 95% ДИ (1,0–4,8; $p=0,05$) [81].

M.Kollef и соавт. [37], основываясь на представленных исследованиях, также провели анализ эффективности терапии в подгруппе больных с НП ИВЛ, вызванной MRSA. Была показана значительно более высокая клиническая эффективность терапии линезолидом по сравнению с ванкомицином (62,2 и 21,2%). Проведя регрессионный анализ, авторы сделали вывод, что терапия линезолида является независимым предиктором благоприятного исхода у больных с НП ИВЛ, вызванной MRSA. M.E.Falagas и соавт. [21] 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 (ОР 1,41; 95% ДИ 1,11–1,81), а также у больных с инфекцией кожи и мягких тканей (ОР 1,67; 95% ДИ 1,31–2,12) и бактериемией (ОР 2,07; 95% ДИ 1,13–3,78).

Окончательное подтверждение превосходства линезолида над ванкомицином в лечении НП получено в ходе недавно завершенного международного проспективного рандомизированного двойного слепого исследования 4-й фазы (ZEPHyR: linezolid in the treatment of subjects with nosocomial pneumonia proven to be due to methicillin-resistant *S. aureus* – MRSA) [84], целью которого было сравнить эффективность линезолида и ванкомицина в лечении НП, предположительно вызванной MRSA.

Исследование ZEPHyR стало самым крупным по количеству больных с НП, вызванной MRSA, и включали 1225 взрослых пациентов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы лечения. Пациенты 1-й группы получали линезолид по 600 мг 2 раза в сутки, 2-й – ванкомицин 15 мг/кг дважды в день на протяжении 7–14 дней. Анализ результатов исследования был проведен в ITT-популяции пациентов (т.е. в популяции пациентов, подлежащих лечению), в модифицированной ITT-популяции (m-ITT, включавшей пациентов с подтвержденной инфекцией MRSA) и в популяции пациентов, соответствующих протоколу (PP-популяции, которая включала пациентов m-ITT, соответствовавших всем основным требованиям протокола исследования). Среди 1184 пациентов, получавших лечение, 38% вошли в m-ITT-популяцию и 29% – в PP-популяцию. Обе группы лечения были сопоставимы по исходным характеристиками и клиническим параметрам. Оценка по шкале APACHE-II составила 17,2 и 17,4 балла в группах лечения линезолидом и ванкомицином соответственно. ИВЛ проводилась 67% пациентов в группе лечения линезолидом и 74% больным, получавшим терапию ванкомицином. Анализ результатов лечения показал, что эффективность терапии на момент окончания лечения

была отмечена у 57,6% пациентов в группе линезолида и у 46,6% больных в группе ванкомицина. Таким образом, эффективность терапии линезолидом не только соответствовала статистическому критерию «не хуже» (95% ДИ от 0,5 до 21,6%), но и достоверно превосходила таковую ванкомицина ($p=0,042$). Аналогичные результаты были получены при анализе данных m-ITT-популяции и PP-популяции: эффективность была отмечена у 83 и 83% пациентов соответственно в группе лечения линезолидом и у 70 и 68% в группе терапии ванкомицином. Частота эрадикации возбудителя также была достоверно выше при применении линезолида (80 vs 61%).

Заключение

В настоящее время на долю больных с различными гнойно-септическими осложнениями приходится более половины от всех больных, находящихся в ОРИТ. При этом наиболее частым источником инфекции являются легкие. В последние десятилетия наблюдается четкая тенденция увеличения распространности грамположительной флоры в качестве возбудителя инфекции. При этом все чаще встречаются как внутрибольничные, так и внебольничные штаммы, резистентные к широкому спектру антибиотиков. Все это увеличивает риск проведения неадекватной стартовой антибактериальной терапии, что является фактором риска развития неблагоприятного исхода. 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. С целью 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 высокую эффективность при лечении инфекций, вызванных полирезистентной грамположительной флорой. В ряде исследований была показана его бо-

льшая высокая клиническая эффективность по сравнению с ванкомицином. Кроме того, отсутствие нефротоксичности позволяет его активно использовать 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, в силу отсутствия дополнительных затрат на заместительную почечную терапию при развитии ванкомицин-индукционной нефротоксичности.

Согласно Национальным рекомендациям по лечению нозокомиальной пневмонии [85] препаратом выбора лечения НП, вызванной метициллин-резистентными штаммами золотистого стафилококка, является линезолид, который характеризуется достоверно более высокой клинической эффективностью. Ванкомицин рекомендовано назначать только при невозможности назначения линезолида. Такой же позиции придерживаются практически все международные рекомендации по лечению нозокомиальной пневмонии.

Литература

- Белобородов В.В. Сепсис, вызванный грамположительными бактериями: современное значение гликопептидных антибиотиков. Инфекции и антимикробная терапия. 2001; 3: 3.
- Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Попов Т.В., Карабак В.И. Этиологическая и нозологическая структура госпитальных инфекций в отделении реанимации хирургического профиля. Инфекции в хирургии. 2003; 1 (4): 2–11.
- Дехич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. КМАХ. 2002; 4 (4): 325–35.
- Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль КМАХ. 2000; 2 (1): 16–30.
- Ariza J, Puig M, Cabo J et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. Lancet 1999; 353: 1587–8.
- Ayer V, Tewodros W, Maobaran A et al. Tetracycline resistance in group a streptococci: emergence on global scale and influence on multiple-drug resistance. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51 (5): 1865–8.
- Bone R. Gram-positive organisms and sepsis. Arch Int Med 1994; 154: 26–34.
- 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.
- Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. Clin Infect Dis 1999; 29: 60–6.
- Canton R, Unal S, Farrell DJ. Antibacterial resistance patterns in *Streptococcus pneumoniae* isolated from elderly patients: PROTEKT years 1–5 1999–2004. Int J Antimicrob Agents 2007; 30 (6): 546–50.
- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – Illinois, 1999. JAMA 2000; 283: 597–8.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 565–7.
- Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2004; 53: 345–55.
- Chambers H. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Infect Dis 2001; 7: 178–82.
- Clark NM, Hershberger E, Zervos MJ, Lynch JP. Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 2003; 9: 403–12.
- Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: Implications for a post-antimicrobial era. Science 1992; 257: 1050–5.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN et al. Comparison of mortality associated and methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36: 53–9.
- Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996; 35: 865–9.
- Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A et al. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant *staphylococcus* infection. Chemotherapy 1998; 44: 63–8.
- 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 (1): 53–66.
- Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 352; 1436–44.
- Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. Ann Intern Med 2001; 135: 175–83.
- 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.
- Geisel R, Schmitz FJ, Thomas L et al. Emergence of heterogeneous intermediate vancomycin-resistance in *Staphylococcus aureus* isolates in the Dusseldorf area. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 846–8.
- Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 1999; 29: 1171–7.
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hamaki H et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997; 350: 1670–3.
- Hiramatsu K, Hamaki H, Imo T et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135–6.
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hamaki H et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997; 350: 1670–3.
- Houw RA, Bowker KE, Walsh TR et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1998; 351: 602.

31. Jarvis W, Martone W. Predominant pathogens in hospital infections. *J Microbiol Chemother* 1992; 29 (Suppl. A): 19–24.
32. Jessen O, Rosendal K, Bulow P et al. Changing staphylococci and staphylococcal infections: A ten-year study of bacteria and cases of bacteraemia. *N Engl J Med* 1969; 281: 627–35.
33. Karczmer AW. Nosocomial bloodstream infections: Organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl. 4): S39–S43.
34. Kim M-N, Hwang SH, Pyo Y-J et al. Clonal spread of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a university hospital in Korea. *J Clin Microbiol* 2002; 30: 1376–80.
35. Moise-Broder PA. Accessory Gene Regulator Group II Polymorphism in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Is Predictive of Failure of Vancomycin Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 1700–5.
36. Kleven RM, Morrison MA, Nadle J et al. Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *JAMA* 2007; 298 (15): 1763–71.
37. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113 (2): 412–20.
38. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: Retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid and vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30: 388–94.
39. Landry SL, Kaiser DL, Wenzel RP. Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteraemia: A controlled study. *Am J Infect Control* 1989; 17: 323–9.
40. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA et al. Severe bloodstream infections: A population-based assessment. *Crit Care Med* 2004; 32: 992–7.
41. Linden PK. Clinical implications of nosocomial gram-positive bacteraemia and superimposed antimicrobial resistance. *Am J Med* 1998; 104: S24–S33.
42. Louie A, Brown DL, Liu W et al. In vitro infection model characterizing the effect of efflux pump inhibition on prevention of resistance to levofloxacin and ciprofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (11): 3988–4000.
43. Luna CM, Vujacic P, Vegara RP et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676–85.
44. Marchese A, Balistreri G, Tonoli E et al. Heterogeneous vancomycin-resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a large Italian hospital. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 866–9.
45. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1975 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–54.
46. McKinnon PS, Sorenson 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 (6): 1017–23.
47. Metzger M, Eykyn SJ, Grandson WR. Is methicillin-resistant more virulent than methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteraemia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1453–60.
48. Montravers P, Gauzit R, Muller C et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23 (3): 486–94.
49. Moran GJ, Krishnaswami A, Gorwitz RJ et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355 (7): 666–74.
50. Morrissey I, Colclough A, Northwood J TARGETed surveillance: susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from community-acquired respiratory tract infections in 2003 to fluoroquinolones and other agents. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (4): 345–51.
51. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470–85.
52. NNIS. *Am J Infect Control* 2003; 31: 481–98.
53. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257: 1064–72.
54. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29 (Suppl. 4): N114–N120.
55. O'Hare MD, Felmingham D, Gruneberg RN. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 800–2.
56. Opal S, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 1999; 27: 1608–16.
57. Osmon S, Ward S, Fraser VJ et al. Hospital mortality for patients with bacteraemia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004; 125: 607–16.
58. Ploy MC, Gremaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351: 1212.
59. Poulakou G, Katsarolis I, Matthaiopoulos I et al. Nationwide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (1): 87–92.
60. 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.
61. Rosenthal BD, Maki DG, Salamino R et al. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Unit Developing Countries. *Ann Intern Med* 2006; 145: 582–91.
62. Rotun SS, McMath V, Schoonmaker DJ et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteraemia. *Emerg Infect Dis* 1999; 147–9.
63. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402–12.
64. Ryback MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 679–87.
65. Sabri DF, Marsilio MK, Piazza G. Antimicrobial resistance in key bloodstream bacterial isolates: Electronic surveillance with the Surveillance Network Database-USA. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 259–63.
66. Sands KE, Bates DW, Lanken PN et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centres. *JAMA* 1997; 278: 234–40.
67. Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med* 1982; 96: 11–6.
68. Shorr AF, Tabak YP, Killan AD et al. Health-care-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34: 2588–95.
69. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteraemia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28 (3): 273–9.
70. Sieradzki K, Roberts R, Haber S, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *S. aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 517–23.
71. Stevens DL. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1481–90.
72. Streit JM, Fritzsche TR, Sader HS et al. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6000 clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 137–43.
73. Tornieporth NG, Roberts RB, Hafner JJ et al. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 767–72.
74. VallOs 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.
75. Van der Auwera P, Aoun M, Meunier F. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 451–7.
76. Vincent JL. EPIC II: sepsis around the world. *Minerva Anestesiologica* 2008; 74 (6): 293–6.
77. Vuaqnat A, Stern R, Lotte A et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29 (4): 351–7.
78. Weber S, Gold H. Enterococcus: an emerging pathogen in hospitals. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 49–60.
79. 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.
80. Wong SS, Ng TK, Yam WC. Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 261–8.
81. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH et al. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25: 980–92.
82. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789–97.
83. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: Prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2460–7.
84. Linezolid in the Treatment of Subjects with Nosocomial Pneumonia Proven to be Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (ZEPHYR), presented at IDSA 48th Annual Meeting, Vancouver 210.
85. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные методические рекомендации. Под ред. А.Г.Чуалина, БРГельфанд, 2009.
86. Deknich A et al. Susceptibility of *staphylococcus aureus* nosocomial isolates in Russia: five years trends. Poster 1076, 19th ECCMID, Helsinki, 2009.
87. Contre JF, Golden JA et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 42 (13): 1129–40.
88. Matbias W, Pletz c соавт. Nosocomial MRSA pneumonia: linezolid or vancomycin? – comparison of pharmacology and clinical efficacy. *Eur J Med Res* 2010, 15: 507–13.
89. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA et al. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 168–71.

Клинико-лабораторное обоснование и практика лечения тяжелых инфекций, вызванных стафилококками

В.Б.Белобородов

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Резюме. Рост резистентности грамположительной флоры связан с важными эпидемиологическими тенденциями появления и распространения штаммов стафилококков со сниженной чувствительностью к обычно применяемым препаратам. Недостаточная эффективность ранних препаратов (ванкомицин,rifampicin, ко-тримоксазол), в том числе их комбинаций, для лечения тяжелых инвазивных инфекций (бактериемии, эндокардита) способствуют более подробному изучению эффективности новых (даптомицин, линезолид). Результаты последнего крупного клинического исследования пациентов с инвазивными инфекциями (n=250), вызванными MRSA и VRE, показали высокую (>80%) эффективность даптомицина как в режиме стартовой терапии, так и в режиме оптимизации антибактериальной терапии после клинической неэффективности ванкомицина для лечения бактериемии.

Ключевые слова: бактериемия, эндокардит, инвазивные стафилококковые инфекции, MRSA, hVISA, даптомицин, ванкомицин, линезолид, комбинированная антибактериальная терапия.

Treatment for severe infections caused by staphylococcus: theory and practice

V.B.Beloborodov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Summary. Higher resistance to gram-positive bacteria is associated with important epidemiological trends in the emergence and spread of *Staphylococcus* strains showing a lower susceptibility to conventionally used drugs. The inadequate efficacy of previously used drugs (vancomycin, rifampicin, cotrimoxazole), including their combinations, used to treat severe invasive infections (bacteremia, endocarditis) facilitates a more detailed study of the efficacy of new ones (daptomycin, linezolid). The recent large-scale clinical trial of patients (n=250) with invasive infections caused by MRSA and VRE demonstrated that daptomycin was highly (>80%) effective as both starting therapy and optimized antibacterial one after vancomycin showed its clinical inefficacy in the treatment of bacteremia.

Key words: bacteremia, endocarditis, invasive *Staphylococcus* infections, MRSA, hVISA, daptomycin, vancomycin, linezolid, combination antibacterial therapy.

Сведения об авторе

Белобородов Владимир Борисович – проф. каф. инфекционных болезней РМАПО

Введение

В последние 20 лет отмечается достоверное увеличение количества случаев подтвержденной бактериемии и других инвазивных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, как чувствительными (MSSA), так и резистентными к метициллину (MRSA) штаммами [1–5]. Актуальность бактериемии, вызванной MRSA, определяется высокой летальностью по сравнению с MSSA [6]. Недостаточно высокой остается клиническая эффективность лечения инвазивных инфекций, вызванных MRSA. В последние годы было проведено несколько рандомизированных исследований, посвященных изучению новых препаратов. При сравнении даптомицина со стандартными режимами лечения бактериемии и эндокардита, вызванного *S. aureus*, клиническая эффективность при MRSA была ниже 50%, вне зависимости от того, какой из препаратов применялся [7]. Точно также не очень высокой была клиническая эффективность линезолида (59%) и ванкомицина (36%) при пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи [8]. По-

нятно, что большинство экспертов связывают вероятность неуспешного лечения с исключительной тяжестью пациентов и наличием тяжелой сопутствующей патологии. Однако вопрос об адекватности современных режимов антибактериальной терапии требует анализа и оптимизации.

Идеального антибиотика для лечения инфекций, вызванных MRSA, пока не существует. Теоретически он должен обладать следующими свойствами: быстрым бактерицидным эффектом; высокой тканевой пенетрацией; фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, обеспечивающими предсказуемое обоснованное дозирование; низкую вероятность развития резистентности в процессе лечения; низкое количество побочных эффектов; высокую клиническую и бактериологическую эффективность. Одной из актуальных задач может быть оценка перспективы комбинированной терапии, позволяющей корректировать недостаточную эффективность применения одного препарата у конкретных пациентов.

Ограниченные возможности ванкомицина в режиме монотерапии

Ванкомицин является традиционным препаратом для лечения тяжелых инфекций, вызванных MRSA. Однако в последние годы появились данные, которые указывают на снижение интереса к его использованию [12]. Ванкомицин имеет особенности, способствующие персистированию бактериемии и некоторых других инфекций, вызванных MRSA. Несмотря на бактерицидность ванкомицина в отношении MRSA его бактерицидная активность зависит от особенностей отдельных штаммов: соотношения микробоцидной концентрации (МБК) и минимальной подавляющей концентрации (МПК), полиморфизма регуляторного гена (agr) [10, 11]. Из 900 штаммов MRSA – возбудителей аngiогенных инфекций – «толерантность» к ванкомицину (МБК: МПК>32) была у 20% [12]. При потере функции agr возникает клиническая и микробиологическая неэффективность лечения ванкомицином, механизм явления полностью не изучен, вероятно, это

связано со способностью микробов к выживанию во внутрисосудистой и внутриклеточной среде [13–15].

Резистентность *S. aureus* к ванкомицину наблюдается редко, тем не менее определилась тенденция к медленному повышению МПК штаммов MRSA, что приводит к росту клинической неэффективности ванкомамина даже при МПК ≤ 2 мг/л, когда микробы интерпретируются как «чувствительные» [16]. Увеличивается количество публикаций, посвященных гетерорезистентным *S. aureus* (hVISA) с промежуточной резистентностью к ванкомицину [17]. Молекулярные механизмы возникновения hVISA и штаммов с промежуточной чувствительностью (VI-SA) остаются непонятными, но предполагается, что это связано с утолщением клеточной стенки и ограничением пенетрации ванкомицином в области связывания в микробной клетке или нарушением функции системы agr [18–20]. Гетерорезистентность к ванкомицину может встречаться чаще, чем это было раньше, особенно это касается штаммов с толерантностью к ванкомицину или значительным повышением МПК. У 36 из 268 (13%) штаммов MRSA, выделенных из крови, было выявлено соотношение МБК: МПК >32 или МПК >1 мг/л, что позволяет рассматривать их как hVISA [12].

Еще одной проблемой является высокое связывание ванкомицина с белками, что приводит к вариабельной тканевой пенетрации, особенно в кожу и мягкие ткани пациентов с сахарным диабетом [21], легкие [22], кортикальную пластиночку трубчатых костей [23] и мозговые оболочки [24]. В конце концов, фармакодинамика ванкомицина стала растущей клинической проблемой. Соотношение AUC/МПК является, по-видимому, наилучшим фармакодинамическим предиктором эффективности ванкомицина. Теоретически показатель $AUC/MPK > 400$ является контрольной цифрой для предсказания клинической эффективности, однако подтверждающих клинических данных недостаточно [25–29]. Тем не менее достижение показателя ванкомицина $AUC/MPK > 400$ рекомендуется экспертами для поддержания конечной концентрации 15–20 мг/л, необходимой для лечения вызванной MRSA пневмонии, эндокардита и других инвазивных инфекций [30, 31]. По данным математического моделирования Monte Carlo, при лечении инфекций, вызванных штаммами *S. aureus* с МПК ванкомицина 1 мг/л, необходимо применять дозу 3–4 г/сут для достижения 90% вероятности показателя $AUC/MPK > 400$ [32]. Однако для штаммов с МПК ванкомицина 2 мг/л, вероятность достижения этого показателя снижается до 50% [33].

мицина 2 мг/л вероятность достижения AUC/МПК>400 даже при применении еще более высокой дозы ванкомицина составляет 0% [33]. Этот агрессивный подход к дозированию ванкомицина не может не сопровождаться осложнениями. Как было показано в нескольких клинических исследованиях, применение высокой дозы ванкомицина для достижения указанной конечной концентрации приводило к появлению нефротоксичности, причина которой остается не совсем понятной [31]. Взятые вместе данные по вариабельности бактерицидной активности, связанные между возрастающей МПК и развитием гетерогенной промежуточной чувствительности, фармакокинетических и фармакодинамических проблем, указывающих на неспособность обеспечить доставку препарата в очаг инфекции, могут привести к снижению клинической эффектив-

ности ванкомицина в режиме монотерапии при лечении инвазивных инфекций, вызванных MRSA.

Ограничения возможности монотерапии MRSA-инфекций другими антибиотиками

В настоящее время альтернативные ванкомицину препараты для лечения инвазивных MRSA-инфекций имеют определенные недостатки. Даптомицин является препаратом с высокой клинической эффективностью, сходной с ванкомицином при лечении бактеремии и эндокардита, вызванного MRSA [7], осложненных инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ) [34], но не подходящим для лечения пневмонии из-за инактивации в результате взаимодействия с сурфактантом легких [35]. Повышение МПК даптомицина до 1–2 мг/л наблюдалось у

hVISA и VISA [36, 37]. Является ли это клинически важным, пока неизвестно, но теоретически существует вероятность перекрестной резистентности между даптомицином и ванкомицином именно у hVISA и VISA. На модели эндокардита показано, что высокая доза (10 мг/кг/сут) больше подходит, чем стандартная доза (6 мг/кг/сут) даптомицина для лечения бактериемии *S. aureus* и способна приводить к эрадикации *S. aureus* с МПК даптомицина 2 мг/л, предупреждая дальнейшее развитие резистентности [38].

Линезолид является синтетическим антибиотиком класса оксазолидинонов; обладает побочными эффектами в виде супрессии костного мозга, развития лактацидоза, нейропатии зрительных и периферических нервов, серотонинового синдрома [39, 40]. Некоторые из этих могут возникать в течение нескольких суток, но в большинстве случаев – при продолжительном лечении. В США применение линезолида ограничивается 28 сут из-за возможности развития побочных эффектов [41]. Доказана эффективность линезолида в лечении пневмонии и осложненных ИКМТ, вызванных MRSA [42, 43]. Обычно его не применяют в качестве препарата первой линии для лечения бактериемии и эндокардита, вызванных MRSA из-за бактериостатического эффекта. Данные в поддержку его применения при бактериемии MRSA чрезвычайно ограничены, из-за того что эффективность линезолида и ванкомицина именно для лечения стафилококковой бактериемии была подтверждена у небольшого количества пациентов [44–46]. Прекращение бактериемии MRSA, продолжавшейся ≥ 7 сут, наблюдалось у 14 из 16 пациентов, если ванкомицин заменили линезолидом (монотерапия – у 7 и комбинация с карбапенемом – у 9) [47]. Следовательно, линезолид может рассматриваться как препарат для лечения бактериемии, вызванной MRSA, с определенными оговорками.

Триметапrim/сульфаметоксазол (T/C), клиндамицин и тетрациклин применяются преимущественно для лечения ИКМТ, вызванных внебольничными штаммами MRSA (CA-MRSA) в амбулаторных условиях, и редко применяются для лечения тяжелых стафилококковых инфекций [48–50]. Имеется одно рандомизированное проспективное исследование по оценке T/C при тяжелых стафилококковых инфекциях, в котором проведено его сравнение с ванкомицином у 101 внутривенного наркомана (бактериемия – у 65%). Эффективность

ванкомицина оказалась выше по показателям: продолжительности бактериемии, стерилизации образцов из раны, лихорадки и количества клинических неудач; различия в эффективности в основном наблюдались у пациентов, инфицированных MSSA [49]. По крайней мере, теоретически T/C может быть менее эффективным в клинических условиях, если не проводится дренирование гнойников, так как *S. aureus* может захватывать тимидин из погибших от воспаления клеток и поврежденных тканей и таким образом избегать проблем с биосинтезом тимидина, который обычно блокируется T/C [51].

Применение клиндамицина ограничено его бактериостатическим эффектом и высокой частотой резистентности (индуциальной и конститутивной) у клонов MRSA, которые обычно обнаруживаются в стационарах (HA-MRSA), и его особенности провоцировать возникновение колита, вызванного *Clostridium difficile*. Однако появление клонов CA-MRSA, которые оказались чувствительными к клиндамицину, позволяет рассматривать его в качестве препарата для лечения инфекций, вызванных CA-MRSA. Данные в поддержку применения клиндамицина при тяжелых инфекциях, вызванных *S. aureus*, ограничены результатами исследования у детей [52] и инфекций костей и суставов [53].

Тетрациклины также обладают бактериостатическим эффектом в отношении *S. aureus*; опыт их применения при тяжелых инфекциях, вызванных *S. aureus*, очень ограничен [54]. Тигециклин, новый глицициклидин, структурно напоминающий миноциклин, применяется для лечения осложненных ИКМТ и абдоминальных инфекций, вызванных MRSA [55–57]. Из-за высокой степени связывания с белками низкая сывороточная концентрация ограничивает его применение при бактериемии [58, 59].

Рифампицин (из-за низкого барьера резистентности при применении в монотерапии) часто рассматривается как один из препаратов для лечения инфекций, вызванных MRSA, в комбинации с другими препаратами [60]. Доказательная база его применения будет рассмотрена позже.

Комбинированная терапия инфекций, вызванных MRSA

В целом имеется небольшое количество клинических доказательств в поддержку рутинного применения комбинированных режимов лечения инфекций, вызванных MRSA. Перспективность их применения была показана в исследова-

ниях *in vitro* и *in vivo*. Причем результаты большинства из них трудно интерпретировать из-за гетерогенности дизайна исследования и оценки исходов [61]. Несмотря на небольшое количество клинических данных комбинированная терапия остается популярной в практической медицине. В 2005 г. экспертом был предложен сценарий персистирующей бактериемии MRSA, для лечения которой применяли ванкомицины, при этом штаммы MRSA имели МПК 2 мг/л [62]. Только 9% решили продолжать лечение монотерапией ванкомицином, 72% выбрали комбинацию ванкомицина с одним или несколькими препаратами: рифампицином (76%), гентамицином (48%), даптомицином (5%), линезолидом (5%) или другими (2%). Даже в случае неосложненной бактериемии *S. aureus* в результате катетерной инфекции, которая быстро разрешалась, рассматривалась комбинированная терапия, несмотря на отсутствие достоверных клинических доказательств ее пользы. На конференции, посвященной лечению инфекций, вызванных грамположительной флорой (2007 г.), 49 (29%) из 168 участников предпочли комбинированную терапию (в основном с аминогликозидом) для лечения неосложненной бактериемии, вызванной *S. aureus* [63].

Комбинация ванкомицина и рифампицина

В последнем систематическом обзоре представлены результаты исследования *in vitro* у животных и человека [64]. Не обнаружено прямых корреляций результатов исследований *in vitro* и *in vivo*, поэтому невозможно представить обоснованного заключения об эффективности этой комбинации [65]. Большинство исследований *in vivo* было проведено у животных, в нескольких показана польза комбинации по сравнению с ванкомицином, особенно при остеомиелите [66, 67] и инфекциях, связанных с имплантатами [68–70]. Нужно отметить, что эффективность комбинации изучалась на разных моделях: модель эндокардита левых отделов сердца у крыс показала снижение титра MRSA в вегетациях, повышение стерилизации вегетаций и эффекта лечения в целом [71], однако в других моделях на крысах и кроликах не было показано достоверного эффекта [72, 73]. Имеются данные одного рандомизированного контролированного исследования у людей, где проведено прямое сравнение режимов для лечения инфекций, вызванных MRSA [74]. Большинство

пациентов были с эндокардитом MRSA правых отделов сердца, показано небольшое повышение (9 против 7 дней) медианы продолжительности бактериемии у пациентов, получавших ванкомицин и рифампицин (600 мг/сут), однако общий результат лечения оказался равным. В 2 группах медиана конечной концентрации ванкомицина составила ~10–11 мг/л, но она была исследована только у 27 из 42 пациентов. В одном рандомизированном исследовании инфекций стабильного ортопедического протеза было получено улучшение результатов лечения при добавлении рифампицина [75]. В этом исследовании (MSSA-26, MRSE-2, MSSE-5) пациентов лечили в течение 2 нед внутривенно флюлоксациллином – аналог оксациллина (26 пациентов) или ванкомицином (7 пациентов) с рифампицином или плацебо, затем в течение 3–6 мес внутрь ципрофлоксацином и рифампицином или плацебо. У всех 18 пациентов, получавших рифампицин, наступило клиническое выздоровление, а среди получавших плацебо выздоровело 7 из 12 ($p=0,02$). Рациональность применения рифампицина при инфекциях протезов и остеомиелите основана на том, что рифампицин в отношении *S. aureus* обладает бактерицидным эффектом на сессильные (фиксированные) формы бактерий в биопленах [76]. Кроме того, *S. aureus* часто уклоняется от факторов врожденного иммунитета, когда фагоцитируется нейтрофилами [77]. В одном исследовании *in vitro* было показано, что рифампицин увеличивает килинг фагоцитированных MRSA более чем в 30 раз по сравнению с ванкомицином [78]. Комбинация с рифампицином должна рассматриваться с осторожностью из-за опасности возникновения побочных эффектов. При назначении рифампицина в качестве дополнительного препарата при эндокардитах, вызванных *S. aureus*, у 9 из 42 пациентов (все инфицированы вирусом гепатита С) отмечалось значительное (более 5 раз) повышение уровня печеночных трансаминаз [79]. Межлекарственные взаимодействия отмечались у половины пациентов (метадон, варфарин, ингибиторы протеазы у инфицированных ВИЧ, противогрибковые препараты и фенитоин). Резистентность к рифампицину возникла у 50% до того момента, когда бактериемия прекратилась [79]. Резистентность к рифампицину обычно наблюдалась у hVISA. Подобные результаты были получены при исследовании

27 пациентов с имплантатами и бактериемией hVISA. Достоверно более высокая резистентность была среди штаммов hVISA (44%) по сравнению с не-hVISA MRSA (9%) [80]. Данные о комбинации ванкомицина и рифампицина в отношении штаммов CA-MRSA ограничены одним исследованием, при котором выявлен антагонизм при оценке времязависимого килинга бактерий [81]. Следовательно, добавление рифампицина для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, может рассматриваться в отношении пациентов с искусственными имплантатами или остеомиелитом при условии внимательного клинического мониторинга, но не в отношении бактериемии или эндокардита нативного клапана. Это заключение соответствует рекомендациям экспертов в отношении лечения инфекционного эндокардита, которые рекомендуют комбинацию с рифампицином (или гентамицином) с ванкомицином только для лечения инфекций искусственных клапанов, вызванных MRSA [82].

Комбинация ванкомицина и гентамицина

Проспективных исследований, посвященных применению этой комбинации для лечения бактериемии и эндокардита, вызванных MRSA, не опубликовано. По мнению экспертов, может применяться короткий курс гентамицина в низкой дозе (1 мг/кг через 8 ч) в дополнении к оксациллину для лечения эндокардита нативного клапана. Эти рекомендации основаны на данных одного проспективного исследования эндокардита, вызванного MSSA, у человека и моделирования ангигеновых инфекций. Показан более быстрый клиренс бактерий (MSSA и MRSA) при применении комбинации гентамицина с антистафилококковым пенициллином или ванкомицином [83–87]. Применение 6-недельного курса нафиллина и 2-недельного гентамицина приводило к снижению продолжительности бактериемии при эндокардите левых отделов, вызванным MSSA, в среднем на 1 сут (других различий не было), однако при этом наблюдали нарушение функции почек [83].

По данным *in vitro*, имеется синергизм между ванкомицином и гентамицином при оценке времени килинга [88, 89], однако его не было у штаммов MRSA с высоким уровнем резистентности к гентамицину (HLGR), МПК > 500 мг/л. В отношении не-HLGR-штаммов (0,5 до > 128 мг/л) наблюдали синергичный или индифферентный эффект вне зависимости от величины МПК [89].

В метаанализе 8 исследований применения комбинации ванкомицина и гентамицина (1983–1993 гг.) частота возникновения нефротоксичности составила 13% (6–35%), что было выше по сравнению с ванкомицином (0–19%) [90]. Недавно опубликованы данные по сравнению нефротоксичности даптомицина и стандартной терапии (антистафилококковый пенициллин или ванкомицин с низкой дозой гентамицина – 4–5 дней) [7]. У 27 (22%) из 122 пациентов, получавших низкие дозы гентамицина, выявлена нефротоксичность [91]. Несмотря на то что в целом нефротоксичность наблюдалась одинаково часто у пациентов, получавших гентамицин в комбинации с антистафилококковым пенициллином или ванкомицином, возрастание уровня креатинина достигало пика к 7-м суткам у пациентов, получавших пенициллины с аминогликозидом, или он постоянно повышался в течение 28 сут у пациентов, получавших ванкомицин с аминогликозидом [91]. В обсервационном исследовании 373 пациентов с инфекционным эндокардитом, вызванным различными микробами (18% – *S. aureus*) и получавших гентамицин, выявлено снижение эндогенного клиренса креатинина на 0,5% в сутки, однако это не приводило к повышению летальности [92]. Следовательно, незначительная клиническая польза и достоверное повышение риска возникновения нарушения функции почек заставляют еще раз взвесить целесообразность рутинного применения комбинации ванкомицина и гентамицина.

Комбинация даптомицина и рифампицина или гентамицина

Значение комбинированной терапии даптомицином при лечении тяжелых инфекций, вызванных *S. aureus*, остается недостаточно изученным в клинических условиях. Однако исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что комбинации даптомицина и других препаратов может иметь некоторые преимущества при высокой бактериальной нагрузке или риске сниженной чувствительности микробов к даптомицину, которая может возникнуть после продолжительного лечения стандартными дозами 6 мг/кг/сут [38, 93]. Комбинация с рифампицином повышает килинг бактерий в модели эндокардита, вызванного MRSA [94], в модели *S. aureus* внутри макрофагов [95, 96] и MRSA, находящихся в биопленах [97]. Небольшое количество клинических случаев описывает успех лечения при сложных для эрадика-

ции инфекциях костей и суставов [98–101]. В исследовании времязависимого киллинга комбинация даптомицина и гентамицина обладала синергичным эффектом против штаммов *S. aureus* с различными МПК даптомицина (0,25–8 мг/л), в то время как комбинация даптомицина и рифампицина демонстрировала преимущественно аддитивный эффект [102]. На модели вегетаций со *S. aureus* добавление гентамицина к даптомицину в дозе 6 или 10 мг/кг/сут усиливало бактерицидную активность существенно больше, чем рифампицин [94, 103]. Однако исследования по определению бактерицидной активности у здоровых добровольцев показали, что добавление гентамицина к даптомицину в дозе 6 мг/кг/сут не привело к ее повышению [104]. Интересно, что даптомицин в модели у крыс значительно снижал нефротоксичность гентамицина, вероятно, за счет увеличения электростатического заряда клеточной мембранны [105].

Комбинация линезолида с рифампицином или гентамицином

В исследовании *in vitro* и на модели эндокардита у кроликов проведена оценка комбинации линезолида с рифампицином против *S. aureus*: получен индифферентный или средний аддитивный эффект [106–110]. Комбинация с рифампицином приводила к снижению свироточной концентрации линезолида [111, 112]. Комбинация линезолида и гентамицина в основном имела индифферентный или антагонистический эффект [107–113], однако в модели эндокардита у кроликов был получен бактерицидный эффект [114].

Комбинация даптомицина и линезолида

Комбинация даптомицина и линезолида одобряется некоторыми экспертами, несмотря на отсутствие лабораторных и клинических данных относительно вероятного антагонизма, индифферентности или синергизма [62]. Однако эта комбинация может иметь, по крайней мере, теоретическую пользу у пациентов с бактериемией и пневмонией MRSA при неэффективности ванкомицина для лечения пневмонии.

Комбинация Т/С и рифампицин

Имеются описания случаев эффективности комбинации Т/С и рифампицина в лечении остеомиелита, вызванного MRSA, особенно в присутствии протезов [115, 116]. В одном исследовании *in vitro* выявлен индифферентный [117] или

антагонистический [118] характер взаимодействия. Несмотря на эти результаты и отсутствие достоверных клинических данных комбинация Т/С и рифампицина является популярной в лечении ИКМТ, вызванных MRSA.

Комбинации на основе β-лактамов для лечения инфекций, вызванных hVISA и CA-MRSA

Из-за относительной избирательности связывания с пенициллинсвязывающим белком 2a, экспрессия которого снижена у MRSA, большинство β-лактамов не имеет высокой активности против MRSA, включая ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам и имипенем [119–121]. Тем не менее некоторые авторы обсуждают их комбинацию с ванкомицином для лечения инфекций, вызванных hVISA. При исследованиях *in vitro* показан синергичный эффект ванкомицина и оксациллина, нафциллина и имипенема против hVISA [121–123]. У кроликов с эндокардитом hVISA также показана синергия комбинации ванкомицина и нафциллина [124].

В модели перитонита у мышей, вызванного штаммами MRSA с МПК от 1 до 8 мг/л, не получено доказательства синергии ванкомицина и клоксациллина [125]. Недавно показано, что β-лактамы могут быть причиной снижения чувствительности некоторых штаммов MRSA к ванкомицину [126]. Исследование времязависимого киллинга доказало синергию против MRSA-комбинации даптомицина и оксациллина, ампициллина/сульбактама, тикарциллина/claveулоната и пиперациллина/тазобактама [127]. Показано повышение чувствительности *in vitro* к β-лактамам у MRSA со сниженной чувствительностью к даптомицину (по сравнению со штаммами, обладающими высокой чувствительностью к даптомицину) и снижение количества MRSA в тканях при применении комбинации даптомицина и оксациллина в модели эндокардита у кроликов [128]. В другом сообщении имеются сведения о быстром (24 ч) исчезновении бактериемии при добавлении оксациллина к даптомицину в высокой дозе (10 мг/кг/сут) у 3 пациентов с бактериемией, вызванной MRSA, со сниженной чувствительностью к ванкомицину и даптомицину после частичного эффекта, вызванного применением ванкомицина и даптомицина [129].

Комбинация линезолида с имипенемом или эргапенемом показала синергичный и бактерицидный эф-

фект при изучении времязависимого киллинга в модели эндокардита у животных [130, 131]. При исследовании 16 пациентов с персистирующей бактериемией, вызванной MRSA, которые получали ванкомицин и были переведены на линезолид в монотерапии или комбинации с карбапенемом, не выявлено эффекта комбинации в плане прекращения бактериемии (7/7 – получавших линезолид и 7/9 – получавших комбинацию препаратов) [47].

Недавно показано, что вирулентность CA-MRSA, по крайней мере частично, связана с продукцией токсинов и чрезмерным воспалением [132, 133]. Добавление β-лактамов к традиционным препаратам против MRSA при лечении инвазивной инфекции, вызванной CA-MRSA, может скорее ухудшить, чем улучшить ситуацию, так как имеются доказательства того, что субингибиторные концентрации нафциллина при инфекциях, вызванных MRSA и MSSA, могут быть причиной избыточного выделения лейкоцидина Panton-Valentine (PVL), α-токсина и токсина синдрома токсического шока (TSST-1) [134]. Точно также субингибиторные концентрации оксациллина способствуют повышению продукции PVL у штаммов pvl+MSSA в 3 раза [135, 136]. Пока не ясно, является ли усиление синтеза и выделения токсинов при применении оксациллина и нафциллина феноменом, характерным для всех β-лактамных антибиотиков, включая цефалоспорины и карбапенемы.

Является ли подавление синтеза белка важным для лечения инвазивных инфекций, вызванных CA-MRSA?

До появления внебольничных MRSA (CA-MRSA) было известно, что антибиотики подавляют синтез белков и вирулентность стафилококков (α-токсин и TSST-1) [137]. *In vitro* и в моделях на животных были получены факты, подтверждающие эффективность применения клиндамицина при лечении некротизирующего фасциита и синдрома токсического шока, вызванного *Streptococcus pyogenes* [138]. Преимущество клиндамицина заключалось в его способности подавлять синтез белка вне зависимости от фазы роста бактерий [139]. Это касается и тяжелых инфекций, вызванных CA-MRSA, включая некротизирующий фасциит, при котором положительная роль снижения синтеза белка была доказана [140]. Имеется несколько препаратов с антистафилококковой активностью, механизм действия которых связан с подавлением синтеза белка бактериями: линезолид, тетрациклины, аминогликозиды и ри-

фампицин. Тетрациклины связываются с 30S субъединицей рибосом, клиндамицин и линезолид – с 50S. Аминогликозиды также связываются с 30S субъединицей, но в отличие от других антибиотиков – ингибиторов синтеза белка – он обладает бактерицидной активностью. Рифампицин в настоящее время является единственным препаратом, активным против MRSA, действующим на уровне транскрипции. *In vitro* у штаммов CA-MRSA показано влияние субингибиторных концентраций клиндамицина, линезолида и рифампицина на снижение продукции PVL, α-токсина и TSST-1 [134–136]. Имеются клинические данные о необычно благоприятном разрешении трех случаев некротизирующей пневмонии, вызванной CA-MRSA, при назначении пациентам комбинации ванкомицина и клиндамицина, линезолида или комбинации линезолида и рифампицина; все эти препараты применялись после неэффективной монотерапии ванкомицином [141]. Дополнительное применение клиндамицина или линезолида кажется привлекательным при тяжелых инфекциях, вызванных CA-MRSA, однако этот подход не является общепринятым. Ограниченнное количество данных имеется в отношении ванкомицина и линезолида в лечении инфекций, вызванных MRSA, из-за того, что исследования времени киллинга были неубедительными и в экспериментальной модели эндо-кардита был получен их антагонистический эффект [107, 108, 142]. Комбинация ванкомицина и клиндамицина также обладает антагонизмом *in vitro* в исследованиях времязависимого киллинга [143, 144]. Несмотря на это в одном исследовании был показан клинический эффект и повышение сывороточной ингибиторной и бактерицидной активности у 7 пациентов с персистирующей бактериемией MRSA на фоне применения ванкомицина после добавления клиндамицина, несмотря на индифферентный или слабый антагонизм комбинации этих препаратов [145].

Результат применения высокой дозы даптомицина

Даптомицин оказался одним из последних антибактериальных препаратов, внедренных в клиническую практику для лечения инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой. Обычной дозой для лечения инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой, является 6 мг/кг/сут. В этом году опубликовано исследование, посвященное лечению инфекций, вызванных MRSA и резистентных к ванкомицину *Enterococcus faecium* (VRE) более высокими дозами препарата – 8,9 мг/кг/сут [146]. Средняя продолжительность госпитализации пациентов с MRSA и VRE составила 10 (5–16) сут и 13 (6–18) сут соответственно. У 184 (74%) из 250 пациентов даптомицин назначали ввиду неэффективности ванкомицина. Основным показанием была осложненная бактериемия – 119 (48%), эндо-кардит – 59 (24%), ИКМТ – 70 (28%), инфекции костей и суставов – 67 (26,8%). Клиническая эффективность составила при MRSA – 84% (209/250 пациентов), при VRE – 80% (175/218 пациентов). У 13 (5%) пациентов были выделены возбудители, резистентные к даптомицину, большинство из которых получало продолжительное лечение ванкомицином. У 3 (1,2%) пациентов возникли легкие и среднетяжелые побочные эффекты на применение высоких доз даптомицина. Средний показатель концентрации креатинфосфокиназы в конце лечения составил 39 (26–67) Ед/л. Не было выявлено корреляционной зависимости между дозой даптомицина и величиной уровня креатинфосфокиназы, который обычно рассматривается как признак токсического действия препарата. Таким образом, применение даптомицина у данной категории пациентов значительно расширило рутинные возможности антибактериальной терапии тяжелых и осложненных инфекций и показало чрезвычайно высокую эффективность.

Заключение

Тяжелые инфекции, вызванные MRSA, характеризуются высокой летальностью и сложностью лечения. В настоящее время терапевтические возможности лечения инвазивных инфекций, вызванных MRSA, традиционными препаратами существенно ограничены. Внедрение инновационных препаратов, таких как даптомицин, существенно увеличивает эффективность лечения бактериемии, эндо-кардита, ИКМТ, в том числе связанных с имплантатами. Рост резистентности стафилококков (MRSA, hVISA и VISA) связан с повышением МПК, что в клинической практике ассоциируется с необходимостью увеличения дозировки антибактериальных препаратов. Одним из методов повышения эффективности лечения являются оптимизация дозировки препаратов, что существенно улучшает показатели фармакокинетики, фармакодинамики и способствует подавлению возбудителей в очаге воспаления. Однако попытки увеличения дозировки ванкомицина не привели к адекватному повышению эффективности. Повышение дозировки даптомицина позволило у подавляющего большинства пациентов без существенного увеличения побочных эффектов повысить эффективность лечения инфекций, которые не поддавались лечению ванкомицином. Применение комбинированных режимов терапии, в том числе включающих рифампицин, требует дополнительного мониторинга гепатотоксичности и межлекарственного взаимодействия. Роль комбинированной терапии при инвазивных инфекциях, вызванных CA-MRSA, также необходимо изучать, особенно в плане влияния разных препаратов на продукцию токсинов и необходимость назначения при тяжелых инфекциях антибиотиков, подавляющих синтез белков. Комбинированные режимы терапии необходимо использовать для лечения инвазивных инфекций, вызванных MRSA, в тех случаях, когда все другие возможности лекарственной терапии исчерпаны.

*Список использованной литературы
см. на сайте редакции: www.con-med.ru*

Ультразвуковая дилюция – новый метод исследования параметров центральной гемодинамики

М.В.Бычинин, Г.М.Галстян, М.Ж.Алексанян, В.М.Городецкий
ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. Цель работы – обзор нового метода волюметрического мониторинга центральной гемодинамики, ультразвуковой дилюции (УЗД). УЗД была создана для измерения величин потока и рециркуляции у больных, находящихся на лечении гемодиализом. В последние годы на основании этого метода создана технология волюметрического мониторинга показателей центральной гемодинамики у больных в критических состояниях. Сердечный выброс, определяемый УЗД, коррелирует с выбросом, определяемым транспульмональной термодилуцией (ТТД) и интракардиальной дилюцией. Имеется корреляция показателей преднагрузки, определяемых ТТД и УЗД, однако абсолютные величины, определяемые с помощью ТТД, почти в 2 раза больше, чем аналогичные величины, определяемые с помощью УЗД. Различия объясняются разными алгоритмами расчета этих показателей.

Ключевые слова: новый метод инвазивного мониторинга, ультразвуковая дилюция, волюметрические показатели.

Ultrasound dilution – a novel invasive method of hemodynamic monitoring

M.V.Bychinin, G.M.Galstyan, M.G.Alexanyan, V.M.Gorodetsky

Scientific Center for Hematology Ministry
of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary. Ultrasound dilution (UD) technology is being widely used in hemodialysis field for measuring shunt flow, shunt recirculation. Recently this method was introduced for ICU to measure of cardiac output and blood volumes in critically ill patients. There were strong correlations between cardiac output measured by Intracardial thermodilution (Swan–Ganz), Transpulmonary thermodilution (TTD) (PiCCO) and UD (COstatus). There was a strong correlation between intrathoracic blood volumes measured by TTD (PiCCO) and UD (COstatus). However there was a weak correlation between two heart volumes measured by TTD (PiCCO) and UD (COstatus). The intrathoracic volumes measured by TTD (PiCCO) were significantly larger than the same volumes measured by UD method. The heart volumes were more than two times different. The discrepancy in the estimation of the heart volume by the two methods may be explained by the different approaches of calculating the end diastolic heart volume.

Key words: cardiac output, blood volumes, Intracardial thermodilution, Transpulmonary thermodilution, Ultrasound dilution.

Сведения об авторах

Бычинин Михаил Владимирович – врач отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: mixa1507@mail.ru

Галстян Геннаид Мартинович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ГНЦ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: gggalst@rambler.ru

Алексанян Михаил Жирайрович – канд. мед. наук, врач-гематолог ФГБУ ГНЦ Минздравсоцразвития РФ.
E-mail: alexanyan@blood.ru

Городецкий Владимир Матвеевич – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ГНЦ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: vlgorod@rambler.ru

Оценка сердечного выброса и параметров преднагрузки является необходимыми для мониторинга гемодинамики у больных в отделениях интенсивной терапии [1–4]. История инвазивного мониторинга центральной гемодинамики ведет свое начало с 1929 г., когда W.Forssmann, пунктируя у самого себя подключичную вену, провел через нее сосудистый катетер в правое предсердие, показал тем самым, что катетеризация правых отделов сердца может осуществляться у людей [5]. Позже A.Cournand и R.Dickinson сконструировали сосудистый катетер, который можно было провести в легочную артерию, за что в 1956 г. были награждены Нобелевской премией [5, 6]. В 1965 г. W.P.Fife создал катетер, предназначенный для установки в легочную артерию под контролем рентгеноскопии, который назывался «автоматически направляемый» [7]. Четыре года

спустя M.M.Scheinman, J.A.Abbot и E.Rapaport для измерения давления в правом желудочке и предсердии использовали «потоком направляемый» катетер, устанавливаемый в правые отделы сердца [8]. Однако начало широкому использованию катетеризации правых отделов сердца положило открытие ирландского кардиолога J.Swan, создавшего катетер, который с помощью баллона на своем конце с током крови, как под парусом, «проплывал» через правые камеры сердца в легочную артерию [9]. W.Ganz, специализировавшийся на термодилационной технике, дополнил этот катетер термистором. Катетеризация правых отделов сердца стала применяться в самых различных областях медицины [10]. За легочным артериальным катетером прочно закрепилось название катетера Свана–Ганса, и он на многие годы стал «золотым стандартом» измерения параметров централь-

ной гемодинамики у больных в критических состояниях. Однако установка и использование катетера Свана–Ганса чреваты развитием ряда осложнений, а измеряемые с его помощью барометрические показатели – центральное венозное давление, давление заклинивания легочной артерии – лишь косвенно отражают конечно-диастолические объемы правых и левых отделов сердца. При нарушении эластичности миокарда изменения давления в полостях сердца не соответствуют изменениям их объема и, следовательно, неверно отражают состояние преднагрузки. Поэтому в последние годы катетеризация правых отделов сердца с помощью легочного артериального катетера стала применяться значительно реже и считается показанной лишь для узкого контингента больных [11].

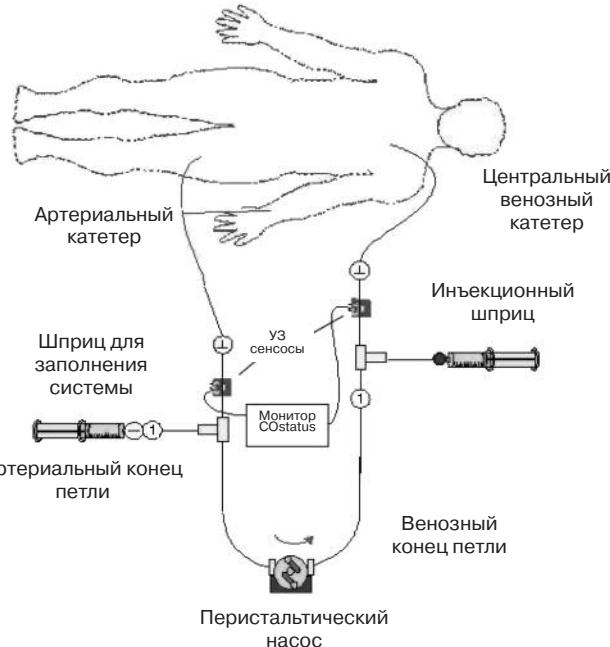
В этой связи представляет интерес применение новых методов инва-

тивного мониторинга центральной гемодинамики, позволяющих оценивать преднагрузку по волюметрическим показателям. К таким относится получившая широкое распространение транспульмональная термодилатуция (ТПД) [12, 13]. Метод разработан фирмой Pulseion (Германия), использующий технологию PiCCO, позволяет с помощью термального индикатора определить сердечный выброс, а также такие волюметрические показатели преднагрузки, как глобальный конечный диастолический объем (ГКДО), внутригрудной объем крови (ВГОК), рассчитать глобальную фракцию выброса. Имеются сообщения, что инфузионная терапия, проводимая под контролем волюметрических показателей, оказывается более эффективной, чем под контролем барометрических показателей [14–16]. До недавнего времени PiCCO был единственным методом, предназначенным для измерения этих параметров. В последние годы появился новый альтернативный подход, позволяющий оценить аналогичные параметры с помощью метода ультразвуковой дилатации (УЗД) (COstatus, Transonic Systems Inc., США) [17].

Данная технология используется в мире с 1995 г., и методика УЗД была создана для измерения величин потока и рециркуляции у больных, находящихся на лечении гемодиализом, в артериовенозном шунте, фистуле [18, 19]. В основе метода УЗД лежит тот факт, что ультразвуковая (УЗ) скорость крови определяется концентрацией общего белка плазмы крови, температурой крови, средней концентрацией ионов плазмы и находится в пределах 1560–1590 м/с. Внутривенная инъекция изотонического раствора натрия хлорида (NaCl) 0,9%, первоначально подогретого до 37°C, который имеет меньшую УЗ скорость – 1533 м/с, приводит к снижению УЗ скорости крови и, следовательно, к УЗД, которая и регистрируется. Введение именно подогретого изотонического раствора NaCl имеет принципиальное значение, так как с изменением температуры раствора меняется и его УЗ скорость [18, 19].

Важным допущением является тот факт, что изотонический раствор NaCl рассматривается как недиффундируемый внутрисосудистый индикатор при первом прохождении через сосудистое русло после инъекции. Известно, что после внутривенного введения кристаллоидные растворы быстро покидают сосудистое русло, распределяясь как в сосудистом, так и во внесосудистом пространствах [20]. Однако, как показали M.Moser и T.Kenner [21] с помощью денситометрии, после внутривенного введения изотонического раствора его потеря в сосудистом русле при первом прохождении через легочные капилляры составляет всего 0,08%, т.е. после первого пассажа через легкие в русле сохраняется почти весь инъецированный объем NaCl.

Рис. 1. Схема артериовенозной петли прибора COstatus, соединенной с артериальным и венозным катетером.



Для выполнения исследования с помощью УЗД необходимо регистрировать изменения УЗ скорости крови. В методе УЗД для этой цели используются два многоразовых датчика, подсоединенных к тонкой трубке, соединяющей артериальный катетер с центральным венозным катетером, т.е. своеобразный артериовенозный шунт с малым объемом заполнения – объем заполнения артериовенозной петли не превышает 5 мл (рис. 1).

Для поддержания постоянного кровотока артериовенозная петля подключена к роликовому насосу, перекачивающему кровь из артерии в вену со скоростью 8–12 мл/мин. Столь малая скорость кровотока позволяет использовать катетеризацию любой артерии взрослого человека (бедренной, лучевой, артерии тыла стопы и др.), но и катетеризацию артерий у маленьких детей, в том числе и у новорожденных [22, 23]. УЗ датчик, установленный на венозном конце артериовенозной петли, регистрирует время введения индикатора, его объем и свойства крови. Датчик, установленный на артериальном конце артериовенозной петли, регистрирует собственно дилатационную кри-

зу, т.е. изменение УЗ скорости крови после введения изотонического раствора хлорида натрия.

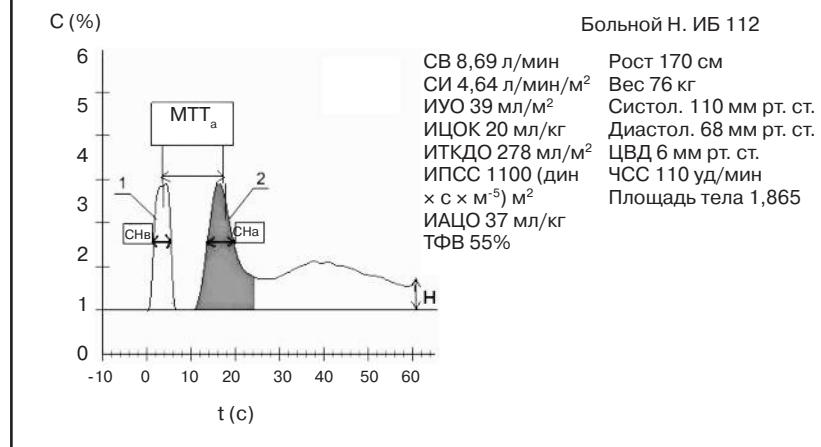
Перед выполнением измерения артериовенозная петля заполняется гепаринизированным раствором 0,9% NaCl. Для выполнения измерения включается роликовой насос, который перекачивает по петле кровь из артерии в вену. В венозный конец артериовенозной петли в течение 4–7 с вводится 25–30 мл подогретого до 37°C изотонического раствора NaCl. Предварительное согревание раствора до заданной температуры происходит в нагревательной сумке (HFW 1000, Transonic Systems Inc.). Вначале индикатор регистрируется венозным сенсором, затем он проходит через кардиопульмональную систему и попадает в артериальный катетер и снова в артериовенозную петлю, артериальный УЗ сенсор, на которой регистрирует изменение скорости УЗД. Прибор COstatus автоматически рассчитывает гемодинамические данные и выводит их на дисплей монитора (HCP 101 Transonic Systems Inc.). После 2–3 дискретных измерений артериовенозная петля заполняется гепаринизированным раствором хлорида натрия, и насос отключается до следующего измерительного цикла.

Сердечный выброс рассчитывается на основании принципа Стоарта–Гамильтона по формуле:

$$CB = (UZC_{\text{крови}} - UZC_{\text{NaCl}}) \times Vinj / \int UZCa(t)dt$$

(уравнение 1), где: CB – сердечный выброс, UZC_{крови} – УЗ скорость

Рис. 2. Диллюционные кривые и показатели для расчета параметров гемодинамики. 1 – диллюционная кривая, регистрируемая венозным датчиком, 2 – диллюционная кривая, регистрируемая артериальным датчиком, СНв – ширина (длительность) на середине высоты диллюционной кривой (мин), зарегистрированной датчиком на венозном конце артериовенозной петли, СНа – ширина (длительность) на середине высоты диллюционной кривой (мин), зарегистрированной датчиком на артериальном конце артериовенозной петли, С (%) – концентрационная шкала, отношение объема 0,9% NaCl (мл) к объему крови (мл), Н – новая концентрация раствора 0,9% NaCl в крови [мл (0,9%NaCl)/мл (крови)] к концу 1-й мин после венозной инъекции, зафиксированная артериальным датчиком.



крови, $\text{УЗ}C_{\text{NaCl}}$ – УЗ скорость 0,9% NaCl, измеренные венозным датчиком, V_{inj} – объем введенного раствора NaCl 0,9% (мл), $\int \text{УЗ}Ca(t)dt$ – это изменения УЗ скорости крови во времени, измеряемые артериальным датчиком. Они рассчитываются из площади под кривой УЗД, регистрируемой УЗ артериальным датчиком:

$$\int Ca(t)dt = \int \text{УЗ}a(t)dt / \text{УЗ}_{\text{кровь}} - \text{УЗ}_{\text{NaCl}}$$

(уравнение 2), где:

$\int Ca(t)dt$ – площадь под диллюционной кривой раствора в артериальной крови, $Ca(t)$ – концентрация введенного раствора в артериальной крови (мл раствора/мл крови), рассчитанная как отношение изменения УЗ скорости артериальной крови к разнице между УЗ скорости крови и раствора NaCl 0,9%, измеренное венозным датчиком. То есть по сути сердечный выброс – это отношение объема введенного индикатора к площади под кривой УЗД:

(уравнение 3)

$$СВ = V_{\text{inj}} / \int Ca(t)dt$$

Проведенные исследования показали, что сердечный выброс, определенный методом УЗД, хорошо коррелирует с сердечным выбросом, определенным с помощью интракардиальной термодиллюции, т.е. с использованием легочного артериального катетера, как в экспериментах на животных [24], так и у больных после кардиохирургических операций ($r^2=0,83$) [25], во время анестезии при абдоминальных оперативных вмешательствах

ТКДО = $CO \times (1,62 / ЧСС + 0,77 \times СНс)$ (уравнение 4), где

ЧСС – частота сердечных сокращений, СНс – разница в ширине диллюционных кривых, зарегистрированных двумя датчиками. СНс рассчитывается по формуле:

$$СНс = (СН_{\text{арт}}^2 - СН_{\text{вен}}^2)^{1/2}$$

(уравнение 5), где

$СН_{\text{арт}}$ – ширина (длительность) на середине высоты диллюционной кривой (мин), зарегистрированной датчиком на артериальном конце артериовенозной петли, $СН_{\text{вен}}$ – ширина (длительность) на середине высоты диллюционной кривой (мин), зарегистрированной датчиком на венозном конце артериовенозной петли (см. рис. 2). В норме индекс ТКДО, т.е. ТКДО, нормализованный к поверхности тела, составляет 250–350 мл/м².

Нельзя не заметить, что ТГДО аналогичен ГКДО, измеряемому с помощью ТТД [13]. Очевидно, что суммарный конечный диастолический объем всех камер сердца можно отнести к «виртуальным» объемам, поскольку все камеры сердца одновременно не бывают в диастоле. Оценить достоверность полученных результатов можно, сравнив их с физиологическими параметрами либо с другими методами исследования, которые позволяют визуализировать эти объемы. При сравнении ТГДО (УЗД) и ГКДО (ТТД) показано, что ТГДО почти в 2 раза меньше, чем ГКДО, да и корреляция между ними была не очень сильная ($r=0,75$) [27]. О том, что объемы крови в сердце, измеряемые с помощью ТТД, значительно превышают физиологические нормы, писали и другие авторы [29]. Действительно, общий объем крови в организме человека составляет примерно 75 мл/кг, а объем крови в сердце – около 9% от всего объема крови или 7 мл/кг массы тела человека [30]. Для человека массой тела 70 кг и поверхностью тела 1,7 м² объем крови в камерах сердца должен составлять 500 мл или 294 мл/м², в то время как для ТТД нормальные значения установлены в пределах 680–800 мл/м² [13].

Помимо ТТД и УЗД в литературе нет других методов, которые бы оценивали конечный диастолический объем всех 4 камер сердца. Имеется исследование [31], в котором с помощью магнитно-резонансного исследования был измерен общий объем сердца у 8 здоровых добровольцев. Этот объем помимо объемов крови включал в себя объем мышечных структур сердца и перикардиальной сумки.

КДОЛЖ, измеренный в различных исследованиях

№	Ссылка	Число больных	Патология	Метод	КДОЛЖ, диапазон, мл/м ²	КДОЛЖ, среднее, мл/м ²	4 × КДОЛЖ, среднее, мл/м ²
1	A.Vieillard-Baron и соавт., 2001 [32]	50	Здоровые взрослые	ТП ЭхоКГ	40–91	71±15	284
2	J.Fardin и соавт., 1990 [33]	21	Больные с сепсисом	ТТ ЭхоКГ	-	73±20	292
3	F.Jardin и соавт., 1994 [34]	32	Больные с сепсисом	ТТ ЭхоКГ	-	66±18	264
4	F.Jardin и соавт., 1999 [35]	90	Больные с сепсисом	ТТ ЭхоКГ	-	69±24	276
5	S.De Castro и соавт., 2007 [36]	152	Здоровые взрослые	Трехмерная ЭхоКГ	-	56,61±11,72	226,4
		19	Спортсмены		-	94,76±16,64	379
		23	Больные с дилатационной кардиомиопатией		-	56,87±13,23	227,5
		26	Больные с гипертрофической кардиомиопатией		-	150,2±30,21	600,8
6	H.Dodge и соавт., 1960 [37]	9	Посмертные исследования	Двухмерная вентрикулография	70–80	-	280–320

Примечания. ТП ЭхоКГ – транспищеводная эхокардиография, ТТ ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография.

Но даже при такой оценке объем сердца в период диастолы колебался от 368 до 502 мл/м² (среднее ± стандартное отклонение = 408±16 мл/м²).

Косвенно оценить суммарный объем камер сердца можно, исходя из допущения, что размер каждой камеры примерно равен (не больше!) конечного диастолического объема левого желудочка (КДОЛЖ). Следовательно, умножив величину КДОЛЖ желудочка на 4, можно получить приблизительно суммарный объем 4 камер сердца (см. таблицу).

Таким образом, суммарный конечный диастолический объем сердца, измеренный с помощью УЗД, по своим значениям значительно ближе к физиологическим нормам и данным других исследований, чем определенный с помощью ТТД.

Другой показатель, характеризующий преднагрузку, – центральный объем крови (ЦОК) – объем крови, находящийся между местом инъекции и местом его регистрации индикатора, т.е. объем крови в сердце, легких и крупных сосудах грудной клетки. Расчет ЦОК основывается на фундаментальном законе дилатации – объем, в котором размещен индикатор, рассчитывается умножением потока (в данном случае сердечного выброса) на среднее время прохождения индикатора.

$$\text{ЦОК} = \text{СВ} (\text{MTTa} - \text{MTTv} - \text{MTTt})$$

(уравнение 6), где

СВ – сердечный выброс, МТTa – среднее время прохождения индикатора от венозного до артериаль-

ного сенсора (см. рис. 2). МТTv – среднее время инъекции индикатора в центральную вену; МТTt – среднее время, в течение которого индикатор в артериальном участке петли достигает сенсора.

$$\text{MTTt} = \text{Va}/\text{Qa}$$

(уравнение 7), где

Va – известный объем заполнения сегмента трубки, Qa – известный кровоток в петле. Индекс ЦОК (ЦОК, нормализованный к массе тела) наблюдается в границах от 10 до 25 мл/кг. Индекс ЦОК (ЦОК, нормализованный к массе тела) в норме составляет от 18 до 22 мл/кг. В то же время величина ЦОК зависит от места расположения артериального катетера. Показано, что при установке катетера в лучевую артерию ЦОК в среднем на 20–25% выше, чем если его измерять через катетер, установленный в бедренную артерию. Это объясняется большим временем прохождения индикатора от места инъекции до сенсора при использовании катетера, установленного в периферическую артерию [38]. При использовании катетеров, установленных в лучевую и бедренную артерию, эта разница составляет 2,5 с.

ЦОК аналогичен ВГОК, измеряемому при помощи ТТД. Как и в случае с диастолическим объемом сердца значения этого ВГОК, определяемые с помощью ТТД, больше ЦОК, при этом оба показателя хорошо коррелируют между собой ($r=0,91$) [27]. Это свидетельствует о том, что если отвлечься от значения абсолютных величин, то в динамике

оба показателя будут отражать изменение преднагрузки. В то же время между ними есть принципиальное отличие. В отличие от ЦОК ВГОК определяется не самостоятельно, а лишь как производное ГКДО. Использование в ТТД лишь одного диффундируемого (покидающего сосудистое русло) индикатора привело к тому, что для расчета ВГОК было принято допущение, что всегда больше ГКДО на 25%:

$$\text{ВГОК} = 1,25 \times \text{ГКДО}$$

(уравнение 8)

В клинической практике это означает, что вне зависимости от степени волемии при дилатации камер сердца будут повышенны и ГКДО, и ВГОК. Мы в своей практике сталкивались с подобной ситуацией, когда у больной с дилатационной кардиомиопатией в состоянии выраженной гиповолемии были увеличены ГКДО и ВГОК, измеренные методом ТТД. В то же время при одновременном измерении с помощью УЗД выявлялся увеличенный ТКДО и сниженный ЦОК.

Еще одним показателем, рассчитываемым с помощью УЗД, является активный циркулирующий объем крови (АЦОК). АЦОК – это объем крови, в котором происходит смешивание индикатора в течение первой минуты с момента инъекции [4, 17]. АЦОК – это количество крови, которое непосредственно поддерживает сердечный выброс при быстрых рециркуляциях через сердце, легкие и другие низкорезистентные органы, такие как мозг, печень. Для определения

АЦОК используются различные не-диффундируемые или низкодиф-фундируемые индикаторы, такие как 0,9% NaCl, индигоциан зеленый, крахмал. Рассчитывается АЦОК как отношение объема введенного индикатора (0,9% NaCl) к концентрации индикатора в крови через 1 мин (мл индикатора/мл крови) (см. рис. 2).

$$\text{АЦОК} = V_{\text{inj}} / H$$

(уравнение 9), где

V_{inj} – объем введенного индикатора (NaCl 0,9%) (мл), H – концентрация изотонического раствора хлорида натрия в конце первой минуты после инъекции, зафиксированное артериальным датчиком.

Индекс АЦОК – это АЦОК, разделенный на массу тела. Посредством сравнения индекса АЦОК с ожидаемым общим объемом крови (75 мл/кг) можно понять, какая часть общего объема крови участвует в активной циркуляции, а какая часть крови секвестрирована. Индекс АЦОК в пределах 55 мл/кг и выше является нормальным, ниже свидетельствует, что значительная часть объема крови секвестрирована и что больной находится в гиповолемии.

Расчетным показателем, измеряемым с помощью УЗД, является фракция изгнания, которая представляет собой отношение ударного объема к конечному диастолическому объему. Ударный объем легко определить, зная сердечный выброс и частоту сердечных сокращений. УЗД измеряет конечный диастолический объем всех 4 камер сердца (ТКДО), поэтому и фракция изгнания рассчитывается суммарно для всех 4 камер – тотальная фракция изгнания (ТФИ):

$$\text{ТФИ} = 4 \times \text{СВ} / \text{ЧСС} \times \text{ТКДО}$$

(уравнение 10)

В норме ТФИ составляет 55–70%, что в 2 раза выше, чем аналогичный показатель глобальной фракции изгнания, определяемый с помощью ТГД, норма для которой составляет 25–35%. Очевидно, что подобные различия исходят из различий в определении конечного диастолического объема сердца. В тоже время известно, что в норме фракция изгнания левого желудочка составляет 45–74% [39]. Вряд ли фракции изгнания остальных камер сердца настолько малы, что в среднем они составляют 25–35%. Тем более что с помощью трехмерной ЭхоКГ было показано, что у здоровых лиц в среднем фракция изгнания правого желудочка составляет 60% [40].

Еще один параметр, который можно измерить с помощью УЗД, – определение внесосудистой воды легких. Объем внесосудистой воды легких рассчитывается как разница между суммарным объемом сосудистого и внесосудистого пространства в грудной клетке и объемом крови в сосудистом русле (ЦОК). Тем самым вычисляется объем внесосудистого пространства в грудной клетке. Для этих целей в артериовенозную петлю, максимально близко к артериальному катетеру, вставляется термальный сенсор. В качестве индикатора, распределяющегося как в сосудистом, так и во внесосудистом пространствах, используется холод (5% раствор охлажденной до 0–5°C глюкозы). Сначала выполняется инъекция 25–30 мл индикатора, не покидающего сосудистое русло (0,9% раствор NaCl), затем – 25–30 мл холодового индикатора.

Принцип определения внесосудистой воды легких базируется на упомянутом выше законе дилатации – объем, в котором размещен индикатор, рассчитывается умножением потока (в данном случае сердечно-го выброса) на среднее время прохождения индикатора. Следовательно, внесосудистая вода легких может быть вычислена по формуле:

$$\text{СВ} \times \text{МТХолод} - \text{СВ} \times \text{МТТТNaCl} = \text{СВ} (\text{МТХолод} - \text{МТТТNaCl})$$

(уравнение 11), где

СВ – сердечный выброс, МТХолод – среднее время прохождения холодового индикатора, МТТТNaCl – среднее время прохождения 0,9% раствора NaCl.

Очевидно, что время прохождения холодового индикатора, который покидает сосудистое русло, распределяется по грудной клетке, будет больше, чем непокидающего сосудистое русло раствора NaCl. В литературе имеются пока только единичные упоминания о применении этого метода в клинической практике и в экспериментах на животных [41]. Полученные данные оказались сопоставимы с результатами определения внесосудистой воды легких у этих больных методом ТГД.

Метод УЗД имеет ряд преимуществ и недостатков по сравнению с другими инвазивными методами мониторинга гемодинамики. В качестве неоспоримых преимуществ можно назвать то, что измерение с его помощью гемодинамических параметров не требует специальных артериальных катетеров, может быть использован любой, уже имеющийся у больного. Важен тот факт, что может быть катетери-

зирована любая артерия – бедренная, лучевая, артерия тыла стопы и др. Тот факт, что могут быть использованы артерии малых размеров, позволяет применять этот метод в педиатрии, в том числе у детей, вес которых не превышает 3 кг [22, 23]. Разработка методики определения внесосудистой воды легких, постоянного измерения сердечного выброса расширяют сферу использования прибора COstatus. Недостатками метода является неудобство использования артериовенозной петли, особенно при длительном, в течение нескольких суток мониторинге, а также невозможность инвазивного измерения артериального давления в течение тех нескольких минут, пока проводится измерение и включен роликовый насос.

Литература

1. Shippy CR, Appel RL, Shoemaker WC. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 107–12.
2. Spiess BD, Patel MA, Soltow LO, Wright IH. Comparison of bioimpedance versus thermodilution cardiac output during cardiac surgery: Evaluation of a second-generation bioimpedance device. *J Cardiothorac Vas Anes* 2001; 15: 567–73.
3. Godje O, Peyerl M, Seebauer T et al. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1998; 13: 533–40.
4. Hooper MM, Maier R, Tongers J et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 535–41.
5. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929; 8: 2085.
6. Courmard A. Cardiac catheterization: development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial application in man. *Acta Med Scand Suppl* 1975; 579: 1–32.
7. Fife WP, Lees BS. Construction and use of self guiding right heart and pulmonary artery catheter. *J Appl Physiol* 1965; 20: 148.
8. Scheinman MM, Abbot JA, Rapaport E. Clinical uses of a flow-directed right heart catheter. *Arch Intern Med (Chicago)* 1969; 124: 19–24.
9. Swan H. Pulmonary artery catheterization: development. In: Tobin MJ, ed. *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*. New York, NY: McGraw-Hill Health Professions Division; 1998.
10. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294 (13): 1664–70.
11. Bernard GR, Sopko G, Cerra F et al. Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes: National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. *Consensus Statement JAMA* 2000; 283: 2568–72.
12. Sakka SG, Rübl CC, Pfeiffer UJ et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000; 26: 180–7.
13. Pulsion PiCCOplus operator's manual 2002. Pulsion Medical Systems, Munich, Germany.
14. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rodig G. Assessment of Intrathoracic Blood Volume as

- an Indicator of Cardiac Preload: Single Transpulmonary Thermodilution Technique Versus Assessment of Pressure Preload Parameters Derived From a Pulmonary Artery Catheter.* *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 584–8.
15. Della Rocca G, Costa GM, Coccia C et al. *Ppreload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation.* *Anesth Analg* 2002; 95: 835–43.
16. Кирюев М, Ленькин А, Кузьков В. Применение волюметрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (6): 70–9.
17. Krivitski N, Kislyukhin V, Thuramalla N. *Theory and in-vitro validation of a new extracorporeal approach for hemodynamic assessment in pediatric and neonatal ICU patients.* *Ped Crit Care Med* 2008; 9: 423–8.
18. Krivitski N. Novel method to measure access flow during hemodialysis by ultrasound dilution technique. *ASAIO J* 1995; 41: M741–M745.
19. Krivitski N, Depner T. *Cardiac output and central blood volume during hemodialysis: methodology.* *Adv Ren Replace Ther* 1999; 6: 225–32.
20. Кузнецов Н. Современные технологии лечения острой кровопотери. *Cons. Med.* 2003; 5 (6): 121–41.
21. Moser M, Kenner T. *Blood flow and blood volume determinations in aorta and in coronary. Blood flow and blood volume determinations in aorta and in coronary circulation by density dilution.* *Basic Res Cardiol* 1988; 83: 577–89.
22. Schulenberg A, Harmon W, Rubenstein J et al. *A novel method to measure cardiac output in the pediatric ICU: animal validation and preliminary clinical study.* *Crit Care Med* 2006; 34 (Suppl. 12): A12.
23. Gleed RD, Smith T, Callahan M et al. *Validation of novel ultrasound dilution cardiac output method for pediatric and neonatal patients.* *Intensive Care Med* 2006; 32 (Suppl. 1): 0659.
24. Darling E, Thuramalla N, Searles B. *Validation of Cardiac Output Measurement by Ultrasound Dilution Technique with Pulmonary Artery Thermodilution in a Pediatric Animal Model.* *Pediatr Cardiol.* 2011 [Epub ahead of print].
25. Eremenko AA, Safarov PN. *Flow-regulated extracorporeal arteriovenous tubing loop for cardiac output measurements by ultrasound velocity dilution: validation in post-cardiac surgery intensive care unit patients.* *ASAIO J* 2010; 56: 522–6.
26. Tsutsui M, Matsuoaka N, Ikeda T et al. *Comparison of a new cardiac output ultrasound dilution method with thermodilution technique in adult patients under general anesthesia.* *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 835–40.
27. Galstyan G, Bychiniin M, Alexanyan M, Gorodetsky V. *Comparison of cardiac output and blood volumes in intrathoracic compartments measured by ultrasound dilution and transpulmonary thermodilution methods.* *Intensive Care Med* 2010; 36: 2140–4.
28. Dobson A, Kislyukhin VV. *Heart blood volume by dilution in patients on hemodialysis.* *ASAIO J* 2004; 50: 278–84.
29. Brivet FG, Jacobs F, Colin P. *Calculated global end-diastolic volume does not correspond to the largest heart blood volume: a bias for cardiac function index?* *Intensive Care Med* 2004; 30: 2133–4.
30. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology, 9th ed* Philadelphia PA: WB Saunders, Co: 1996.
31. Carlsson M, Cain P, Holmquist C et al. *Total heart volume variation throughout the cardiac cycle in humans.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H243–H250.
32. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Beauchet A et al. *Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study.* *Anesthesiology* 2001; 94: 400–6.
33. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B et al. *Sepsis-related cardiogenic shock.* *Crit Care Med* 1990; 18: 1055–60.
34. Jardin F, Valtier B, Beauchet A et al. *Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock.* *Intensive Care Med* 1994; 20: 550–4.
35. Jardin F, Fourme T, Page B et al. *Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading. A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock.* *Chest* 1999; 116: 1355–60.
36. De Castro S, Caselli S, Maron M et al. *Left ventricular remodeling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study.* *Heart* 2007; 93: 205–9.
37. Dodge H, Sandler H, Ballow D. *The use of biplane angiography for the measurement of left ventricular volume in man.* *Am Heart J* 1960; 60: 762–76.
38. Galstyan G, Bychiniin M, Gorodetsky V. *Effect of the arterial catheter site on cardiac output (CO) and blood volumes measurements by ultrasound dilution (UD).* *Crit Care Med* 2009; 37 (Suppl. 12): 229.
39. Ратионг Э. *Эхокардиография. Практическое руководство.* М: МЕДпресс-информ, 2010.
40. Aune E, Baekkevar M, Rodevand O, Otterstad JE. *The limited usefulness of real-time 3-dimensional echocardiography in obtaining normal reference ranges for right ventricular volumes.* *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7: 35. doi:10.1186/1476-7120-7-35.
41. Bychiniin M, Galstyan G, Alexanyan M, Gorodetskiy V. *Novel approach to measure extravascular lung water (EVLW) using transpulmonary ultrasound-thermal dilution (TUTD) method.* *Intensive Care Med* 2011; 37.

————— *

www.sia-r.ru

ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ | № 4 | 2011

Уход за пациентом с острым респираторным дистресс-синдромом

Б.З.Белоцерковский, Е.Б.Гельфанд, О.А.Мамонтова, И.Ю.Лапшина
ГБОУ ВПО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. В обзоре представлены с позиций доказательной медицины основные направления и методики по профилактике развития как инфекционных, так и неинфекционных осложнений у больных с острым респираторным дистресс-синдромом.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, профилактика осложнений, искусственная вентиляция легких.

Care for a patient with acute respiratory distress syndrome

B.Z.Belotserkovsky, E.B.Gelfand, O.A.Mamontova, I.Yu.Lapshina
N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health
and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary. The review presents the main areas and procedures of the prevention of both infectious and non-infectious complications in patients with acute respiratory distress syndrome in the context of evidence-based medicine.

Key words: acute respiratory distress syndrome, prevention of complications, mechanical ventilation.

Сведения об авторах

Белоцерковский Борис Зиновьевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зав. отд-ием интенсивной терапии ЦКБ Святителя Алексия, митрополита Московского

Гельфанд Елизавета Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Мамонтова Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Лапшина Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Значение полноценного ухода за больными с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) определяется рядом существенных моментов. ОРДС развивается у наиболее тяжелых больных отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Большинство больных с ОРДС нуждается в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), нутритивной поддержке, заместительной почечной терапии, массивной инфузионно-трансфузионной терапии, многокомпонентном и зачастую инвазивном мониторинге. Жизнь таких больных зависит, с одной стороны, от правильного функционирования оборудования для протезирования жизненно важных функций и следящей аппаратуры, а с другой стороны – от человеческого фактора, т.е. слаженной и грамотной работы персонала ОРИТ.

Даже при наличии современных высокотехнологичных систем мониторинга больной во время ИВЛ не должен оставаться один на один с аппаратурой. В палате обязательно должны постоянно присутствовать врачи и/или специально обученный средний медицинский персонал. Это важно для своевременного оказания помощи при внезапном отказе респиратора, при разгерметизации дыхательного контура, нарушении проходимости дыхательных путей, а также для психологиче-

ской поддержки больных в сознании. Пациенты не должны переставать существовать для медицинского персонала как личность. Очень важно уделять им достаточное внимание, разъяснять значение проводимых манипуляций и исследований, доступно объяснять важность продолжения респираторной поддержки, спрашивать о выраженности болевого синдрома. Больным нужно предоставить возможность письменно выразить свои просьбы; можно заготовить карточки с заранее сформулированными простыми пожеланиями. При разговорах в палате персоналу необходимо воздерживаться от высказываний, которые могут негативно сказать на психологическом состоянии больного, например об отмеченных отрицательных сдвигах в его состоянии. Напротив, при наличии улучшения по клинико-лабораторным и инструментальным данным об этом можно и нужно сообщать пациенту для создания положительного настроя и укрепления его веры в выздоровление. Необходимо отметить, что неоправданный и недостаточно аргументированный оптимизм воспринимается тяжелобольными весьма болезненно. Нужно с должным тиктом и осторожностью ориентировать больных с ОРДС на то, что заболевание весьма тяжелое и потребует продолжительного лечения. Как правило, родственни-

ки к больным отделения реанимации в российских стационарах не допускаются. В тех случаях, когда делается исключение, врач или медицинская сестра должны довести до сведения посетителя тяжесть состояния больного и предупредить его об особенностях лечения, т.е. о наличии и предназначении эндотрахеальной или трахеостомической трубки, желудочного зонда, многочисленных дренажей, инфузионных систем и датчиков монитора. Необходимо разъяснить родственникам, каких тем не следует касаться в разговоре и внушить, что основная цель их посещения – это моральная поддержка близкого человека и укрепление его веры в благоприятный исход болезни.

Уход за больными с ОРДС направлен в первую очередь на профилактику инфекционных и неинфекционных осложнений, а также призван способствовать скорейшему разрешению легочного повреждения.

Лечебно-профилактический и гигиенический уход за пациентами

Обычно больные с ОРДС полностью обездвижены или гиподинамичны, поэтому особое внимание следует уделять профилактике пролежней. Пролежни могут образовываться везде, где есть костные выступы. При положении пациента

Схема кинетической терапии [4]

Варианты	Этапы положения пациента				
	1	2	3	4	5
1-й, время (ч)	спина	правый бок	живот	левый бок	спина
	3	1	3	1	3
2-й, время (ч)	спина	живот	правый бок	левый бок	спина
	3	3	1	1	1

на спине это крестец, пятки, лопатки, иногда затылок и локти. При положении лежа на животе это ребра, колени, пальцы ног с тыльной стороны, гребни подвздошных костей. К предрасполагающим факторам образования пролежней относят нарушения местного кровообращения и иннервации тканей.

Установлены три основных фактора, приводящие к образованию пролежней: давление, «срезывающая» сила и трение [8].

Давление – под действием собственного веса происходит сдавление тканей между костными выступами и опорной поверхностью. При сдавлении тканей диаметр сосудов уменьшается, в результате развивается гипоперфузия тканей. «Срезывающая» сила возникает при смещении тканей относительно опорной поверхности. Такое смещение возникает, когда пациент съезжает по постели вниз или подтягивается персоналом к ее изголовью. Трение является компонентом «срезывающей» силы и вызывает отслойку рогового слоя кожи с изъязвлением ее поверхности. Трение возрастает при увлажнении кожи.

Профилактические мероприятия должны быть направлены на:

- уменьшение давления на костные ткани;
- предупреждение трения и сдвига тканей во время перемещения пациента или при его неправильном размещении (сползание с подушек, положение сидя в кровати);
- наблюдение за кожей над костными выступами;
- поддержание чистоты кожи и ее умеренной влажности;
- поддержание адекватного волемического статуса;
- обучение персонала.

В соответствии с Отраслевым стандартом (ОСТ 91500.11.0001-2002) «Протокол ведения больных. Пролежни (L89)» [5] необходимо проводить текущую оценку состояния кожного покрова пациента не реже одного раза в день; при отсутствии противопоказаний изменять положение 1–2 ч днем и каждые 3–4 ч ночью, укладывая поочередно на спину, левый и правый бок, на живот, ежедневно обмывать места возможного образования пролежней 2 раза в сутки теплой водой с нейтральным мылом, после чего

вытирать полотенцем, делая промокательные движения; обрабатывать кожу теплым 40° этиловым спиртом, после чего наносить защитный крем.

Систематическое изменение положения тела пациента в постели важно не только для профилактики пролежней и позиционных травм. Неподвижное горизонтальное положение на спине приводит к гиповентиляции задне-базальных отделов легких, ателектазированию, венозному застою в малом круге кровообращения, росту внутричерепного давления. Напротив, положение на боку способствует лучшей вентиляции дистальных сегментов легких, что улучшает вентиляционно-перfusionное соотношение и оксигенацию [11]. В положении больного на боку проводят активный вибромассаж грудной клетки для лучшего дренирования мокроты из мелких бронхов [7]. При отсутствии противопоказаний (дренажи, выведенные на переднюю грудную и брюшную стенку, диастаз грудинь, открытые раны на передней брюшной стенке, переломы ребер, повреждения спинного мозга с высоким давлением ликвора, политравма) практикуют и периодическое укладывание больного на живот [3, 15]. Патофизиологическим обоснованием этого метода является концепция «мокрой губки», предложенная в 1993 г. [9]. Суть этой концепции заключается в том, что колабирование альвеол, отек и ателектазирование участков легких происходят преимущественно в нижележащих (для каждого конкретного положения тела) отделах легких. В положении пациента на спине колабируются преимущественно задне-нижние отделы легких, за счет компрессии органами средостения, а также под действием гравитационных сил. Вентиляция в положении на животе приводит к расправлению ателектазов, улучшению показателей газообмена, биомеханики дыхания и пассажа мокроты [4]. Итак, больной не должен постоянно находиться на спине, если только это не обусловлено особыми причинами – выполнение специальных процедур или исследований, скелетное вытяжение нижних конечностей, переломы позвоночника или костей таза и т.д. [7]. Схема чередования положений

зависит от характера заболевания, повреждения, особенностей оперативного вмешательства и определяется индивидуально. Примерная последовательность перемещений больного в постели приводится в таблице.

Головной конец кровати должен быть приподнят под углом 30–45°, особенно при проведении энтерального питания (уровень рекомендаций В). Такое положение, по данным ряда авторов, уменьшает контаминацию ротовоглотки, препятствует микроаспирации и снижает частоту развития нозокомиальной пневмонии (НП) [13, 14, 19, 21, 27]. Кроме того, в полусядучем положении уменьшается давление органов брюшной полости на диафрагму, облегчается вентиляция нижних отделов легких. В положении полусяда снижается гидростатическое давление в малом круге кровообращения и внутричерепное давление.

Выступающие участки тела не должны опираться на твердую поверхность, поэтому под них подкладывают мягкий материал (поролоновые круги, специальные подушки небольшого размера). Выбор матраса зависит от степени риска развития пролежней и массы тела пациента. При низкой степени риска может быть достаточно поролонового матраса толщиной 10 см при более высокой степени риска, а также при имеющихся пролежнях целесообразно применение пневматического или гидромассажного противопролежневого матраса. Не менее 2 раз в сутки, а также по мере загрязнения или промокания меняют постельное белье. В течение суток устраниют неровности постели и складки белья.

Перемещение пациента осуществляют бережно, исключая трение и сдвиг тканей, для чего приподнимают его над постелью или используют простыню («гамак»), подведенную под спину и таз больного.

Должное внимание уделяют туалету кожного покрова, носа, глаз и ушей больных, уходу за волосами, регулярно подстригают им ногти [8].

При необходимости фиксации больного (психоз, дезориентация) применяют мягкие ремни или широкие повязки из ткани; конечно-стям предоставляют некоторую амплитуду свободных движений.

Установлено, что ОРДС создает благоприятную почву для развития НП [2]. Этому способствует нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений, раннее экспираторное закрытие дыхательных путей, микроателектазирование, отек со скоплением белкового экссудата в альвеолах. Динамика инфильтративного процесса в легких во многом определяет прогноз у больных с ОРДС. Таким образом, первоочередной задачей у пациентов с легочным повреждением является предупреждение эндогенного и экзогенного инфицирования легких.

Программа профилактики НП основана на понимании факторов риска и включает взаимосвязанные мероприятия организационного, технического и медицинского характера, усиливающие антиинфекционную защиту самого пациента и снижающие вероятность контаминации и инфицирования. Комплекс необходимых мер по предупреждению инфекции нижних дыхательных путей у больных во время респираторной поддержки отражен в отечественных [4] и зарубежных [1, 16, 18] рекомендациях, регламентирован соответствующими нормативными документами: санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2485-09 «Профилактика внутрибольничных инфекций в стационарах (отделениях) хирургического профиля лечебных организаций» – зарегистрировано в Министерстве юстиции РФ 20 марта 2009 г. №13548. Относительно простые подходы и манипуляции способны существенно уменьшить риск развития НП. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты работы тех учреждений, где распространенность НП удалось сократить до 5 случаев на 1 тыс. дней ИВЛ [22].

Немаловажная мера – изоляция больных с развившимися инфекционными осложнениями и носителей полирезистентной госпитальной микрофлоры. Полноценная изоляция предполагает не только пространственное разделение больных, но и обеспечение инфицированных специально выделенным персоналом, который не контактирует с больными без инфекционных осложнений.

Своевременная санация трахеобронхиального дерева (ТБД) является непременным условием поддержания необходимости дыхательных путей во время ИВЛ. Процедура аспирации секрета из трахеи и бронхов подробно описана в отечественных и зарубежных руководствах [3, 7, 20, 26], поэтому остановимся лишь на некоторых ключевых моментах.

1. Перед аспирацией секрета дыхательных путей рекомендуется в

течение 2–3 мин проводить ИВЛ с увеличенными на 15–20% дыхательного объема (ДО) и инспираторной фракции кислорода (FiO_2). После окончания санации дыхательных путей уменьшать ДО и FiO_2 следует постепенно в течение 5–6 мин.

2. Для санации необходимо применять специальные пластиковые катетеры с тройником или закрытые аспирационные системы – ЗАС (подробнее см. ниже). Наружный диаметр катетера не должен превышать половины внутреннего диаметра эндотрахеальной трубы.

3. Катетеры для «открытой» аспирации – это приспособления однократного применения, подлежащие утилизации непосредственно после завершения процедуры аспирации. Длительность применения ЗАС зависит от указаний производителя и колеблется от 1 до 3 сут.

4. Катетер присоединяют к шлангу аспиратора через тройник, свободное отверстие которого во время введения катетера в дыхательные пути оставляют открытый. Голову больного поворачивают в сторону, противоположную тому главному бронху, в который должен быть введен катетер. Затем, закрыв отверстие тройника пальцем, катетер медленно извлекают, поворачивая его вокруг оси.

5. Длительность процедуры не должна превышать 15–20 с. После извлечения катетера его промывают стерильным раствором и при необходимости аспирацию повторяют.

6. Если во время санации дыхательных путей у больного развивается выраженный цианоз и резко снижаются показатели оксигенации, то во время аспирации необходимо использовать высокочастотную инжекционную ИВЛ.

7. Для разжижения очень густой мокроты применяют эндотрахеальные инстилляции 5–8 мл стерильного физиологического раствора с добавлением ацетилцистеина с последующей его аспирацией.

Необходимо соблюдать правила инфекционной безопасности во время ИВЛ и, в частности, при проведении санации ТБД с целью защиты как персонала, так и пациентов ОРИТ от перекрестного нозокомиального инфицирования [1, 4, 16, 18].

- Перед аспирационной санацией дыхательных путей медицинские работники надевают шапочки, маски, защитные очки или щитки, стерильные или чистые одноразовые перчатки.

- Перед надеванием перчаток и после их снятия необходимо проводить антисептическую обработку рук.

- Все расходные материалы, контактирующие с дыхательными путями больного, должны быть стерильными.

- Оборудование многократного применения подвергают стерилизации или дезинфекции высокого уровня. Предпочтительны термические методы стерилизации.

- К дистальному концу аспирационного катетера после извлечения его из защитной упаковки можно прикасаться только стерильным пинцетом.

- Аспираторы должны быть строго индивидуальными. Ежедневно проводят дезинфекцию шлангов аспиратора и резервуаров для сбора секрета.

С конца 1980-х годов наметилась тенденция к замене катетеров для аспирации секрета ТБД закрытыми системами многоразового использования. Рекомендуемая длительность применения системы без ее замены колеблется, по данным разных производителей, от 1 до 3 суток. Авторы ряда зарубежных [12, 23] и отечественных [6] исследований сообщали о снижении частоты развития пневмонии и летальности, а также об отсутствии нарушений оксигенации при санации ТБД с помощью ЗАС. Последнее преимущество было наиболее очевидно у больных, которым проводили респираторную поддержку с положительным давлением конца выдоха (РЕЕР) более 10 см вод. ст. [10].

Энтузиазм, с которым были восприняты первые сравнительные исследования, демонстрирующие преимущества ЗАС, в последние годы сменился более взвешенным отношением к проблеме. Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [17], кохрейновский метаанализ 16 РКИ [25], а также метаанализ I.Siempos, 2008 [24] не выявили достоверных различий в частоте развития пневмонии, летальности и продолжительности пребывания больных в ОРИТ. Не было сделано окончательного заключения о влиянии санации ТБД закрытыми системами на показатели оксигенации и объем удаляемого секрета. Вместе с тем, у больных, которым проводили туалет трахеи и бронхов с помощью ЗАС, меньше изменялась частота сердечных сокращений [4 исследования, 85 больных, взвешенная средняя – 6,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 10,80 (-)-1,87] и среднее артериальное давление [3 исследования, 59 пациентов, стандартизированное среднее различие

(-0,43); 95% ДИ (-0,87)-0,00, однако увеличилась колонизация дыхательных путей [2 исследования, 126 пациентов, относительный риск – 1,51; 95% ДИ 1,12–2,04]. Авторы метаанализов заключают, что в настоящее время нет убедительных доказательств преимущества ЗАС перед открытыми.

На клинических базах кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова ЗАС применяются в течение 10 лет. Собственный опыт, а также литературные данные позволяют сделать вывод о том, что главным преимуществом закрытых систем для санации ТБД является предотвращение контаминации внешней среды и рук персонала, неизбежно возникающих при дисконнекции дыхательного контура и контакта медицинских работников с катетерами для аспирации секрета многоразового использования. Таким образом, применение ЗАС может способствовать ограничению перекрестного инфицирования в отделении реанимации.

Очень важным мероприятием, облегчающим восстановление проходимости дыхательных путей, является вибрационный массаж грудной клетки. Его выполняют следующим образом: перед санацией дыхательных путей во время фазы выдоха производят легкое поколачивание кулаком правой руки по своей левой кисти, положенной на грудную клетку больного. Перемещая левую ладонь, осуществляют перкуссию всей доступной в данный момент поверхности грудной клетки, минуя область сердца [3].

Оптимальная частота «плановой» санации ТБД не установлена. Наш собственный опыт подтверждает необходимость минимум 4–6 сеансов аспирации секрета в сутки. Существуют показания к «внеочередной» санации трахеи и бронхов [7]:

- хаотичные кашлевые движения,
- наличие видимой через стенку эндотрахеальной трубы мокроты,
- увеличение пикового давления при объемной вентиляции,
- появление крупнопузырчатых хрипов при аусcultации над областью трахеи.

Непосредственно после санации трахеи целесообразно проводить обработку полости рта. Другим более широким катетером аспирируют скопившуюся во рту слизь. Зубы и десны очищают специальными щетками, затем ротоглотку обрабатывают водным 0,1% раствором хлоргексидина.

Поскольку пространство между голосовыми связками и герметизирующей манжетой плохо доступно для санации катетером со стороны

ротовой полости, применяют оротрахеальные и трахеостомические трубы с возможностью постоянной или прерывистой аспирации секрета из подсвязочного пространства через специальный канал, дистальное отверстие которого открывается непосредственно над манжетой.

Известно, что основной путь инфицирования дыхательных путей у больных с ОРДС – это микроаспирация высококонтаминированного секрета ротоглотки. Поэтому для профилактики нозокомиальных инфекций дыхательных путей, помимо тщательного туалета полости рта и аспирации из надманжеточного пространства, рекомендуют применение эндотрахеальных трубок с манжетами совершенной конструкции и мониторинг давления в манжете. Оптимальное давление в манжете – 25–30 см вод. ст. Чрезмерно раздутая манжета способствует развитию пролежня трахеи и тяжелого, частую фатально-го осложнения – трахеопищеводного свища. Недостаточное давление в манжете нарушает ее герметизирующую функцию и способствует затеканию секрета ротоглотки в дыхательные пути.

При длительной ИВЛ диаметр эндотрахеальной трубы или трахеостомической канюли должен соответствовать внутреннему диаметру трахеи. Применение трубы малого размера неизбежно потребует создания чрезмерно высокого давления в герметизирующей манжете.

В процессе ИВЛ необходимо следить за надежностью фиксации эндотрахеальной трубы у входа в ротовую полость. Способы крепления могут быть различными – с помощью пластикового фиксатора или свернутого в рулон марлевого тампона (бинта) с тесемками, введенного между зубами рядом с трубкой. Глубина введения трубы за передние зубы не должна превышать у взрослых больных 24–25 см. Такое положение позволяет предотвратить дислокацию трубы в правый главный бронх. У некоторых пациентов с короткой шеей это расстояние уменьшают до 20–21 см. Точно верифицировать положение трубы позволяет сравнительная аускультация обеих половин грудной клетки и рентгенография.

Дискуссию об оптимальном способе подсоединения больного к респиратору можно считать завершенной. В связи с риском синусита предпочтительна оротрахеальная интубация (в отличие от назотрахеальной). Смену эндотрахеальной трубы производят через 2, максимум 3 сут ИВЛ. Больным, нуждающимся в длительной респиратор-

ной поддержке, показана трахеостомия [4]. Больные (особенно в сознании) значительно лучше переносят наличие трахеостомической трубы, чем эндотрахеальной. Она позволяет закрывать рот, самостоятельно глотать слону, воду, пищу. Через трахеостому легче проводить санацию ТБД; при отсоединении от контура больные могут самостоятельно откашлять мокроту. Сопротивление трахеостомической трубы значительно ниже, чем эндотрахеальной, это обстоятельство облегчает поэтапный перевод на спонтанное дыхание в процессе «отлучения» от ИВЛ [7]. Вопрос о трахеостомии нужно решать не позднее, чем на 4–5-й день ИВЛ, а у ряда больных без перспективы раннего перевода на спонтанное дыхание (инфицированный панкреонекроз, тяжелая черепно-мозговая травма) – и ранее. Эту операцию, как и любую другую, следует выполнять в стерильных условиях.

Не следует без особых показаний (видимое загрязнение, падение на пол) производить замену дыхательного контура. Допустимая частота замены контура – раз в 7 дней (уровень рекомендаций А). Необходимо своевременно удалять скопившийся конденсат из контура. Дыхательный контур должен быть удобно расположен по отношению к больному, необходимо избегать перегибов и натяжения шлангов.

Для заполнения увлажнителей используют стерильную воду. Применение тепловлагообменников предпочтительнее, чем использование тепловых увлажнителей (уровень рекомендаций А), однако тепловлагообменники неприменимы у больных с высоким риском обструкции дыхательных путей.

Несмотря на то, что бактериальные фильтры не способствуют снижению частоты развития НП, их рекомендуют использовать для защиты дыхательного контура от контаминации. Ингаляторы и увлажнители после использования подвергают термической или химической стерилизации, которую должна предварять соответствующая предстерилизационная очистка.

Для обеспечения полноценного ухода за больными с ОРДС, в том числе для осуществления программы профилактики нозокомиальных, необходима достаточная комплектация ОРИТ квалифицированным медицинским персоналом. Соотношение «больной/сестра» должно быть снижено максимум до 2:1. Доказано, что такой подход снижает продолжительность пребывания больных в ОРИТ и длительность респираторной поддержки (121–124 ATS). К сожалению, действующий в

настоящее время Приказ №841 Минздрава СССР от 11.06.1986 г. (в ред. Приказов Минздрава СССР от 16.12.1987 №1274, от 06.06.1988 №455) предписывает организацию 1 сестринского поста на 3 больных, что явно недостаточно для адекватного ухода за больными, нуждающимися в протезировании жизненно важных функций.

Литература

1. Бадман К.-Ф., Лоренц Дж., Бауэр Т.Т. и др. Нозокомиальная пневмония: профилактика, диагностика, лечение. Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. 2004; 6 (4): 92–102.
2. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПИВЛ), у хирургических больных. М.: 2000; 43.
3. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. М.: Медицина, 2004; 480.
4. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: 2009; 90.
5. Ремизов И.В. Основы реаниматологии для медицинских сестер. Ростов н/Д: Феникс, 2008; 255.
6. Руднов В.А. и др. Оценка эффективности закрытой аспирационной системы *Cath* в профилактике инфекций нижних дыхательных путей при проведении искусственной вентиляции легких. Вестник интенсивной терапии. 2005; 4: 80–3.
7. Сатищур О.Е. Механическая вентиляция легких. М.: Мед.литература, 2007; 352.
8. Сестринское дело. Справочник. 3-е изд. Сост. Т.С.Щербакова. Ростов н/Д: Феникс, 2005; 601.
9. Bone RC. The ARDS lung. New insights from computed tomography. *JAMA* 1993; 269 (16): 2134–5.
10. Carlon G, Fox S, Ackerman N. Evaluation of a closed tracheal suction system. *Crit Care Med* 1987; 15 (5).
11. Choe KH, Kim YT, Shim TS et al. Closing volume influences the postural effect on oxygenation in unilateral lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (6): 1957–62.
12. Combes P, Fauvage B, Oleyer C. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients, a prospective randomized evaluation of the Stericath closed suctioning system. *Int Care Med* 2000; 26: 878–82.
13. Davis K Jr, Jobanmigman JA, Campbell RS et al. The acute effects of body position strategies and respiratory therapy in paralyzed patients with acute lung injury. *Crit Care* 2001; 5: 81–7. American Thoracic Society Documents 413.
14. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1851–8.
15. Flaatten H, Aardal S, Hevroy O. Improved oxygenation using the prone position in patients with ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 157: 387–93.
16. 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.
17. Jongerden I et al. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35 (1): 260–70.
18. Masterton RG, Galloway A, French Y et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK. Report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (1): 5–34.
19. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1387–90.
20. Perel A, Stock MCh. Mechanical ventilatory support. 2nd edition. Baltimore, Williams and Wilkins 1997; 298 b.
21. Pingleton SK, Hinthon DR, Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med* 1986; 80: 827–32.
22. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control* 2005; 33 (7): 392–7.
23. Scotta D et al. Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using a Trachealcare (TC) closed-suction system versus an open-suction system: prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1990; 18 (12).
24. Siemplos II, Vardakas KZ, Falagas ME. Closed tracheal suction Systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *BJA* 2008; p. 1–8.
25. Subirana M, Sola I, Benito S. Closed Tracheal Suction Systems Versus open tracheal suction systems for mechanically ventilated adult patients. *Anaesthesia and Analgesia. Cochrane Database Syst Rev* 2007. Iss. 4. Art No CD004581 1326.
26. Tobin MJ. Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1056–61.
27. Torres A, Serra-Batles J, Ros E et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540–3.

————— *

Особенности заживления ран при различных вариантах комбинированного лечения больных с метастазами рака гортани и горланоглотки

М.Г.Марченко, В.В.Виноградов, С.С.Решульский

ФГУ Научно-клинический центр оториноларингологии

Федерального медико-биологического агентства РФ Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. Течение раневого процесса на шее после лимфодиссекции и ларингэктомии имеет свои особенности, которые должны быть учтены при планировании комбинированного лечения. В ходе исследования выявлено, что у больных с предоперационной лучевой терапией отмечается пролонгированность раневого процесса на шее после ларингэктомии и шейной лимфодиссекции с длительной персистенцией бактериально-грибковых ассоциаций в ране с формированием системной воспалительной реакции. В свою очередь, клиническая результативность комбинированного лечения метастатического рака гортани и горланоглотки при выполнении предоперационной лучевой терапии характеризуется высоким, до 56,7%, количеством раневых инфекционно-воспалительных осложнений. При использовании оперативного вмешательства по поводу злокачественных опухолей гортани и горланоглотки в качестве первого этапа комбинированного лечения наблюдаются позитивные тенденции в развитии раневого процесса в виде быстрой элиминации микроорганизмов и прекращения воспалительной реакции; а клиническая результативность оперативного вмешательства в качестве первого этапа комбинированного лечения рака гортани и горланоглотки характеризуется уменьшением количества раневых осложнений до 16,5%. Использование модифицированных методов хирургического пособия при выполнении шейной лимфодиссекции у больных метастатическим раком гортани и горланоглотки позволяет улучшить функциональные и эстетические результаты лечения, не влияя при этом на онкологические.

Ключевые слова: рак гортани и горланоглотки, шейная лимфодиссекция, комбинированное лечение рака гортани и горланоглотки, диагностика ранних послеоперационных инфекционных осложнений.

Specific features of wound healing in different combination therapy options for patients with metastatic cancer of the larynx and laryngopharynx

M.G.Marchenko, V.V.Vinogradov, S.S.Reshulsky

Otorhinolaryngology Research Clinical Center, Federal Biomedical Agency,
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary. The course of a neck wound process after lymph node dissection and laryngectomy has its characteristics that should be taken into account when planning its combination treatment. This study revealed that patients who had received preoperative radiotherapy had a prolonged neck wound process after laryngectomy and cervical lymph node dissection with the long-term persistence of bacterial-fungal associations in the wound to give rise to a systemic inflammatory response. Mutimodality treatment for metastatic cancer of the larynx and laryngopharynx during preoperative radiotherapy in its turn caused the high rate (as high as 56,7%) of wound infectious and inflammatory complications. When surgery for malignancies of the larynx and laryngopharynx was used as the first step of combination treatment, there were positive trends in the development of a wound process as rapid elimination of microorganisms and interruption of an inflammatory response; and surgery used as the first step of combination treatment for cancer of the larynx and laryngopharynx showed a reduction in the incidence of wound complications to 16,5%. The use of modified surgical procedures during cervical lymph node dissection in patients with metastatic cancer of the larynx and laryngopharynx permits the functional and esthetic results of treatment to be improved, without affecting the oncological ones.

Key words: cancer of the larynx and laryngopharynx, cervical lymph node dissection, combination treatment for cancer of the larynx and laryngopharynx, diagnosis of early postoperative infectious complications.

Сведения об авторах

Марченко Марина Геннадьевна – аспирантка ФГУ НКЦ оториноларингологии ФМБА РФ, врач-оториноларинголог ГВКГ им. Н.Н.Бурденко

Виноградов Вячеслав Вячеславович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГУ НКЦ оториноларингологии ФМБА РФ

Решульский Сергей Сергеевич – мл. науч. сотр. ФГУ НКЦ оториноларингологии ФМБА РФ

Актуальность проблемы

Согласно медицинской статистике в структуре общей заболеваемости злокачественное поражение гортани и горланоглотки в среднем составляет до 5%. При этом доля III–IV стадии болезни составила 66,3%, и уже при первичном обращении в 40–80% случаев обнаруживаются регионарные метастазы на шее [1].

Метастазирование рака гортани в 35–60% случаев происходит лим-

фогенным путем, а в 10–15% носит двухсторонний характер [2, 3]. Примечательно, что несмотря на излечение первичной опухоли гортани в 30% наблюдений летальный исход обусловлен последующим регионарным метастазированием [4, 5].

В лечении больных раком гортани и горланоглотки с метастазами в лимфатические узлы шеи основным методом является хирургическое вмешательство в объеме ла-

рингэктомии и шейной лимфодиссекции [6]. Традиционный алгоритм лечебных мероприятий включает локальное лучевое воздействие на оба очага, затем оперативное лечение. В соответствии с другой тактикой γ-терапию осуществляют в послеоперационном периоде. Однако предпочтительность обоих вариантов дискутируется и по сей день [1, 7].

Из множества доступов в лор-онкологической практике чаще ис-

пользуют разрез Крайля, Брауна, Мартина и Пачеса, при которых ткани рассекают соответственно двум взаимно перпендикулярным линиям, обнажая переднюю и боковую поверхности шеи. При удалении кивательной мышцы в объеме стандартной радикальной лимфодиссекции нарушается поворот головы в противоположную сторону, страдает кивательное движение, а дефицит мягких тканей на шее определяет выраженное западение. Удалая рыхлую клетчатку под основанием черепа, неизбежно пересекается добавочный нерв, что проявляется периферическим параличом трапециевидной мышцы в виде ее арефлексии, атонии и атрофии. Классический вариант операции Крайля завершают резекцией нижнего полюса околоушной слюнной железы, в котором всегда проходит нижняя ветка лицевого нерва, повреждение которой проявляется параличом по периферическому типу затруднением открывания рта, жевания, питья, проблем с артикуляцией, практически не компенсируемые со временем. Подобное одновременное вмешательство с двух сторон больные переносят очень тяжело, поэтому операцию Крайля обычно проводят с одной стороны.

Способ фасциально-футлярного иссечения шейной клетчатки является более физиологичным и не нарушающим принципы радикальности, при этом сохраняется грудино-ключично-сосцевидная мышца и внутренняя яремная вена [1, 3, 8].

В связи с расширением технических возможностей и в силу перспектив комбинированной терапии онкопатологии в последнее время встает вопрос о качестве жизни больного даже в том случае, когда она не продлевается. При сочетании радикальной лимфодиссекции с ларингэктомией в условиях дефицита мягких тканей шеи раневой дефект замещается мышечным или кожно-мышечным лоскутом. В силу относительного соответствия покровных тканей донорской зоны, лица и шеи по цвету, структуре и типу оволосения кожи, а также из-за возможности реиннервации, предпочтение отдается пекторальному лоскуту [1, 3, 9]. Однако классическая методика использования пекторального лоскута представляет собой еще одну травматичную операцию, многократно увеличивающую площадь раневой поверхности. Так же проведение питающей ножки лоскута над ключицей приводит к укорочению ее на 3–5 см, ограничивает свободные движения шеи, а питающая ножка выступает на боковой

поверхности, вызывая выраженную деформацию контуров шеи, уменьшает кровоснабжение перемещаемых тканей и увеличивает частоту развития краевых некрозов лоскута [1, 3].

Хирургическое лечение метастатического рака гортани и гортаноглотки сопряжено с проблемой заживления послеоперационной раны. Главными причинами, приводящими к осложнениям, являются обширность и травматичность оперативного вмешательства, выполняемого на фоне бактериальной контаминации в условиях иммунодефицита, обусловленного раковой болезнью. Ситуация усугубляется необходимостью комбинации хирургического пособия с лучевой терапией, которая вносит существенные коррекции в характер заживления послеоперационной раны. Совокупность данных обстоятельств способствует развитию раневой инфекции и других осложнений, которые сводят на нет желаемую результативность не только с общехирургических, но и с онкологических позиций.

Материалы клинических наблюдений

Нами анализированы результаты заживления послеоперационной раны у 84 мужчин 57,8±8,9 года, больных раком гортани и гортаноглотки IIIb и IVb стадии заболевания, соответствующим T3-4N1-3M0 международной классификации.

Метастазирование в лимфатические узлы шеи диагностировали при помощи ультразвукового исследования (УЗИ), а также на основании функциональной биопсии пораженного узла под контролем УЗИ с дальнейшим цитологическим подтверждением диагноза. По гистологической структуре преобладал плоскоклеточный ороговевающий рак (62,8%), неороговевающая форма имелась в 17,2% случаев. У остальных больных (20%) был умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак.

В зависимости от последовательности этапов лечения больные разделены на 2 группы. Пациентам группы сравнения (41 человек) первоначально выполняли лучевую терапию, а затем проводили хирургическое вмешательство. У пациентов основной группы (43 человека) лечение начинали с оперативного пособия, а уже затем подключали дистанционную γ-терапию.

Для улучшения функциональных и эстетических результатов оперативного вмешательства на лимфатической системе шеи нами предложена модификация хирургического доступа. В соответствии с ней

кожу рассекали от заднего края кивательной мышцы в месте прикрепления ее к верхушке сосцевидного отростка вниз с плавным переходом в средней трети на переднюю поверхность кивательной мышцы и далее до места прикрепления к грудине. Использование этого линейного разреза кожи делает возможным наложение внутрикожного шва, снижает рубцовую деформацию, сохраняет лимфоотток и уменьшает лимфорею, а контуры шеи после операции более анатомичны и эстетически привлекательны.

Также нами разработана техническая модификация пекторального лоскута для ликвидации образующегося во время операции дефекта тканей. После предварительной разметки разрезов (один проходит в проекции ключицы на стороне формирования лоскута, второй – круговой субмаммарный, окаймляющий будущую кожную площадку), после рассечения кожи и подкожно-жировой клетчатки края раны отсепаровывали в стороны, рассекали большую грудную мышцу по размерам кожно-жировой площадки, отделяли мягкие ткани от нижней и задней части ключицы, формируя под ней своеобразный тоннель. Образовавшееся артификальное сообщение выполняет функцию ложа для питающей ножки, выкроенного из тканей передней грудной клетки. После создания тоннеля ножку лоскута ротировали под углом 180°, и через него под ключицей поэтапно проводили сам лоскут в зону раневого дефекта.

Методы исследования

Оценку характера заживления раны после ларингэктомии и шейной лимфодиссекции осуществляли с помощью клинических, клинико-лабораторных методов. Качественную характеристику микрофлоры изучали бактериологическим методом, осуществляли цитологическое исследование экссудата, полученного из раны методом «функциональной биопсии», для оценки развития регенераторных возможностей использовали метод ранотензиометрии.

Результаты исследования и их обсуждение

Общее состояние больных группы сравнения на 2–4-е сутки оценивалось средней степенью тяжести. Среди жалоб преобладала слабость, боль в области шеи, слюнотечение, кашель. В общем анализе крови имелся лейкоцитоз (11,2±4,5×10⁹/л), скорость оседания эритроцитов возрастила с 25±14 до 36±16 мм/ч. В ближайшие 3 сут

после операции у всех больных определялся отек тканей паравульварной области, гиперемия краев раны и выраженная болезненность при пальпации этой зоны, регистрировались трофические нарушения в виде краевого некроза кожных лоскутов и мраморного оттенка покровных тканей.

У 6 (14,6%) пациентов развилась раневая инфекция, однако на протяжении послеоперационного периода явных признаков локального воспаления не наблюдалось. Во время зондирования зоны отека получали мутное, вязкое без специфического запаха серозное отделяемое от 5 до 20 мл. Ткани не кровоточили и имели землисто-серый цвет или вид «вареного мяса».

При бактериологическом исследовании раны по окончании операции выяснялись ассоциации эпидермального стафилококка с энтеробактериями, синегнойной палочкой и грибами рода *Candida*. Спустя неделю в 88% случаев отмечался интенсивный рост микроорганизмов в ране, чаще mixt-инфекция (44%) в виде ассоциации этих же бактерий, а также с грибами рода *Candida* и плесневыми грибами, резистентная к таким группам антибактериальных средств, как защищенные пенициллины, фторхинолоны, макролиды, чувствительность сохранялась лишь к карбапенемам и ванкомицину.

Цитологическая картина на 3-и сутки после операции соответствовала воспалительному типу. В цитограммах преобладали дегенеративные формы нейтрофилов, определяя низкие значения регенеративно-дегенеративного индекса ($0,4 \pm 0,3$). На 5–7-е сутки после операции цитограмма приобретала воспалительно-регенераторный тип, число нейтрофилов в ране уменьшилось, однако сохранялось преобладание дегенеративных форм, редко появлялись гистиоциты и фибробласти. На 9-е сутки регенеративно-дегенеративный индекс составлял $0,2 \pm 0,09$. Подобная динамика цитограмм свидетельствовала о пролонгировании воспалительной реакции в тканях раны до 2 нед послеоперационного периода.

Динамика силы биологической консолидации краев раны на 3-е сутки после операции имела низкую величину ($42,4 \pm 2,8$ мм Нг/см), достигая $80,1 \pm 4,3$ мм Нг/см через 10 дней, что свидетельствовало о замедлении процессов репарации.

Относительная неблагополучность течения раневого процесса подтверждалась клиникой: вялотекущая воспалительная реакция и пролонгирование регенеративных процессов в ране после ларингэкто-

мии и шейной лимфодиссекции закономерно сопровождались большим количеством раневых осложнений. Среди них формирование серомы как результат лимфостаза у 3 (7,3%) больных, нагноение раны в 6 (14,6%) наблюдениях, у 3 пациентов образовался глоточный свищ и еще у 3 (7,3%) – спонтанная фарингостома. Кроме того, у 5 (12,2%) больных развился краевой некроз кожи, подкожно-жировой клетчатки и поверхностных слоев мышц. В целом после хирургического вмешательства по поводу рака горлани и гортаноглотки, выполненного вслед за дистанционной γ -терапией, осложненное течение раневого процесса имело место в 56,7% наблюдений и требовало дополнительной хирургической коррекции, увеличивая сроки пребывания больных в стационаре.

Оценивая онкологическую регенеративность лечения больных группы сравнения, 3-летнее безрецидивное течение заболевания зарегистрировано в 56,1% наблюдений.

У больных основной группы раневой процесс имел несколько иное развитие. Общее состояние пациентов было таким же, как и у больных группы сравнения, но локальная симптоматика существенно отличалась. Локально определялась умеренная болезненность и отечность тканей паравульварной зоны. На 3–4-е сутки в 11,7% наблюдений определялись явные признаки воспаления в виде нарастающего отека переднебоковой поверхности шеи, усиления боли в области ран и болезненности при пальпации этой зоны, повышалась температура тела, что служило основанием для ревизии раны. При этом получали «типичное» гнойное отделяемое в количестве от 5 до 15 мл. Спустя 5–8 дней указанная симптоматика постепенно купировалась. Соответственно изложенному в общем анализе крови выявлялся изначально высокий лейкоцитоз ($13,8 \pm 3,6 \times 10^9/\text{л}$) и повышенная СОЭ (32 ± 15 мм/ч), которые в течение недели после операции приобретали тенденцию к снижению.

При бактериологическом исследовании на 3–5-е сутки после операции у 52% больных в ране определялась «чистая культура» в виде эпидермального или гемолитического стафилококка, чувствительных к основным, используемым в клинической практике, антибиотикам из группы защищенных пенициллинов, фторхинолонам и макролидам.

На этом фоне цитологическая картина пунката из раны на 3-е сутки после операции соответствовала воспалительному типу, преобладали сегментоядерные лейко-

циты и дегенеративные их формы, визуализировались фибробласти. Через 7 дней цитограммы приобретали воспалительно-регенераторный тип, количество нейтрофилов уменьшилось, регенеративно-дегенеративный индекс увеличивался ($0,7 \pm 0,2$), возрастающее число фибробластов и гистиоцитов свидетельствовало об интенсивном развитии репаративных процессов. На фоне «благополучного» купирования воспаления прогрессивно нарастала выраженная регенеративных реакций, о чем свидетельствовало высокое число зрелых клеточных элементов соединительной ткани – гистиоцитов и фибробластов, а также появление коллагеновых волокон.

Таким образом, при цитологическом исследовании отмечено раннее очищение раны, среди клеточных реакций преобладали регенераторные, быстро развивалась соединительная ткань, что привело в относительно короткие сроки к быстрому формированию прочного соединительнотканного рубца. Это находит отражение в высоких цифрах показателя силы биологической консолидации краев раны на шее, соответствующей $103,5 \pm 21,6$ мм Нг/см к концу недельного срока и имеющей тенденцию к дальнейшему росту, как свидетельство благополучного течения второго периода раневого процесса – фазы регенерации.

Давая окончательную оценку заживления раны у пациентов основной группы, серома диагностирована у 1 (2,3%) больного, в 5 (11,6%) случаях нагноение раны и формирование глоточного свища с тенденцией к самостоятельному закрытию, фарингостома образовалась у одного пациента (2,3%). Общее количество осложнений не превысило 16,5%.

Онкологическая результативность лечения больных основной группы характеризовалась 3-летним безрецидивным течением заболевания в 65,1% наблюдений. В конечном итоге онкологические результаты оказались сопоставимы с основной группой, несмотря на то, что в предоперационном периоде не проводили лучевой терапии.

Модифицированный способ радикальной шейной лимфодиссекции нами использован у 11 больных раком горлани и гортаноглотки IIIb и IVb стадии заболевания с регионарными метастазами в лимфатические узлы шеи. Пациентам сначала выполняли шейную лимфодиссекцию, а затем ларингэктомию с последующей химиолучевой терапией. При оценке онкологической результативности лечения па-

циентов с применением указанной модифицированной методики 3-летнее безрецидивное течение заболевания составило 55%, что сравнимо с результатом при выполнении классической операции.

Модифицированный способ использования пекторального лоскута апробирован при лечении 11 больных раком гортани и гортаноглотки с распадающимися регионарными метастазами в лимфатические узлы шеи (N3). Размеры пораженной области были от 5 до 10 см в диаметре с явлениями перифокального воспаления. Всем пациентам на первом этапе комбинированного лечения выполнена операция на первичном очаге – гортани и гортаноглотке в объеме ларингэктомии и на лимфатическом коллекторе шеи в объеме расширенной радикальной шейной лимфодиссекции.

В результате нашего исследования мы пришли к выводу, что изменение последовательности реализации основных этапов комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки, когда γ-терапия переносится в постоперационный период, а также применение модифицированных хирургических методик сопряжено с уменьшением частоты раневых осложнений в целом с 56,7 до 16,5%, а также с улучшением хирургических и эстетических результатов лечения без ущерба для онкологических.

Литература

1. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М.: Медицина, 2005; 300.
2. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Герасименко В.Н. Сравнительный анализ состояния онкологической помощи населению России и некоторых других стран СНГ. М.: 1993; 35.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000; 480.
4. Погосов В.С., Саркисова Ф.Р. Злокачественные опухоли горланоглотки. Учебное пособие. М., 1991; 20–1.
5. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116 (4): 432–5.
6. Smeele LE, Leemans CB, Reid CB et al. Neck dissection for advanced lymph node metastasis before definitive radiotherapy for primary carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2000; 110: 1210–4.
7. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160 (4): 405–9.
8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М., 2002; 87.
9. Teknos ThN, Myers LL, Bradford CR, Chepeha DB. Free tissue reconstruction of the hypopharynx after organ preservation therapy: analysis of wound complications. *Laryngoscope* 2001; 111 (7): 1192–6.

————— *

Сцинтиграфическая визуализация бактериальной транслокации при абдоминальном сепсисе в эксперименте

Ю.М.Галеев¹, Е.Г.Григорьев^{1,2}, Ю.Б.Лишманов³, М.В.Попов¹, К.А.Апарчин^{1,2}, О.В.Салато¹

¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН; ²Кафедра госпитальной хирургии с курсом онкологии Иркутского государственного медицинского университета; ³Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН

Резюме. Настоящее исследование предпринято с целью разработки способа метки бактерий радионуклидом и метода сцинтиграфической визуализации, составляющих технологию бактериальной сцинтиграфии, применение которых позволит поднять на принципиально новый уровень исследования миграции бактерий в процессе формирования абдоминального сепсиса. В ходе 196 стендовых экспериментов создан бактериальный радиопрепаратор – меченные технецием-99m бактерии *Escherichia coli*, обладающий максимальной удельной активностью внутриклеточно расположенной радиоактивной метки, предельной степенью очистки от несвязанного радионуклида, а также сохраненными жизнеспособностью и свойствами меченых бактерий. С применением данного препарата проведены исследования на 36 собаках и 66 крысах, в ходе которых впервые выполнены сцинтиграфическая визуализация и количественная оценка процессов миграции бактерий из просвета тонкой кишки и брюшной полости при распространенному гнойному перитоните, при релапаротомии с манипуляциями на кишечнике в условиях перитонита, при моделированном гипосленизме, странгуляционной и обтурационной непроходимости тонкой кишки.

Ключевые слова: бактериальная сцинтиграфия, бактериальная транслокация, *Escherichia coli*, технеций-99m, абдоминальный сепсис.

Scintigraphic visualization of bacterial translocation at experimental abdominal sepsis

Yu.M.Galeev¹, E.G.Grigorev^{1,2}, Yu.B.Lishmanov³, M.V.Popov¹, K.A.Aparcin^{1,2}, O.V.Salato¹

¹Research Centre of Reparative and Restorative Surgery, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science; ²Irkutsk State Medical University, Department of Hospital Surgery;

³Research and Development Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science

Summary. The purpose of present study was to develop radiolabelling bacteria technique and scintigraphic visualization technique, which formed bacterial scintigraphy technology, for research of abdominal sepsis formation. 196 in vitro experiments was performed for obtaining of technetium-99m labeled *Escherichia coli*, which possessing the maximum specific activity of endocellular located radioactive label, limiting degree of clearing from untied isotope, and also kept by viability and properties labeled bacteria. 36 dogs and 66 rats were used for bacterial scintigraphy and for the first time visualisation and a quantitative estimation of bacteria migration from small intestine and peritoneal cavity was obtained at peritonitis, relaparotomy, splenectomy, strangulated and obstructive ileus.

Keywords: bacterial scintigraphy, bacterial translocation, *Escherichia coli*, technetium-99m, abdominal sepsis.

Сведения об авторах

Галеев Юрий Маратович – канд. мед. наук, зам. дир. НЦРВХ СО РАМН

Григорьев Евгений Георгиевич – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., дир. НЦРВХ СО РАМН, зав. каф. госпитальной хирургии с курсом онкологии ИГМУ

Лишманов Юрий Борисович – чл.-кор. РАМН, проф., д-р мед. наук, зам. дир. НИИ кардиологии СО РАМН

Попов Михаил Васильевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НЦРВХ СО РАМН. E-mail: ncrvh@mail.ru

Апарчин Константин Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир. НЦРВХ СО РАМН, проф. каф. госпитальной хирургии ИГМУ

Салато Олег Викторович – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НЦРВХ СО РАМН

Введение

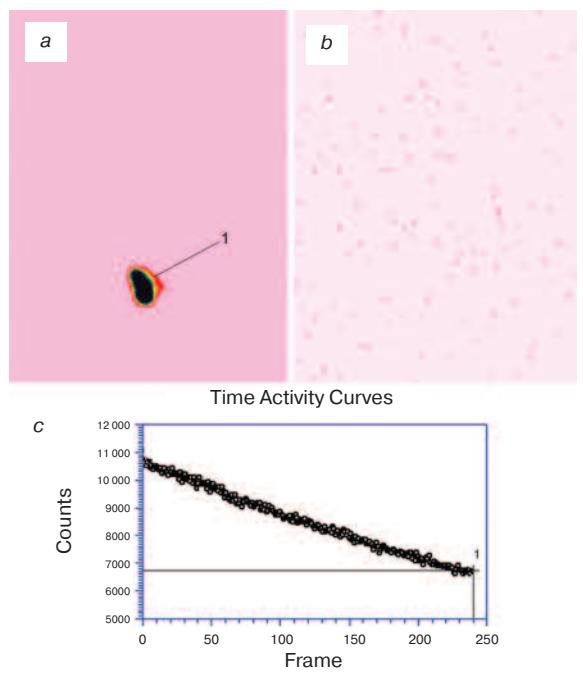
Актуальность работы обусловлена тем, что процесс перемещения облигатной микрофлоры кишечника за пределы кишечной стенки в другие органы и ткани, определяемый как бактериальная транслокация, сопровождает многие патологические состояния и на современном этапе развития медицины вызывает большой интерес со стороны врачей различных специальностей. В арсенале методов ядерной медицины на сегодняшний день отсутствуют технологии, которые бы позволяли визуализировать и ис-

следовать механизмы развития и течения абдоминального сепсиса, хотя эти методы применяются достаточно широко в диагностике воспалительных процессов и с этой целью используется большое количество радиофармпрепараторов [1]. В связи с этим разработка способа метки бактерий радионуклидом и методов сцинтиграфической визуализации, составляющие технологию бактериальной сцинтиграфии, позволит поднять на принципиально новый уровень исследование миграции бактерий в процессе формирования абдоминального

сепсиса, а также оценить эффективность различных лечебных мероприятий.

Преимущества динамического радионуклидного исследования – непрерывный мониторинг в реальном масштабе времени, возможность синхронной регистрации процессов на локальном и системном уровнях, анализ не только качественной, но и количественной информации – побудили нас применить метод бактериальной сцинтиграфии для выяснения закономерностей распространения бактериальных клеток на апробирован-

Рис. 1. Результаты исследования бактериальной транслокации меченой кишечной палочки из просвета тонкой кишки у здоровых животных методом бактериальной сцинтиграфии: *a* – суммационная сцинтиграмма за 4 ч динамического исследования с обозначенной областью интереса «кишечник» – 1 (место введения БРП); *b* – статическая сцинтиграмма после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: экстраинтестинальных очагов накопления БРП не зарегистрировано; *c* – кривая «активность–время» с области кишечника: 1 – убывание активности радионуклида технеция-99m происходит только за счет радиоактивного распада. Бактериальной транслокации нет.



ных моделях при распространенном гнойном перитоните [2], спленэктомии [3, 4], странгуляционной и обтурационной кишечной непроходимости [5].

Одним из ключевых звеньев патогенеза острой хирургической патологии живота (перитонит, острая непроходимость кишечника) и последствий хирургических вмешательств (программированная релапаротомия, назоинтестинальная интубация, спленэктомия) считается транслокация бактерий и резорбция токсичных из просвета кишечной трубы [6, 7]. Источником интоксикации является паретическая тонкая кишка [8, 9].

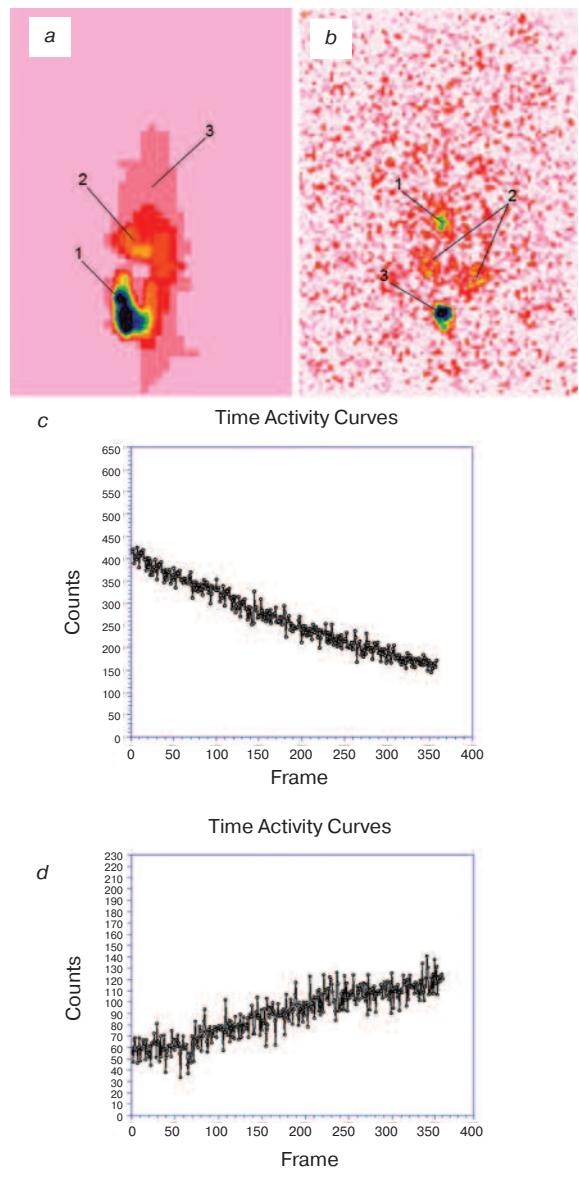
Отдельные вопросы патогенеза распространенного гноного перитонита, гипоспленизма, острой кишечной непроходимости, связанные прежде всего с механизмами эндотоксикоза, остаются до конца не изученными и дискутабельными [10–12].

Учитывая вышеизложенное, представляется важным разработка способа сцинтиграфической визуализации, который позволит выявить закономерности распространения бактериальных клеток в условиях распространенного гноного перитонита, послеоперационного гипоспленизма, странгуляционной и обтурационной кишечной непроходимости.

Материалы и методы

Настоящее исследование состоит из двух разделов. В первый были включены 196 стендовых экспериментов *in vitro* по созданию бактериального радиопрепарата (БРП) с использованием энтеропатогенных штаммов *Escherichia coli* O₁₁₁ и O₂₀, во второй – материалы радионуклидных исследований *in vivo*, выполненных на 36 беспородных собаках и 66 белых крысах. Собаки были обоего пола, возрастом не менее 1 года, массой тела 8–10 кг, длиной – 60–70 см; крысы – самцы породы Вистар, воз-

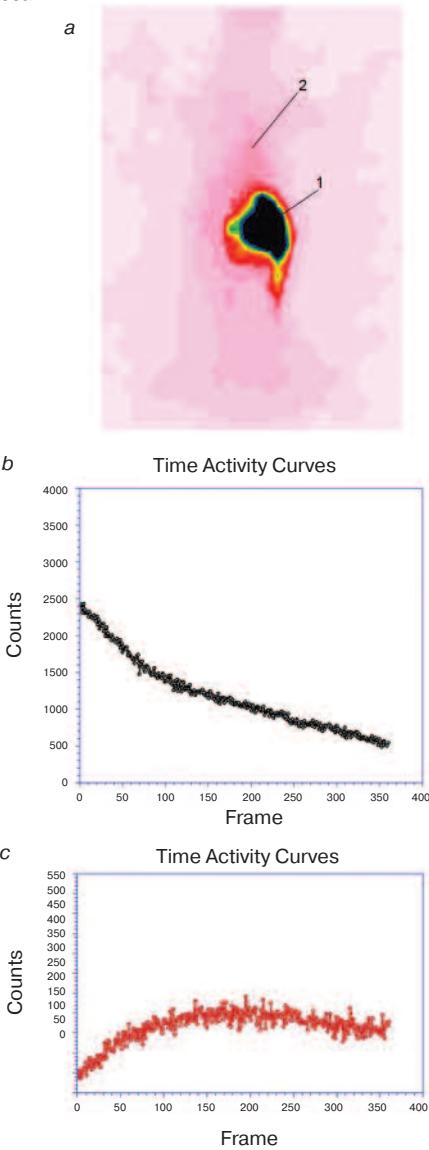
Рис. 2. Результаты исследования бактериальной транслокации меченой кишечной палочки из полости тонкой кишки методом бактериальной сцинтиграфии при 0–6-часовом перитоните: *a* – суммационная сцинтиграмма за 6 ч динамического исследования с обозначенными областями интереса: 1 – кишечник (место введения БРП), 2 – печень, 3 – сердце и легкие; *b* – статическая сцинтиграмма после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: 1 – печень, 2 – почки, 3 – мочевой пузырь. *c* – кривая «активность–время» с области кишечника: снижение количества импульсов происходит не только за счет убывания активности технеция-99m вследствие радиоактивного распада, но и за счет поступления меченых бактерий за пределы кишечной трубы; *d* – кривая «активность–время» с области печени: монотонное нарастание количества импульсов в результате поступления меченых бактерий в портальную циркуляцию за счет бактериальной транслокации.



растом не менее 6 мес, массой тела 200–250 г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище соответственно нормативам ГОСТа. Эксперименты выполнялись с соблюдением Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755).

В сериях стендовых экспериментов *in vitro* по созданию БРП оценивали влияние условий инкубации на накопление технеция-99m клетками *E. coli* в ходе их естественного метаболизма (n=30); определяли локализа-

Рис. 3. Результаты исследования перitoneальной резорбции меченой кишечной палочки методом бактериальной сцинтиграфии при 0–6-часовом перитоните: *a* – суммационная сцинтиграмма за 6 ч динамического исследования с обозначенными областями интереса: 1 – полость брюшины – левое поддиафрагмальное пространство (область введения БРП), 2 – сердце; *b* – кривая «активность–время» с области введения БРП: снижение количества импульсов происходит не только за счет убывания активности технеция-99m вследствие радиоактивного распада, но и за счет поступления меченых бактерий за пределы брюшной полости; *c* – кривая «активность–время» с области сердца: нарастание количества импульсов с первых минут исследования за счет генерализации инфекционного процесса.



цию радионуклидного маркера по отношению к клеточной мембране ($n=10$); исследовали эффективность различных способов очистки взвеси меченных технецием-99m бактерий от несвязанного радионуклида ($n=48$); оценивали влияние реагента «Пирфотех, ^{99m}Tc » на связывание технеция-99m бактериальными клетками ($n=72$); а также влияние активности технеция-99m (количества радиоактивной метки) на связывание данного радионуклида клетками *E. coli* ($n=36$). Все манипуляции с использованием радиоактивных веществ выполняли с учетом норм радиационной безопасности [13]. Сохранность свойств и жизнеспособности меченых радионуклидом бактерий контролировали с помощью бактериологического количественного исследования.

Рис. 4. Результаты исследования бактериальной транслокации меченой кишечной палочки из полости кишки методом бактериальной сцинтиграфии при 6–12-часовом перитоните: *a* – суммационная сцинтиграмма за 6 ч динамического исследования (6–12 ч после индукции перитонита) с обозначенными областями интереса: 1 – кишечник (место введения БРП), 2 – печень, 3 – сердце; *b* – статическая сцинтиграмма после эвтаназии животного иэкстериоризации кишечника: 1 – печень, 2 – почки, 3 – мочевой пузырь; *c* – кривая «активность–время» с области кишечника: интенсивное снижение количества импульсов за счет бактериальной транслокации; *d* – кривая «активность–время» с области печени: волнообразное нарастание количества импульсов вследствие бактериальной транслокации; *e* – кривая «активность–время» с области сердца: волнообразное нарастание количества импульсов за счет транзита меченых бактерий.

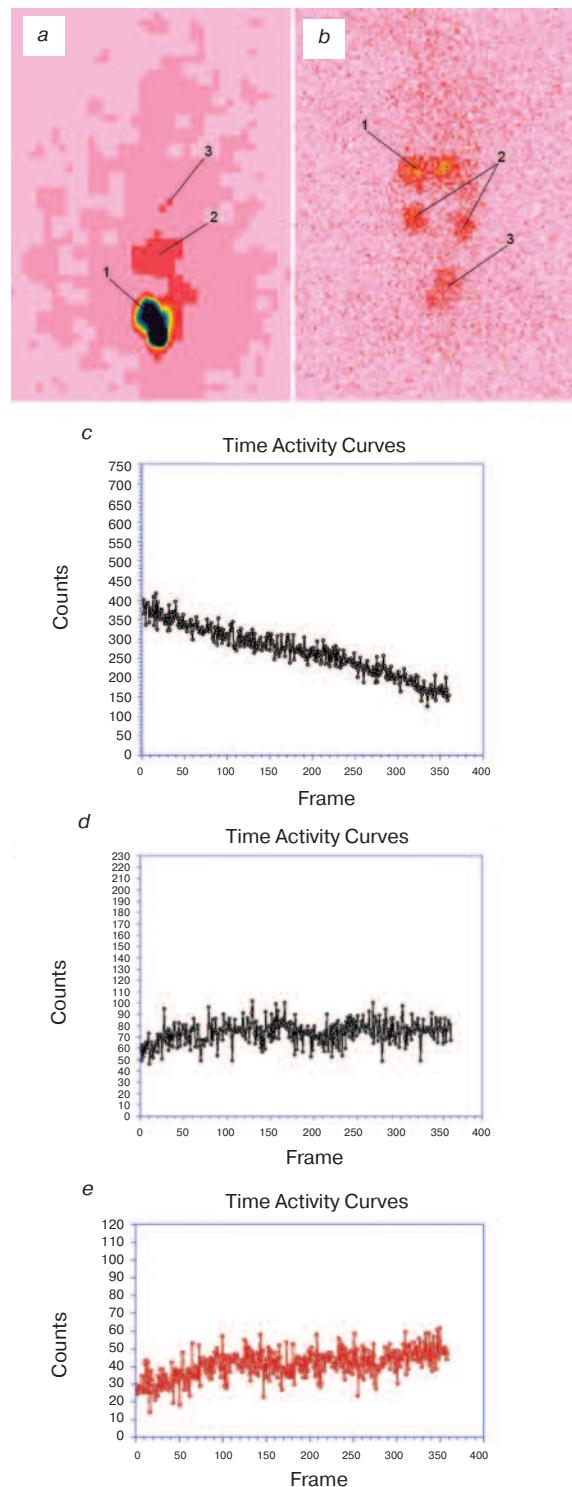
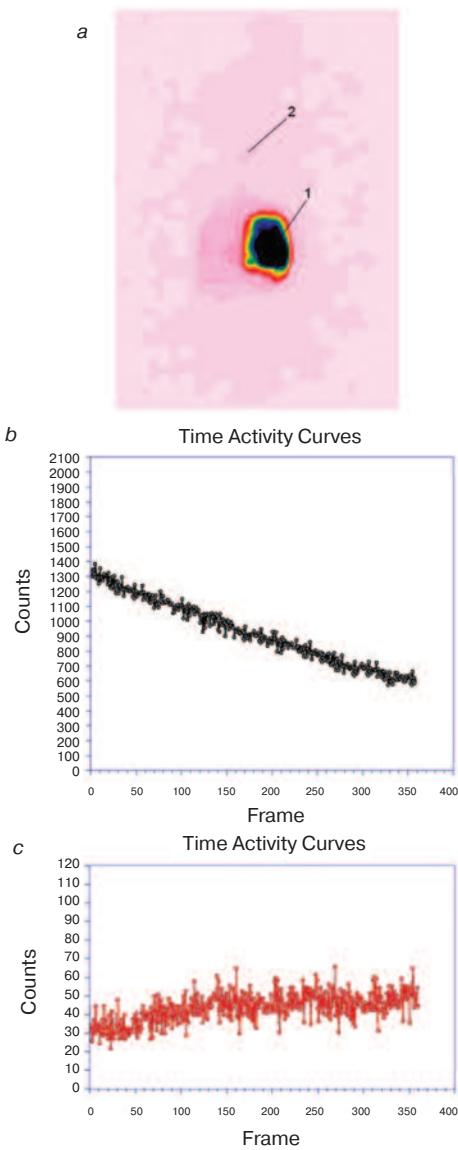
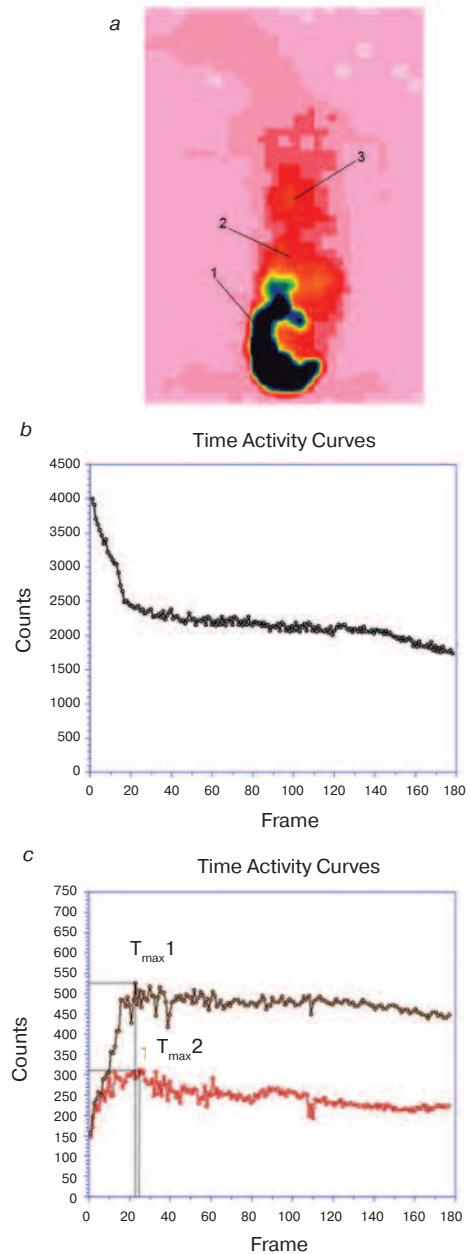


Рис. 5. Результаты исследования перitoneальной резорбции меченой кишечной палочки методом бактериальной сцинтиграфии при 6–12- часовом перитоните: **a** – суммационная сцинтиграмма за 6 ч динамического исследования (6–12 ч после индукции перитонита) с обозначенными областями интереса: 1 – полость брюшины (место введения БРП), 2 – сердце; **b** – кривая «активность–время» с области введения БРП: снижение количества импульсов за счет перitoneальной резорбции менее интенсивное, чем при 0–6- часовом перитоните; **c** – кривые «активность–время» с области сердца: волнобразное нарастание количества импульсов за счет транзита меченой *E. coli*.



Исследования *in vivo*, выполненные на собаках, предусматривали получение и оценку сцинтиграфического изображения у здоровых животных (группа 1.1, $n=6$), которым БРП вводили в дистальный отдел подвздошной кишки, и при моделированном распространенном гнойном перитоните, где БРП вводили либо в дистальный отдел тонкой кишки, либо в левое поддиафрагмальное пространство. В первые 6 ч после индукции заболевания оценивали сцинтиграфическую картину транслокации меченой кишечной палочки из просвета дистального отдела тонкой кишки (группа 1.2, $n=6$) и из брюшной полости (группа 1.3, $n=6$). Далее на протяжении 6–12 ч аналогично оценивали сцинтиграфическую картину распространения БРП из просвета дистального отдела тонкой кишки (группа 1.4, $n=6$) и из брюшной полости (группа 1.5, $n=6$). Дополнительно исследовали осо-

Рис. 6. Результаты исследования бактериальной транслокации меченой кишечной палочки из просвета тонкой кишки методом бактериальной сцинтиграфии при релапаротомии с манипуляциями на кишечнике через 6 ч после индукции перитонита: **a** – суммационная сцинтиграмма за 3 ч динамического исследования с обозначенными областями интереса: 1 – кишечник (место введения БРП), 2 – печень, 3 – сердце; **b** – кривая «активность–время» с области кишечника: резкое снижение счета импульсов в течение первых 20 мин исследования за счет индуцированной хирургическим вмешательством бактериальной транслокации; **c** – кривые «активность–время» с области печени (1) и сердца (2) с указанием времени максимального накопления БРП (T_{max}): значительное нарастание счета импульсов в начале исследования, обусловленное бактериальной транслокацией.



бенности транслокации меченой кишечной палочки из просвета дистального отдела тонкой кишки после релапаротомии с манипуляциями на кишечнике через 6 ч после индукции перитонита (группа 1.6, $n=6$).

Исследования *in vivo*, выполненные на крысах, предусматривали получение и оценку сцинтиграфического изображения с введенным в дистальные отделы тонкой кишки БРП у здоровых (группа 2.1, $n=10$) и на 6-е сутки после аспленизации (группа 2.2, $n=6$). Кроме того, были

Рис. 7. Результаты исследования бактериальной транслокации меченой кишечной палочки на 6-е сутки после спленэктомии методом бактериальной сцинтиграфии: *a* – суммационная сцинтиграмма за 4 ч динамического исследования с указанными областями интереса: 1 – кишечник (место введения БРП); 2 – печень; *b* – статическая сцинтиграмма после эвтаназии животного иэкстирпации кишечника: 1 – печень, 2 – почки, 3 – мочевой пузырь; *c* – кривая «активность–время» с области кишечника: снижение количества импульсов происходит не только за счет убывания активности технеция-99m вследствие радиоактивного распада, но и за счет поступления меченых бактерий за пределы кишечной трубы.

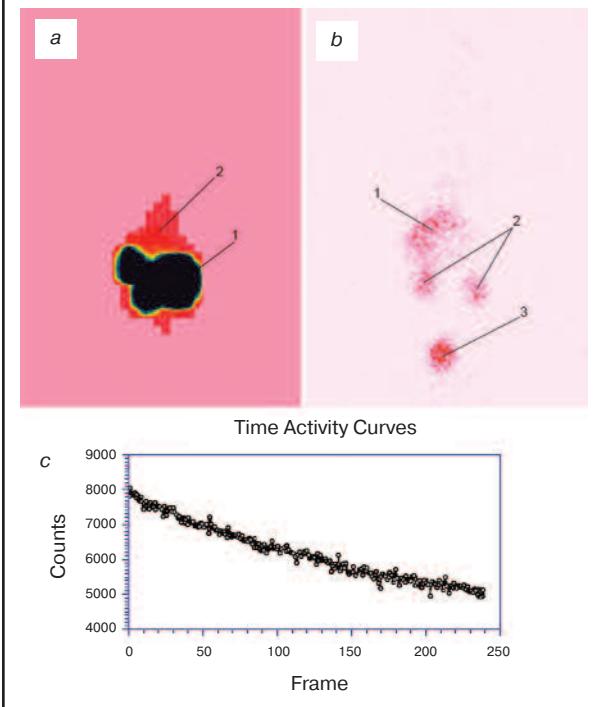
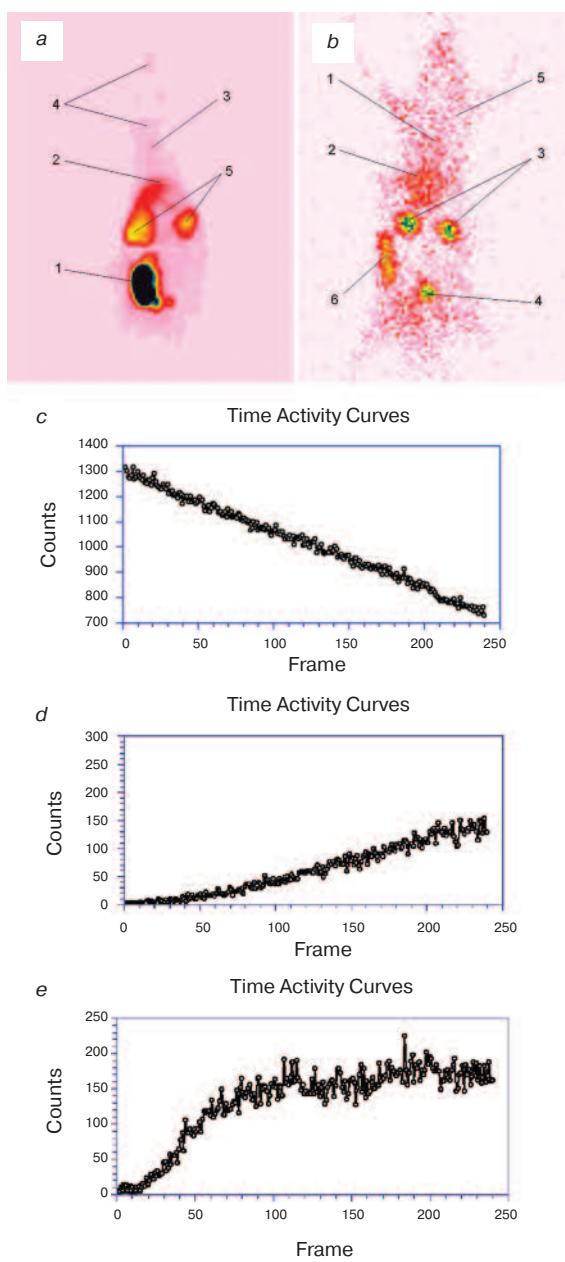


Рис. 8. Результаты исследования бактериальной транслокации из ущемленного отдела тонкой кишки при странгуляционной непроходимости кишечника методом бактериальной сцинтиграфии: *a* – суммационная сцинтиграмма за 4 ч динамического исследования с указанными областями интереса: 1 – кишечник (место введения БРП); 2 – печень; 3 – сердце; 4 – мягкие ткани; 5 – почки; *b* – статическая сцинтиграмма после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: 1 – сердце; 2 – печень; 3 – почки; 4 – мочевой пузырь; 5 – мягкие ткани; 6 – париетальная брюшина (место прилегания ущемленной петли тонкой кишки с введенным БРП); *c* – кривая «активность–время» с области кишечника: снижение количества импульсов происходит не только за счет убывания активности технеция-99m вследствие радиоактивного распада, но и вследствие поступления меченых бактерий за пределы кишечной трубы; *d* – кривая «активность–время» с области сердца: на первых минутах исследования кривая приближена к нулевой отметке, затем происходит монотонное нарастание количества импульсов в результате попадания меченых бактерий в печень, в дальнейшем переход кративой на плато, что свидетельствует о равновесии процессов поступления и выведения меченых бактерий.



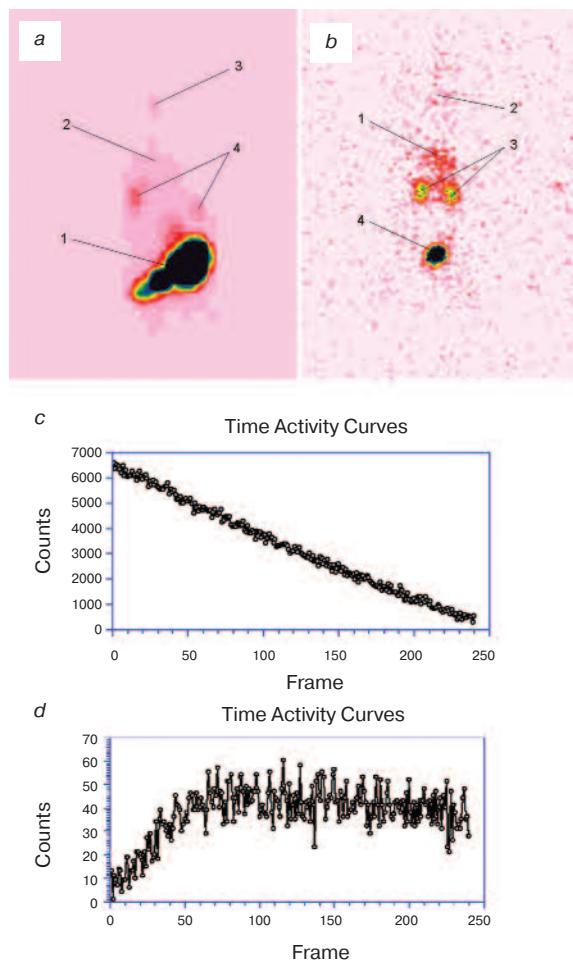
выполнены исследования при моделированной странгуляционной непроходимости тонкой кишки на протяжении 0–4 ч после ее индукции при введении БРП в просвет ущемленного отдела тонкой кишки (группа 3.1, n=10) и в приводящий отдел тонкой кишки (группа 3.2, n=10), а также у животных с обтурационной непроходимостью кишечника на протяжении 12–16 ч (группа 3.3, n=10), 24–28 ч (группа 3.4, n=10) и 36–40 ч (группа 3.5, n=10) от момента индукции заболевания при введении БРП в дистальный отдел тонкой кишки выше уровня обтурации.

Все оперативные вмешательства на лабораторных животных проводили в асептических условиях под общим обезболиванием. Характер моделируемой патологии подтверждалась с помощью морфологического исследования.

Сцинтиграфию с меченой кишечной палочкой выполняли в динамическом и статическом режимах. Динамическую сцинтиграфию начинали тотчас после введения БРП в просвет кишечника или в брюшную полость через предварительно установленный катетер и проводили в течение 4–6 ч с продолжительностью одного кадра – 60 с, в матрицу 64×64, в передней прямой проекции полностью поместив животное в поле зрения детектора. После окончания динамического исследования проводили эвтаназию животного передозировкой наркозных препаратов. Затем выполняли экстирпацию кишечника с введенным БРП. Для обеспечения визуализации поступления меченых бактерий в органы забрюшинного пространства и проводили статическую сцинтиграфию в течение 15 мин, в матрицу 128×128 с аналогичной укладкой.

Рис. 9. Результаты исследования бактериальной транслокации из приводящего отдела тонкой кишки при странгуляционной непроходимости кишечника методом бактериальной сцинтиграфии:

a – суммационная сцинтиграмма за 4 ч динамического исследования с указанными областями интереса: 1 – кишечник (место введения БРП); 2 – печень; 3 – сердце; 4 – почки; **b** – статическая сцинтиграмма после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: 1 – печень; 2 – сердце; 3 – почки; 4 – мочевой пузырь; **c** – кривая «активность–время» с области кишечника: снижение количества импульсов происходит не только за счет убывания активности технеция-99m вследствие радиоактивного распада, но и за счет поступления меченых бактерий за пределы кишечной трубы; **d** – кривая «активность–время» с области печени: нарастание количества импульсов в результате поступления меченых бактерий в печень.



Обработка полученных данных включала визуальную оценку сцинтиграмм, выделение зон интереса: области введения БРП – кишечник или левое поддиафрагмальное пространство, печень, сердце, легкие с последующим построением кривых «активность–время» и расчетом индекса транслокации (ИТ) или резорбции (ИР) [14] меченых радионуклидом бактерий по формуле:

$$IT = (1 - C_t / C_0 \times k_t) \times 100\%,$$

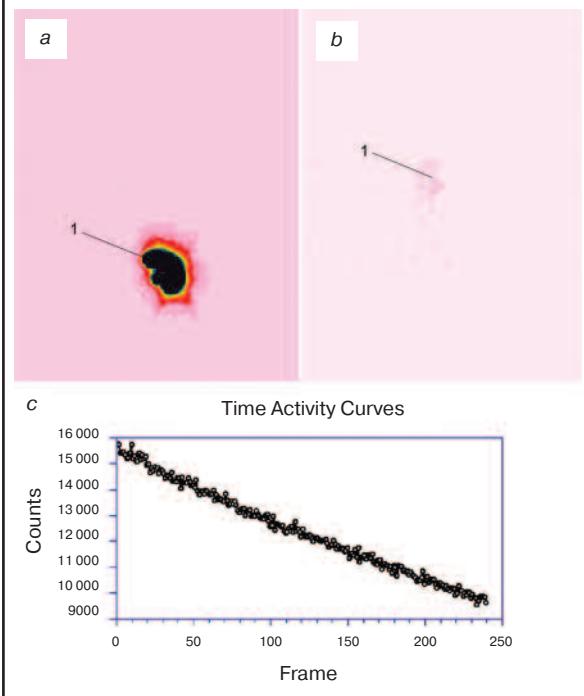
где C_0 – сцинтилляционный счет с области введения БРП в момент начала исследования;

C_t – сцинтилляционный счет с области введения БРП в момент времени t ;

k_t – поправка на распад технеция-99m в момент времени t .

Рис. 10. Результаты исследования бактериальной транслокации при 24-часовой обтурационной непроходимости кишечника методом бактериальной сцинтиграфии: **a** – суммационная сцинтиграмма за 4 ч динамического исследования (24–28-й час течения заболевания) с указанными областями интереса:

1 – кишечник (место введения БРП); **b** – статическая сцинтиграмма после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: 1 – накопление меченых бактерий в области печени; **c** – кривая «активность–время» с области кишечника: снижение количества импульсов происходит не только за счет убывания активности технеция-99m вследствие радиоактивного распада, но и за счет поступления меченых бактерий за пределы кишечной трубы.



При наличии в брюшной полости экссудата проводили его радиометрию путем определения сцинтилляционного счета под детектором γ -камеры.

Миграцию бактерий *E. coli* контролировали с помощью бактериологического исследования тканей органов и жидкостей сред организма лабораторного животного (печень, селезенка, портальная кровь, системная кровь, почка, моча, экссудат).

Полученные данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25 и 75-й процентили). Значимость различий количественных показателей определяли по критериям Манна–Уитни (U) и Ньюмена–Кейлса (N-K).

Результаты и обсуждение

В ходе стендовых экспериментов *in vitro* по созданию БРП было установлено, что использование реагента «Пирофотех, ^{99m}Tc » в количестве 1/8 флакона обеспечивало максимальное ($p_{N-K} < 0,001$) связывание технеция-99m бактериями *E. coli*, а применение технеция-99m активностью 74 МБк было значимо эффективнее по сравнению с более низкими ($p_{N-K} < 0,001$) и более высокими ($p_{N-K} = 0,9$) активностями. При соблюдении указанных условий предложенный способ позволял получать БРП с удельной активностью радионуклида 24,0 (20,8–25,9) МБк/мл. Радиоактивная метка в процессе маркировки связывалась с внутриклеточными структурами *E. coli* (протопластами), активность технеция-99m в которых была значимо выше ($p_u = 0,0004$) по сравнению с образцами, содержащими фрагменты клеточной мембранны, что подтверждалось литературными данными [15].

Очистка взвеси меченых бактерий от несвязанного радионуклида с помощью четырехкратного центрифугирования была значимо эффективнее ($p_u=0,00003$) по сравнению с мембранный фильтрацией (диализом). При бактериологическом количественном исследовании БРП было определено содержание бактерий $10^7\text{--}10^8$ КОЕ. Формирующиеся колонии маркированной технецием-99m *E. coli* по форме, размерам, консистенции, цвету не отличались от колоний немаркированной *E. coli*, что подтверждало сохранность свойств и жизнеспособности меченых радионуклидом бактерий.

В сериях экспериментов *in vivo* у здоровых животных в группах 1.1 и 2.1 были получены однотипные результаты. На сцинтиграммах регистрировали БРП только в области введения (дистальный отдел подвздошной кишки), накопления меченых бактерий в других органах зарегистрировано не было. Представленные данные свидетельствуют об отсутствии транслокации энтеропатогенной кишечной палочки из кишечника в норме как у крупных, так и у мелких лабораторных животных (рис. 1).

При перitonите 0–6 ч на динамических сцинтиграммах регистрировали поступление БРП из кишечника (группа 1.2) в область печени, сердца и мягких тканей, ИТ составил 32,8% (31,4–33,7). Статическая сцинтиграфия подтвердила накопление меченых бактерий в печени, и кроме того, было зарегистрировано наличие БРП в почках и мочевом пузыре (рис. 2).

В эти же сроки регистрировали массивное поступление меченой кишечной палочки из брюшинной полости (группа 1.3) в системный кровоток, ИР составил 59,2% (58,4–63,3) – рис. 3.

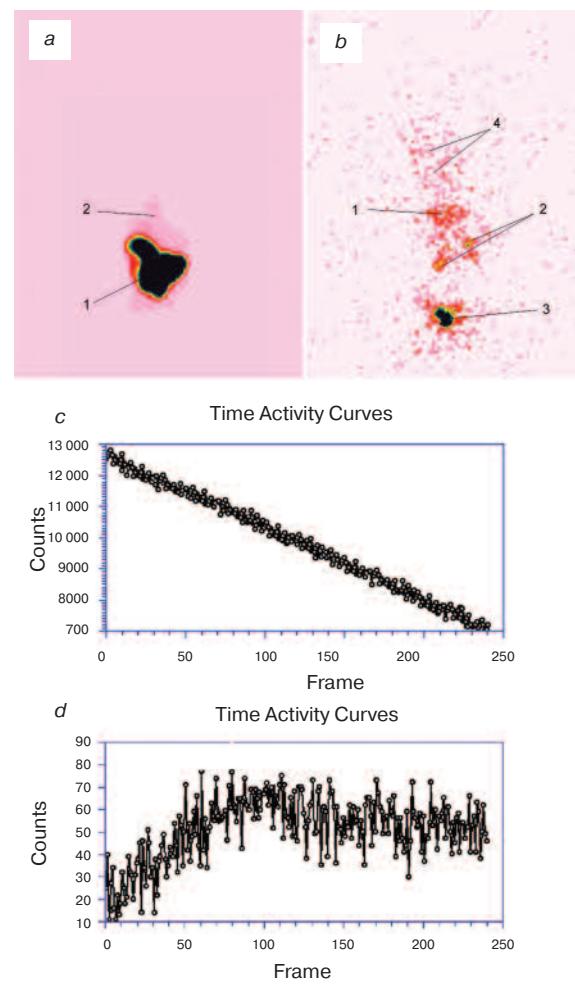
При перitonите 6–12 ч регистрировали системное распространение БРП из просвета тонкой кишки (группа 1.4) с его накоплением в печени и мягких тканях, ИТ составил 35,0% (30,9–36,4) – рис. 4.

В эти же сроки регистрировали значимое снижение ($p<0,001$) интенсивности резорбции БРП из полости брюшины (группа 1.5) по сравнению с 0–6-часовым перитонитом (рис. 5), ИР составил 10,9% (9,3–14,7).

Полученные данные продемонстрировали, что транслокация из кишечной трубы и перitoneальная резорбция кишечной палочки развиваются с первых минут после индукции распространенного перитонита. На ранних (0–6 ч) стадиях доминирующим источником поступления бактерий из полости живота в системную циркуляцию является брюшинная полость, при этом бактерии, поступающие в портальный кровоток из полости кишечника, на ранних стадиях распространенного перитонита эффективно задерживаются печеночным фильтром. При дальнейшем (6–12 ч) развитии перитонита происходит смена приоритетов источников бактериальной токсемии за счет резкого снижения перitoneальной резорбции и сохранения транслокации *E. coli* из полости кишечника на прежнем уровне с развитием несостоятельности печеночного барьера. Таким образом, при распространенному перитоните перitoneальный механизм формирования абдоминального сепсиса заменяется по приоритетности на интестинальный, что не противоречит данным литературы, где получено косвенное подтверждение этой закономерности [16].

При релапаротомии с манипуляциями на кишечнике через 6 ч после индукции перитонита (группа 1.6) регистрировали распространение БРП из кишечника с его накоплением в проекции печени, сердца, также четко контурировались мягкие ткани животного (рис. 6). ИТ значительно возрастал по сравнению с контролем (группа 1.2) ($p_u=0,004$), особенно на протяжении первых 30 мин и составил 37,5% (35,9–38,6) против 13,2% (10,9–13,8) соответственно. Таким образом, опе-

Рис. 11. Результаты исследования бактериальной транслокации при 36-часовой обтурационной непроходимости кишечника методом бактериальной сцинтиграфии: **a** – суммационная сцинтиграмма за 4 ч динамического исследования (36–40-й часы течения заболевания) с указанными областями интереса: 1 – кишечник (место введения БРП); 2 – печень; **b** – статическая сцинтиграмма после эвтаназии животного и экстериорации кишечника: 1 – печень; 2 – почки; 3 – мочевой пузырь; 4 – мягкие ткани; **c** – кривая «активность–время» с области кишечника: снижение количества импульсов происходит не только за счет убывания активности технеция-99m вследствие радиоактивного распада, но и за счет поступления меченых бактерий за пределы кишечной трубы; **d** – кривая «активность–время» с области печени: нарастание сцинтилляционного счета в результате поступления меченых бактерий.



рационная травма во время релапаротомии с манипуляциями на кишечнике в условиях распространенного гнойного перитонита вызывает резкую активацию процессов транслокации бактерий в портальный кровоток и системное кровообращение.

При моделированном гипоспленизме (группа 2.2) визуализировали распространение БРП из кишечника в область печени, ИТ составил 2,0% (1,9–2,2). Статическая сцинтиграфия подтвердила накопление меченых бактерий в печени, кроме того, регистрировали накопление БРП в проекции почек и мочевого пузыря (рис. 7). Полученные результаты демонстрируют, что при формировании постспленэктомического гипоспленизма происходит транслокация кишечной микрофлоры в портальный, а затем и в системный кровоток с развитием бактериемии.

При странгуляционной непроходимости тонкой кишки регистрировали распространение БРП из ущем-

ленной петли (группа 3.1) в область печени, сердца, почек, мочевого пузыря, мягких тканей. ИТ составил 12,7% (9,3–15,3%). При статической сцинтиграфии подтверждалось накопление БРП в печени, сердце, почках, мочевом пузыре, мягких тканях. Кроме того, отмечалось накопление БРП в париетальной брюшине в месте прилегания ущемленной петли тонкой кишки (рис. 8). Во всех наблюдениях меченые бактерии регистрировались и в экссудате брюшной полости.

При исследовании бактериальной транслокации из полости тонкой кишки выше уровня странгуляции (группа 3.2) по данным динамической сцинтиграфии регистрировали распространение БРП из приводящей петли в область печени, сердца, почек и минимально в область мягких тканей. ИТ был значительно меньше ($p=0,0003$), чем в предыдущей группе и составил 3,6% (2,3–3,8). При статической сцинтиграфии было зарегистрировано накопление БРП в печени, почках, минимально в области сердца и мягких тканей, а также в мочевом пузыре, который при динамической сцинтиграфии был экранирован петлей тонкой кишки с введенным БРП (рис. 9). В экссудате брюшной полости меченые бактерии зарегистрированы не было.

Полученные данные свидетельствуют о перемещении *E. coli* из ущемленного отдела тонкой кишки через кишечный барьер в брюшную полость уже с первых минут после развития странгуляционной непроходимости кишечника, в результате чего происходит формирование системной бактериемии, минуя портальную систему кровообращения. Вместе с этим микрофлора из приводящего отдела к ущемленной петле тонкой кишки приводит к формированию портальной бактериемии, которая в эти сроки заболевания ограничивается печеночным барьером, а миновавшие его меченые бактерии задерживаются и выводятся органами мочевыделительной системы.

При моделированной обтурационной непроходимости тонкой кишки в стадию острого нарушения кишечного пассажа (группа 3.3) распространения БРП из просвета тонкой кишки в другие органы зарегистрировано не было ни при динамической, ни при статической сцинтиграфии, что свидетельствовало об отсутствии бактериальной транслокации.

В стадию острых расстройств внутристеночной гемоциркуляции (группа 3.4) при динамической сцинтиграфии распространения БРП за пределы тонкой кишки также не бы-

ло зарегистрировано. Но при проведении статической сцинтиграфии регистрировали очаг активности радионуклида в проекции печени, что свидетельствовало о транслокации меченых бактерий по портальной системе в печень. ИТ составил 2,0% (0,7–4,3) – рис. 10.

В стадию перитонита (группа 3.5) при динамической сцинтиграфии регистрировали распространение БРП из просвета тонкой кишки в область печени. ИТ составил 11,6% (6,0–13,7), что было значимо выше ($p=0,0003$) по сравнению с предыдущей группой. Статическая сцинтиграфия подтвердила поступление меченых бактерий в области печени, кроме этого регистрировалось накопление БРП в проекции почек, мочевого пузыря и мягких тканей (рис. 11). Ни в одном наблюдении при моделированной обтурационной непроходимости тонкой кишки меченные бактерии в экссудате брюшной полости зарегистрированы не были.

Таким образом, при странгуляционной непроходимости закономерности развития транслокации *E. coli* из полости кишечника заключаются в перемещении бактерий из просвета ущемленного отдела тонкой кишки в брюшную полость с последующей резорбцией в системный кровоток, а из приводящего отдела тонкой кишки – в портальную систему. Микрофлора ущемленного отдела тонкой кишки становится основным источником развития системной бактериемии. На ранних (12–16 ч) сроках развития обтурационной тонкокишечной непроходимости активации механизмов бактериальной транслокации не происходит, а закономерности перемещения бактерий из кишечной трубки в терминальной стадии обтурационной тонкокишечной непроходимости сводятся к развитию портальной бактериемии (24–28 ч), а затем и системной бактериемии (36–40 ч), ассоциированной с несостоятельностью печеночного барьера для *E. coli*.

Результаты контрольного бактериологического исследования подтвердили наличие бактериемии в большинстве наблюдений, что не противоречило данным литературы, согласно которым радионуклидные методы исследования более чувствительны, чем бактериологические [17].

Заключение

Созданный в ходе настоящего исследования БРП – меченные технегием-99m бактерии *E. coli* – характеризуется максимальной на сегодняшний день удельной активностью внутриклеточно расположенной радионуклидной метки, со-

хранностью жизнеспособности и свойств меченых бактерий, а также предельной степенью очистки от несвязанного технегия-99m, что позволяет применить его для сцинтиграфической визуализации миграции бактерий в процессе формирования абдоминального сепсиса.

Предложенный способ обработки получаемых данных позволяет не только качественно анализировать полученные сцинтиграммы, но и производить количественную оценку процессов бактериальной транслокации, т.е. рассчитывать ИТ/ИР с учетом распада радионуклидного маркера.

Детальное исследование механизмов и закономерностей формирования бактериального эндотоксикоза с применением разработанного метода бактериальной сцинтиграфии, по нашему мнению, позволит решить целый ряд спорных вопросов в патогенезе хирургической инфекции живота.

Литература

1. Завадовская ВД, Килина ОЮ. Радионуклидная диагностика воспаления. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Под ред. Ю.Б.Лишиманова, В.И.Чернова. Томск: СТТ, 2004; с.320–36.
2. Галеев Ю.М. Сравнительное исследование бактериальной транслокации в условиях экспериментального перитонита методом динамической гамма-сцинтиграфии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2001; 23.
3. Галеев Ю.М., Апарчин К.А., Прокопьев М.В. Стеноколития и бактериальная транслокация. Органосохраняющая хирургия селезенки. Под ред. Е.Григорьева, К.А.Апарчина. Новосибирск: Наука, 2001; 140–54.
4. Лепехова С.А. Саногенез печеночной недостаточности под влиянием ксенотрансплантации клеток печени и селезенки (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра бiol. наук. Иркутск, 2010; 47.
5. Салато О.В. Исследование бактериальной транслокации в условиях механической кишечной непроходимости методом сцинтиграфии (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2006; 23.
6. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость. СПб.: Питер, 1999; 448.
7. Есипов Д.В., Третьяков А.А., Есипов В.К. Роль нарушенной микробиоценоза тонкой кишки в патогенезе энтеральной недостаточности. Актуальные вопросы военной и практической медицины: сб. тр. V науч.-практ. конф. врачей Прикамья-Урал. воен. округа, Оренбург, 2004; с.343–8.
8. Багненко С.Ф. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи. Под общ. ред. С.Ф.Багненко, Г.С.Мазуркевич. Политехника, 2004; 539.
9. Курьгин А.А., Ханевич М.Д. Перегудов С.И. Кишечная непроходимость. Патологическая физиология. Диагностика и хирургическая тактика. Неотложная хирургическая гастроэнтэрология: рук. для врачей. Под ред. А.А.Курьгина, Ю.М.Стойко, С.Ф.Багненко. СПб.: Питер, 2001; с.111–244.
10. Жидовинов Г.И. Диагностика и лечение абдоминального сепсиса при острой обтурационной тонкокишечной непро-

- ходимости. Новые технологии в хирургии: матер. междунар. хир. конгр., Ростов-на-Дону, 2005; с. 66.
11. Чернов В.Н., Белик Б.М. Классификация и принципы лечения острых гнойных перитонитов. Хирургия. 2002; 4: 52–6.
12. Koratzanis G, Giannarellos-Bourboulis EJ, Papalambros E, Giannarellou H. Bacterial translocation following intrabdominal surgery. Any influence of antimicrobial prophylaxis? Int J Antimicrob Agents 2002; 20 (6): 457–60.
13. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99). Ионизирующее излучение, радиационная безопасность СП 2.6.1. 799-99; Гос. сан. эпид. нормативы РФ. Гос. сан. эпид. правила и нормативы РФ. М.: Минздрав России, 2000; 98.
14. Галеев Ю.М., Попов М.В., Салатин О.В. и др. Маркировка бактерий *Escherichia coli* технегам-99m для сцинтиграфической оценки бактериальной транслокации в эксперименте. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007; 52 (2): 23–30.
15. Lloyd JR, Cole JA, Macaskie LE. Reduction and removal of heptavalent technetium from solution by *Escherichia coli*. J Bacteriol 1997; 179 (6): 2014–21.
16. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Карагкин А.В. и др. Состояние барьера функции брюшины и желудочно-кишечного тракта при распространенном перитоните. Анналы хирургии. 1997; 5: 29–32.
17. Кириенко А.И., Андриашкин В.В., Кузнеццов М.Р. Острая кишечная непроходимость. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Под ред. В.С.Савельева. М.: Триада-Х, 2005; с. 241–80.

Стрессовая гипергликемия при критических состояниях – клиническое значение и новый способ коррекции

И.Н.Прелоус¹, И.Н.Лейдерман², А.В.Николенко¹

¹ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера;

²ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия

Резюме. Критическое состояние сопровождается развитием инсулинерезистентности, толерантности к глюкозе и гипергликемией. Согласно мнению большинства специалистов под стрессиндуцированной гипергликемией понимают увеличение содержания глюкозы в крови больных или пострадавших (без указаний на наличие сахарного диабета в анамнезе) более 8,3 ммоль/л. На сегодняшний день имеется достаточно фактов, доказывающих необходимость поддержания эугликемии. В исследовании разработана новая более безопасная методика коррекции стрессовой гипергликемии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости, которая способствует достоверному снижению уровня гликемии к 3 и 7-м суткам интенсивной терапии.

Ключевые слова: стрессовая гипергликемия, коррекция гликемии, критические состояния.

Stress hyperglycemia in critical conditions: clinical value and a new correction mode

I.N.Prelous¹, I.N.Leiderman², A.V.Nikolenko¹

¹Acad. E.A.Vagner Perm State Medical Academy; ²Ural State Medical Academy

Summary. A critical condition is accompanied by the development of insulin resistance, glucose tolerance, and hyperglycemia. In the opinion of most investigators, stress-induced hyperglycemia refers to elevated levels (more than that 8,3 mmol/l) of glucose in the blood of patients or victims (no history of diabetes mellitus). Today there is much evidence for that euglycemia should be maintained. This study has developed the new safer mode of correcting stress hyperglycemia in patients with acute surgical diseases of the abdomen, which promotes a significant reduction in glycemia on days 3 and 7 of intensive therapy.

Key words: stress hyperglycemia, glycemia correction, critical conditions.

Сведения об авторах

Прелоус Ирина Николаевна – ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера

Лейдерман Илья Наумович – д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия

Николенко Андрей Валентинович – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера

Интерес исследователей к проблеме спонтанной, или стрессорной, гипергликемии обусловлен целым рядом обстоятельств. Сегодня очевидно, что критическое состояние сопровождается развитием инсулинерезистентности, толерантности к глюкозе и гипергликемией, что терминологически формулируется как «хирургический (травматический) диабет» [1]. Диагностические критерии

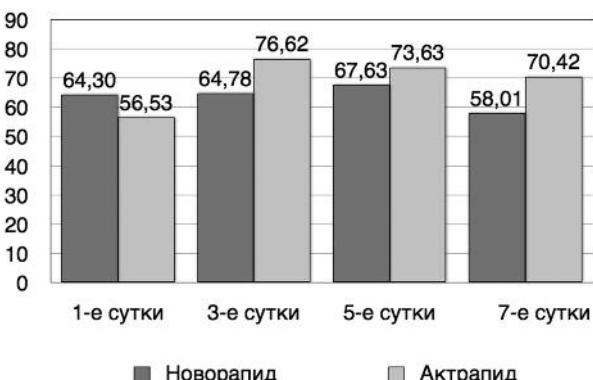
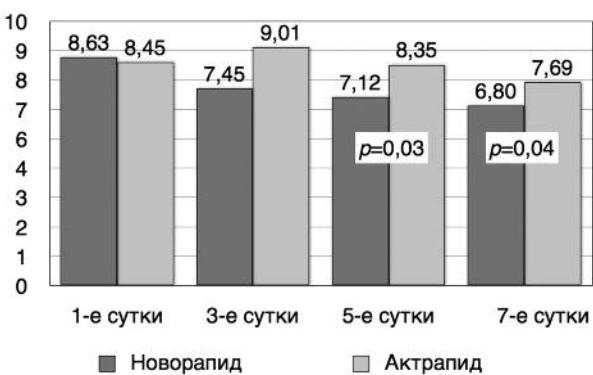
сахарного диабета (СД) варьируют в достаточно широких пределах. Согласно мнению большинства специалистов, под стрессиндуцированной гипергликемией понимают увеличение содержания глюкозы в крови больных или пострадавших (без указаний на наличие СД в анамнезе) более 8,3 ммоль/л. На сегодняшний день имеется достаточно фактов, доказывающих необходимость поддержания эугликемии [2, 3]. Гипер-

гликемия, часто выраженная и плохо поддающаяся контролю, – довольно обыденное явление у реанимационных больных в послеоперационном периоде. В среднем около половины всех реанимационных и хирургических пациентов имеют повышенный уровень глюкозы в крови [4]. Стрессовая гипергликемия является одним из проявлений нарушения метаболизма при критических состояниях. Эволюция взгля-

Таблица 1. Структура больных по нозологическим формам

Нозологические формы	Традиционная схема ИТТ (n=25)	Оригинальная методика ИТТ (n=25)
Закрытая травма живота, перитонит	2	1
ЖКБ. Холецистит, перитонит	10	9
Кишечная непроходимость, перитонит	6	7
Перфоративная язва желудка, ДПК, перитонит	7	7

Примечание. ИТТ – инфузационно-трансфузионная терапия; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Рис. 1. Суточный расход инсулина (ЕД) в сравниваемых группах.**Рис. 2. Уровень гликемии в сравниваемых группах на 1, 3, 5 и 7-е сутки интенсивной терапии.**

дов на метаболизм стрессовых реакций позволила сформировать новые представления о комплексных изменениях в обмене энергии, липидов, протеинов, углеводов, возникающих при синдроме системного воспалительного ответа. Системная воспалительная реакция (СВР) представляет собой симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительных процессов в организмах и системах, отдаленных от первичного очага повреждения. СВР является следствием грубой нейроэндокринной и гуморальной дисрегуляции (медиатоз), сопровождающейся системным эндотелиозом, и неизбежно приводит к формированию трех основных патофизиологических синдромов:

- перераспределению циркулирующего объема крови;
- дисбалансу в системе кислородного транспорта/потребления;

• перестройке основных метаболических процессов [5, 6].

Существует несколько гипотез, объясняющих механизмы повреждающего воздействия гипергликемии. Критическое состояние или травматическое повреждение повышают внутрипеченочный синтез глюкозы (глюконеогенез), несмотря на имеющуюся гипергликемию и нормальный синтез инсулина. Также в скелетной мускулатуре и миокарде нарушаются процессы потребления глюкозы. В целом захват глюкозы у больных в критических состояниях повышен, но данный механизм имеет место в тех тканях, которые независимо от инсулина потребляют глюкозу, таких как нервная система и клетки крови. Наиболее тяжелые варианты стрессовой гипергликемии характерны для пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода

заболевания. Также известно, что под воздействием гормонов (catecholaminов, кортизола, глюкагона и фактора роста), провоспалительных цитокинов и сигналов нервной системы происходит повреждение функции рецепторов к инсулину на поверхности клеток. В частности, выброс интерлейкина-6 ингибитирует процессы фосфорилирования тирозина в рецепторе инсулина и подавляет передачу сигнала, а также способствует разрушению субстрата на инсулиновом рецепторе. Более того, как эндогенные, так и экзогенные катехоламины напрямую подавляют секрецию инсулина клетками поджелудочной железы. Ряд катехоламинов, в частности ангиотензин II, обладает прямым антиинсулиновым действием. Длительная гипергликемия приводит к гликозилированию различных мембранных и плазменных белков, снижая их специфическую функцию (катализаторную, рецепторную, транспортную или иммунную). В итоге выраженная гипергликемия приводит к полиорганной недостаточности, изменению pH, осmolлярности плазмы, нарушению водно-электролитного баланса, снижению специфической и неспецифической иммунной защиты и требует интенсивной терапии [7]. Сохранение нормогликемии вполне вписывается в современную стратегию интенсивной терапии критических состояний – полноценной поддержки функции наряду с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) компенсацией гиповолемии, нормализацией сосудистого тонуса и контракtilьной способности миокарда, искусственным питанием. Полученные доказательства послужили основанием для включения контроля гликемии в Международные междисциплинарные рекомендательные протоколы [8].

Алгоритм проведения интенсивной инсулинотерапии (ИИТ) разработан еще в прошлом веке и заключается в проведении непрерывной инфузии инсулина короткого действия с такой скоростью, которая необходима для достижения нормогликемии. На сегодняшний день возможность использования ИИТ инсулином короткого типа действия остается спорной. Так как предполагаемые рамки нормо-

Таблица 2. Длительность ИВЛ, койко-день в стационаре, койко-день в ОРИТ в сравниваемых группах

Показатель	Группа «Новорапид» (n=25)	Группа «Актрапид» (n=25)	Достоверность различий между группами
Возраст, лет	52,52±3,43	55,9±3,92	p=0,48
Длительность ИВЛ, сут	3,13±0,67	5,04±1,06	p=0,09
Койко-день в стационаре, сут	23,13±2,32	24,92±2,70	p=0,039
Койко-день в ОРИТ, сут	7±1,04	11,64±1,23	p=0,006

Таблица 3. Динамика тяжести состояния по шкале SOFA в сравниваемых группах на 1, 3, 5 и 7-е сутки интенсивной терапии

Сутки	Группа «Новорапид» (n=25)	Группа «Актрапид» (n=25)	Достоверность различий между группами
1-е	4,26±1,52	5,32±2,09	p=0,52
3-е	4,11±1,88	4,38±2,52	p=0,06
5-е	3,88±2,26	4,07±2,74	p=0,03
7-е	3,5±0,55	5,14±3,89	p=0,32

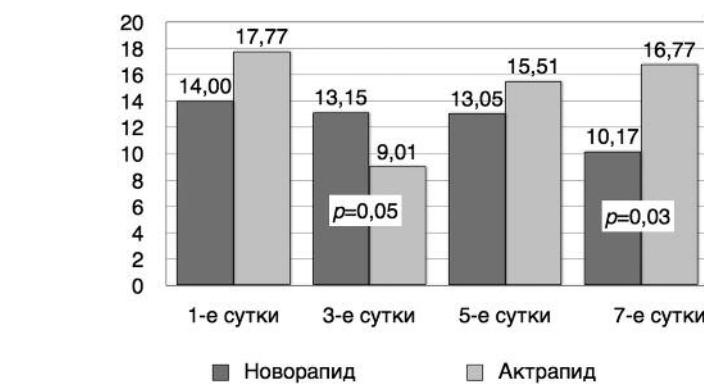
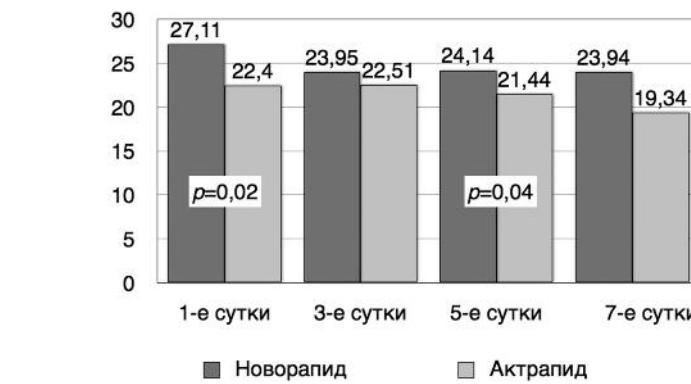
гликемии достаточно узкие (8,3–6,1 ммоль/л) и даже небольшая передозировка инсулина может привлечь за собой серьезные последствия. В различных открытых контролируемых исследованиях было показано, что на фоне ИИТ от 5 до 8% случаев отмечается гипогликемия, требующая немедленной коррекции. Однако в современной эндокринологии появились новые тенденции в инсулиновтерапии: были получены принципиально новые, высокоочищенные генно-инженерные препараты инсулина [9–11].

Цель исследования. Разработать новую более безопасную методику коррекции стрессовой гипергликемии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости, находящихся в критическом состоянии.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе отделения реанимации Пермской краевой клинической больницы. Для оценки эффективности новой методики интенсивной инсулиновтерапии с целью коррекции стрессовой гипергликемии проведеноmonoцентровое проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование у 50 больных при критических состояниях с острой хирургической патологией органов брюшной.

Рандомизация проводилась с помощью пронумерованных конвертов в равном соотношении (50% – традиционная методика и 50% – оригинальная методика). Выборка конвертов осуществлялась случайным лицом. Проведение ИИТ регламентировалось протоколами – в контрольной группе (проведение традиционной инсулиновтерапии по методике G. van den Berghe, 2001 – актрапид), в основной группе (новый способ – по модифицированной методике G. van den Berghe – новорапид). 25 ЕД инсулина «Новорапид Пенфилл» разводили в 50 мл

Рис. 3. Динамика уровня лейкоцитов в периферической крови.**Рис. 4. Динамика уровней альбумина в сыворотке крови в сравниваемых группах.**

физиологического раствора, который сохраняет свою стабильность при температуре 25°C в течение 24 ч. Введение инсулина осуществляли с помощью шприц-дозатора внутривенно объемно-дозированно, режим дозирования определялся исходным уровнем гликемии: 8,3–12,2 ммоль/л – 2 ЕД/ч; >12,2 ммоль/л – 4 ЕД/ч.

Дальнейшую коррекцию дозирования проводили ежечасно в зависимости от результатов динамической оценки содержания глюкозы: если оно превышало 10,0 ммоль/л –

скорость увеличивали на 1–2 ЕД/ч, а если оставалось в диапазоне 8,9–10,0 ммоль/л – на 0,5–1 ЕД/ч, при значениях 8,3–8,8 ммоль/л – на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений 6,2–8,2 ммоль/л. В случае выхода на заданный уровень глюкозы крови после установления стартовой скорости введения инсулина он сохранялся на прежних цифрах. При снижении уровня глюкозы <6,2 ммоль/л дозирование инсулина снижалось на 0,5 ЕД/ч и останавливалось при значениях менее 6,0 ммоль/л. В случае возникнове-

ния гипогликемии (при снижении уровня глюкозы <3,0 ммоль/л) коррекция осуществлялась введением глюкозы в виде 10-граммовых болясos до достижения нормогликемии. Контроль содержания глюкозы в венозной крови осуществляли каждый час. При проведении или прекращении зондового или полного парентерального питания продолжали инфузию инсулина и мониторировали уровень глюкозы крови каждый час.

Критерии включения: острая патология органов брюшной полости, требующая хирургического вмешательства; гипергликемия >8,3 ммоль/л; возраст от 16 до 80 лет; поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в первые 48 ч от момента оперативного вмешательства. Обязательно наличие всех критериев включения.

Критерии исключения: СД типа 1 и 2; неадекватная хирургическая коррекция; тяжесть состояния по шкале SOFA более 18 баллов; острые печеночная недостаточность, требующая гемодиализа; сопутствующая суб- и декомпенсированная хроническая патология почек, печени, сердца, легких; онкопатология поджелудочной железы; предшествующая гормонотерапия, химиотерапия; терминальное состояние; участие в другом исследовании. Достаточно наличие 1 критерия исключения. При формировании исследуемых групп оценивали первичные критерии эффективности терапии: суточную динамику уровней глюкозы крови, оцениваемую с помощью референтного универсального метода – тест-полосками глюкометром Accu-Chek Performa, общий расход инсулина (короткого и ультракороткого) в группах, вводимого для коррекции гипергликемии. Также проводилась оценка вторичных критериев эффективности (динамика СВР, температуры тела, частоты сердечных сокращений, лейкоцитоза, общего белка, альбумина сыворотки крови, лимфоцитов в периферической крови, С-реактивного белка). Оценивали длительность пребывания в ОРИТ и стационаре, длительность ИВЛ, динамику оценки по шкале SOFA, клинический исход заболевания.

Сравнительный анализ признаков проводился с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью статистической программы «Statistica версия 6.0».

Результаты исследования

Проведенный сравнительный анализ критериев эффективности оце-

ниваемой методики коррекции стрессовой гипергликемии позволил выявить целый ряд закономерностей. Средний возраст и нозологическая структура больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости в группах «Новорапид» и «Актрапид» не имели каких-либо отличий. Показатели «койко-день в стационаре» и «койко-день в ОРИТ» были достоверно ниже в группе «Новорапид» ($p=0,039$ и $p=0,006$ соответственно). Длительность ИВЛ была меньше в группе «Новорапид», но достоверных отличий выявлено не было (табл. 1).

Не было получено существенных отличий при оценке исходных значений и динамики по шкале тяжести полиорганной дисфункции SOFA. Однако следует отметить, что тяжесть состояния по шкале SOFA была достоверно ниже в группе «Новорапид» на 5-е сутки интенсивной терапии ($p=0,03$).

Анализ первичных критериев эффективности в группах «Новорапид» и «Актрапид» продемонстрировал снижение расхода инсулина в группе «Новорапид», но достоверных отличий выявлено не было (рис. 1).

Динамика уровней глюкозы крови в группах «Новорапид» и «Актрапид» показала достоверное снижение уровня гипергликемии на 3-и и 7-е сутки. Эпизоды гипогликемии были зафиксированы в группе «Актрапид» в 2 случаях – 8%. В группе «Новорапид» гипогликемия не была зарегистрирована (рис. 2).

Сравнительный анализ вторичных критериев эффективности у пациентов со стрессовой гипергликемией позволил выявить ряд закономерностей. Так, выраженная тахикардия в группе «Новорапид» была меньше на 2, 3, 5-е сутки интенсивной терапии. Температура тела на всех этапах обследования больного достоверных отличий не имела. Лейкоцитоз был достоверно меньше в группе «Новорапид» на 3-и и 7-е сутки ($p=0,05$ и $p=0,03$) (рис. 3). Палочкоядерный сдвиг был достоверно меньше в группе «Новорапид» на 3-е сутки ($p=0,03$).

Уровень С-реактивного протеина был меньше в группе «Новорапид» с 1-х по 7-е сутки, но достоверных отличий получено не было.

При оценке динамики маркеров белково-энергетической недостаточности было выявлено достоверное отличие сывороточного уровня общего белка между группой «Новорапид» и «Актрапид» на 3-и сутки ($p=0,04$), уровень альбумина сыворотки крови был достоверно выше в группе «Новорапид» на 1-е и 5-е сутки ($p=0,02$ и $p=0,04$) (рис. 4).

Выводы

1. Новый метод коррекции стрессовой гипергликемии у больных при критических состояниях с острой хирургической патологией органов брюшной полости способствовал достоверному снижению уровня гликемии к 3 и 7-м суткам интенсивной терапии.
2. Гипогликемия не была зафиксирована в группе больных, где коррекция проводилась оригинальным методом. Напротив, при традиционном способе коррекции частота гипогликемии составила 8%.
3. Применение оригинального способа коррекции стрессовой гипергликемии позволило снизить выраженность воспалительной реакции, а также достоверно сократить койко-день как в ОРИТ, так и в стационаре.

Заключение

Разработанная новая методика коррекции стрессовой гипергликемии у больных при критических состояниях с острой хирургической патологией органов брюшной полости показала, что предложенный метод коррекции стрессовой гипергликемии инсулином ультракороткого действия эффективен и является более безопасным в сравнении с традиционным способом коррекции инсулином короткого типа действия. Авторами получен патент №2394592 от 20 июля 2010 г.

Литература

1. Thorell A, Nygren J and Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 21: 69–78.
2. McCowen KC, Malhotra A and Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107–24.
3. Руднов В.А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. *Cons. Med.* 2006; 8 (7): 54–61.
4. Обухова ОА, Кашия ШР, Курмузов ИА, Салтанов АИ. Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы. *Вестник интенсивной терапии*. 2008; 3: 39.
5. Grimble RF. Interactions between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clin Sci* 1996; 91: 121–30.
6. Roberts PR. Nutrition in the head-injured patients. *New Horiz* 1995; 3: 506–17.
7. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы. Лекция. *Вестник интенсивной терапии*. 1999; 2.
8. Михельсон В.А. и др. Специализированное клиническое питание – дополнительные возможности нормализации углеводного обмена в хирургии и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии*. 2005; 3: 68–74.
9. Woolfson MJ. Control of blood glucose during nutritional support in ill patients. *Intensive Care* 1980; 7: 11.
10. Woolfson MJ. An improve method for blood glucose control during nutritional support. *J Parenter Enteral Nutr* 1981; 5: 436.
11. Grimble RF. Interactions between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clin Sci* 1996; 91: 121–30.

Влияние озонотерапии на микробиологическую характеристику возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у военнослужащих

А.А.Засорин, Н.П.Макарова, С.А.Чернядьев

Кафедра хирургических болезней ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия

Резюме. В исследовании дана оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у военнослужащих с помощью основных показателей течения раневого процесса (сроки очищения ран от фибринна, появление грануляций, краевой эпителизации, среднесуточного процента уменьшения площади). Изучены основные возбудители хирургической инфекции мягких тканей, а также тенденции формирования резистентности микрофлоры. В исследование были включены 310 пациентов: 155 пациентов основной группы, где в комплексе с традиционным лечением проводилась озонотерапия, и 155 – контрольной группы, получавших только традиционное лечение. Изучение показателей проводилось на 1, 4, 10-е сутки.

Отмечено достоверное улучшение показателей течения раневого процесса, микробного пейзажа на фоне использования озонотерапии в сравнении с традиционным лечением.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, озонотерапия.

Influence of ozonotherapy on microbiological description of excitors suppurative diseases of soft tissues in militarymen

A.A.Zasorin, N.P.Makarova, S.A.Chernyadyev

Department of Surgical Diseases, Ural State Medical Academy

Summary. The evaluation of efficacy of ozone therapy was done in this study in complex treatment suppurative diseases of soft tissues in military man using basic indications of wound process (timelines of wounds cleansing from fibrin granulations and marginal epitelization appearance, average daily procent of area reduction), microbial contamination of wounds, criteria of Systemic Inflammation Response Syndrome. 310 patients were enrolled in the study: 155 patients were dispensed to the basic group where traditional treatment and ozone therapy were conducted, and 155 patients were dispensed to the control group where only traditional treatment was conducted. For the first, fourth, tenth days it was conducted indications studying.

There was registered the reliable improvement of indications of wound process, microbial contamination, tendency to normalization of basic criteria of Systemic Inflammation Response Syndrome at a time when ozone therapy was conducted in comparison with traditional treatment.

Key words: suppurative diseases of soft tissues, ozone therapy.

Сведения об авторах

Засорин Александр Александрович – кан. мед. наук, доц. ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, каф. хирургических болезней. E-mail: zasorin@mail.ur.ru

Макарова Нина Петровна – д-р мед. наук, проф. ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, каф. хирургических болезней

Чернядьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф. ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, каф. хирургических болезней

Введение

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (ГВЗМТ) у военнослужащих представляет серьезную проблему. В структуре заболеваемости, по данным обращаемости в медицинские пункты воинских частей, такие больные составляют более 24%, а у каждого 5-го из них развиваются осложненные формы гнойной хирургической инфекции, требующие стационарного лечения. По данным литературы [1, 2] и годовых отчетов за период с 2002 по 2010 гг. высокий уровень заболеваемости в вооруженных силах во многом обеспечивается за счет XII класса – болезней кожи и подкожной клет-

чатки. В структуре по-прежнему преобладают ГВЗМТ, а их доля у военнослужащих по призыву и контракту из года в год остается высокой и не имеет тенденции к снижению.

При этом важным фактором, определяющим исход лечения, наряду с адекватным хирургическим пособием является микробиологическая характеристика ран пациентов с ГВЗМТ. Однако широкий спектр возбудителей, выделяемых у этих пациентов, противоречивые данные о чувствительности полученных штаммов, особенности формирования резистентности зачастую затрудняют выбор антибактериальных препаратов для старто-

вой терапии и делают актуальными применение биофизических методов воздействия [3–6].

При комплексном подходе к лечению заболеваний, связанных с хирургической инфекцией, озонотерапия (ОТ) является ценным и эффективным методом [7, 8]. Между тем эффективность этого метода прежде всего обосновывается клиническими критериями, отражающими местную динамику воспалительного процесса. В связи с этим представляет интерес изучение влияния ОТ на микробиологическую характеристику ран при ГВЗМТ.

Цель исследования – изучение изменений количественного и каче-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ГВЗМТ перед началом лечения

Показатель	Основная группа (n=155)		Контрольная группа (n=155)	
	абс.	%	абс.	%
Пол (мужской)	155	100	155	100
Возраст (лет), M±σ		19,15±0,7		19,2±0,4
Давность заболевания (сут), M±		11,4±2,31		11,2±1,9
Локализация процесса	Бедро	7	4,6	7
	Голень	108	69,7	108
	Стопа	29	18,7	28
	Кисть	9	5,8	10
	Предплечье	1	0,6	1
	Плечо	1	0,6	1
Причина процесса	Травма	46	29,7	43
	Микротравма и потертости	68	43,8	70
	Рожистое воспаление (при распространении на подлежащие слои)	29	18,7	31
	Патомимия	5	3,2	5
	Этиология не выяснена	7	4,6	6
Распределение по уровням поражения D.Ahrenholz (1991 г.)	II уровень – поражение подкожной клетчатки	62	40	59
	III – уровень поражение поверхностной фасции	79	51	80
	IV уровень – поражение мышц и глубоких фасциальных структур	14	9	16
Количество микробных тел, КОЕ/мл	>10 ⁵	155	100	155
				100

Таблица 2. Частота выделения микроорганизмов из ран при ГВЗМТ

Род и вид микроорганизмов	Основная группа (n=155), абс. (%)			Контрольная группа (n=155), абс. (%)		
	1-е сутки	4-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	4-е сутки	10-е сутки
<i>Staphylococcus aureus</i>	81 (52,3)	40 (25,8)	–	83 (53,5)	51 (32,9)	1 (0,6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24 (15,5)	11 (7,1)	–	21 (13,5)	15 (9,8)	3 (1,9)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	23 (14,8)	12 (7,7)	–	26 (16,8)	18 (11,6)	4 (2,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (2,6)	3 (1,9)	–	5 (3,2)	8 (5,2)	16 (10,4)
Микробные ассоциации	13 (8,3)	5 (3,2)	–	12 (7,8)	9 (5,7)	13 (8,3)
Неклостридиальная анаэробная инфекция (всего)	8 (5,2)	–	–	7 (4,6)	3 (1,9)	–
<i>Bacteroides fragilis</i>	2 (1,3)	–	–	1 (0,6)	1 (0,6)	–
<i>Fusobacterium species</i>	2 (1,3)	–	–	–	–	–
<i>Peptostreptococcus species</i>	4 (2,6)	–	–	6 (4)	2 (1,3)	–
Отрицательный результат исследования	2 (1,3)	84 (54,3)	155 (100)	1 (0,6)	51 (32,9)	118 (76,2)

ственного состава возбудителей хирургической инфекции мягких тканей при лечении методом ОТ.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 310 пациентов с ГВЗМТ, имевшие первичный характер инфекции 2, 3 и 4-го уровней поражения [9]. Все пациенты были военнослужащими срочной службы в возрасте 19,1±0,7 года, проходившими лечение в отделении хирургических инфекций ФГУ 354 ОВКГ МО РФ в период с 2002 по 2010 гг.

Выделение и культивирование микроорганизмов проводилось по стандартным методикам (Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 г.) «Об унификации микробиологических – бактериологических методов ис-

следования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Чувствительность микрофлоры определялась диско-диффузионным методом. Посевы из ран на питательную среду проводились в ходе первичной операции, которая заключалась в радикальной хирургической обработке гнойного очага, обязательным условием которой являлась полноценная некрэктомия. В дальнейшем посевы повторялись на 4 и 10-е сутки.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. Основную группу составили 155 пациентов, которым в комплексе с традиционным лечением проводилась местная и системная ОТ. Для производства озона использовался озонатор «Медозонс-

БМ» и А-с-ГОКСф-5-02-ОЗОН. Озона-кислородная смесь с концентрацией озона 5 мг/л подавалась в камеру проточным методом постоянно со скоростью 1 л/мин. Время экспозиции 20 мин. Системная ОТ проводилась внутривенной инфузией 400 мл озонированного физиологического раствора, барботированного озонокислородной смесью концентрацией 5 мг/л на выходе из аппарата в течение 20 мин. Концентрация озона в растворе составила 0,7+0,063 мг/л. Контрольную группу составили 155 пациентов, получавших традиционное лечение по описанным выше принципам.

По изучаемым показателям статистические различия между группами пациентов отсутствовали (табл. 1).

Таблица 3. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Род и вид микроорганизмов и препараты	Чувствительность микроорганизмов к препаратам (%)				
	Основная группа (n=155)		Контрольная группа (n=155)		
	1-е сутки	4-е сутки	1-е сутки	4-е сутки	10-е сутки
<i>S. aureus</i>					
Ампициллин	43,8	37,5	53	31,4	–
Амоксициллин	79,01	60	86,4	23,5	–
Гентамицин	6,2	2,5	1,2	–	–
Цефазолин	54,3	55	63,9	56,9	–
Цефотаксим	62,9	72,5	51,8	63,5	–
Ванкомицин	100	100	100	100	100
Эритромицин	14,8	2,5	3,6	1,9	–
Ципрофлоксацин	60,5	82,5	62,7	61,4	–
<i>S. epidermidis</i>					
Ампициллин	20,8	27,3	19	20	–
Амоксициллин	70,8	54,5	57,1	80	33,3
Гентамицин	20,8	18,2	19	20	–
Цефазолин	41,7	45,4	61,9	33,3	33,3
Цефотаксим	62,5	36,4	57,1	33,3	66,7
Эритромицин	37,9	54,5	33,3	40	–
Ципрофлоксацин	41,7	34,2	57,1	46,7	33,3
<i>S. pyogenes</i>					
Ампициллин	52,2	58,3	53,8	33,3	25
Амоксициллин	69,9	66,6	73,1	66,6	50
Гентамицин	21,7	25	23,1	22,2	–
Цефазолин	60,9	58,3	69,2	55,5	25
Цефотаксим	56,5	50	65,4	53,3	25
Эритромицин	13	41,6	–	–	–
Ципрофлоксацин	69,6	50	69,2	63,3	50
<i>P. aeruginosa</i>					
Амоксициллин	–	–	20	–	–
Гентамицин	25	33,3	–	–	–
Цефазолин	–	–	–	–	–
Цефтазидим	75	66,6	60	50	18,7
Эритромицин	–	–	–	–	–
Ципрофлоксацин	50	66,6	40	25	–

Таблица 4. Оценка показателей раневого процесса в основной и контрольной группах пациентов

Показатель (сут), M±σ	Основная группа (оzone), n=155	Контрольная группа (традиционное лечение), n=155	Достоверность (p)
Сроки очищения раневой поверхности от пленок фибрин	4,1+0,8	7,5+0,9	p<0,05
Появление грануляций	5,45+0,31	9,04+0,49	p<0,05
Появление краевой эпителизации	6,72+0,15	11,41+0,35	p<0,05
Среднесуточный процент уменьшения площади раны	7,14+0,44	5,42+0,54	p<0,05

Таким образом пациенты, включенные в исследование, были молодого трудоспособного возраста, мужского пола, с давностью процесса более 10 дней. Преимущественной локализацией процесса была голень на уровне поверхностной фасции или подкожной клетчатки. По данным бактериологического исследования ран, после хирургического лечения флегмон во всех случаях микробная обсемененность их составила более 10^5 КОЕ/мл.

Результаты и обсуждение

Все пациенты основной группы, независимо от локализации и этиологии ГВЗМТ, хорошо перенесли местную и системную ОТ, осложнений и нежелательных явлений не наблюдалось.

Этиологическая структура выделенных микроорганизмов в основной и контрольной группах на 1, 4 и 10-е сутки лечения представлена в табл. 2.

Спектр возбудителей при гнойных процессах мягких тканей в основ-

ной массе был представлен аэробными микроорганизмами (см. табл. 2). Результаты микробиологических исследований свидетельствуют о том, что в большинстве случаев возбудитель высеивался в монокультуре. В структуре микроорганизмов доминировал *Staphylococcus aureus*. Неклостридиальная анаэробная микрофлора встречалась в 5,2% в основной и 4,6% в контрольной группе. Основной причиной инфекционного процесса в этих ситуациях являлась патомимия.

Сравнительный анализ качественного состава микрофлоры в исследованных группах показал увеличение числа отрицательных результатов бактериологического исследования на 4-е сутки в основной группе (54,3%) в сравнении с контрольной (32,9%). Обращает внимание эффективность воздействия ОТ на анаэробную флору в основной группе. На 10-е сутки в основной группе у всех пациентов были отрицательные результаты бактериологического исследования. В контрольной группе в указанный временной интервал результаты бактериологического исследования были положительными у 23,8% пациентов. Кроме того, к 10-м суткам в контрольной группе происходило увеличение *Pseudomonas aeruginosa* до 10,4%, что свидетельствует о наличии вторичной контаминации ран в отсутствие воздействия ОТ.

Учитывая, что бактериологическое исследование занимает длительное время, необходимо начинать антибактериальную терапию параллельно с оперативным пособием, включающим в себя адекватное дренирование гнойного процесса с полноценной некрэктомией.

Анализ чувствительности возбудителей ГВЗМТ к различным антибактериальным препаратам представлен в табл. 3.

Исходя из анализа данных табл. 3 наиболее целесообразным на этапе эмпирической антибактериальной

терапии является применение парентеральных препаратов широкого спектра. В качестве средств эмпирической монотерапии препаратами выбора должны быть ингибиторозащищенные β -лактамы (амоксициллин/клавуланат). Кроме того, обнаруженная при большинстве бактериологических исследований кокковая флора оказалась чувствительной к цефалоспоринам, в том числе и к цефазолину. Это делает возможным их использование в качестве эмпирической антибактериальной терапии у данной категории пациентов.

Обращает на себя внимание увеличение количества пациентов с выделенным из ран возбудителем *P. aeruginosa* к 10-м суткам, а также рост резистентности данного возбудителя к антибактериальным препаратам.

Сравнительная оценка основных показателей течения раневого процесса у пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, по основным показателям течения раневого процесса – срокам очищения ран, появлению грануляций, краевой эпителизации, а также среднесуточному проценту уменьшения площади ран наблюдалось достоверное отличие ($p < 0,05$) основной от контрольной группы, что подтверждает целесообразность включения ОТ в комплекс лечебных мероприятий при ГВЗМТ.

Выводы

Проведенное исследование подтвердило существенное значение грамположительной кокковой флоры, чувствительной к ингибиторозащищенным β -лактамам и цефалоспоринам, в развитии ГВЗМТ у военнослужащих.

Использование в комплексе лечебных мероприятий ОТ при ГВЗМТ сокращает сроки течения раневого процесса.

Литература

1. Марын ГГ, Корнилов АБ, Валевский ВВ. Проблемы эпидемиологии и профилактики болезней кожи и подкожной клетчатки в войсках. Воен.-мед. журн. 2008; 329 (3): 49–53.
2. Миняйлов НА. Гнойная инфекция мягких тканей у военнослужащих: особенности заболеваемости и оказания хирургической помощи на догоспитальном этапе. Автoref. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009; 22.
3. Митрохин СД. Гнойные экссудаты, раны и абсцессы. Современный алгоритм микробиологического исследования. Инф. и антимикроб. тер. 2002; 3: 90–2.
4. Хирургические инфекции: руководство. Под ред. ИА Ерюхина, БР Гельфанд, СА Шляпникова. М.: Липтерра, 2006; 736.
5. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. ВС Савельева. М., 2009; 89.
6. Woods GL, Washington JA. Antibacterial Susceptibility: Dilution and Disk Diffusion Methods. In: Manual of Clinical Microbiology. Washington, 1995: 1327–41.
7. Ефименко НА. Озонотерапия в хирургической клинике. М.: Рос. мед. акад. последипл. образ. 2001; с. 160.
8. Масленников ОВ. Озонотерапия: рук. для врачей. ННовгород, 2005; с. 342.
9. Дерматопластика раневых дефектов. Под ред. ВИХруткина и соавт. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 192.



Дисфункция печени и способы ее коррекции при абдоминальном сепсисе

Т.П.Гвоздик¹, В.С.Кононов¹, В.Д.Дорофеев¹, М.А.Нартайлаков²

¹Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова;

²ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Минздравсоцразвития РФ, Уфа

Резюме. Изучены результаты лечения 205 больных с абдоминальным сепсисом. Общая летальность составила 49,8%. Печеночная дисфункция (ПД) осложнила его течение в 44,9% случаев. Установлено, что наиболее ранними и достоверными маркерами развития ПД явились показатели общего билирубина, щелочной фосфатазы и триглицеридов. Определена сильная обратная корреляционная зависимость между показателем триглицеридов ($R^2=0,93$) и прямая – между уровнем щелочной фосфатазы ($R^2=0,89$), общего билирубина ($R^2=0,92$) и тяжестью состояния больных по шкале APACHE II. Выявление маркеров ПД послужило основанием для своевременной ее коррекции гептраклом (400 мг/сут) и реамберином (400 мл/сут), что позволило достоверно снизить летальность по причине печеночной недостаточности с 58,8 до 34,6%.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, печеночная дисфункция.

Hepatic dysfunction and its correction modalities in abdominal sepsis

T.P.Gvozdik¹, V.S.Kononov¹, V.D.Dorofeyev¹, M.A.Nartaylakov²

¹G.G.Kuvatov Republican Clinical Hospital;

²SBEI of HPE Bashkortostan State Medical University

of Public Health and Social Development Ministry of the Russian Federation, Ufa

Summary. Therapy outcomes of 205 patients with abdominal sepsis were studied. The total mortality was 49,8%. Hepatic dysfunction was found to aggravate sepsis course in 44,9% cases. It was established that the earliest and most reliable markers of hepatic dysfunction development were total bilirubin, alkaline phosphatase and triglyceride measures. In addition, a strong inverse correlation between triglyceride values ($R^2=0,93$) and a direct correlation between alkaline phosphatase rate ($R^2=0,89$), total bilirubin score ($R^2=0,92$) and the severity of patients' condition by APACHE II system were determined. Detection of hepatic dysfunction markers enabled its opportune correction with Heptral (400 mg/per diem) and Reamberin (400 ml/per diem), allowing an authentic decrease in mortality due to hepatic insufficiency from 58,8 to 34,6%.

Key words: abdominal sepsis, hepatic dysfunction.

Сведения об авторах

Гвоздик Татьяна Петровна – хирург отд-ния гнойной хирургии ГУЗ РКБ им. Г.Г.Куватова. E-mail: tgvozdik@yandex.ru

Кононов Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, хирург высшей категории отд-ния гнойной хирургии ГУЗ РКБ им. Г.Г.Куватова. E-mail: kononov1968@mail.ru

Дорофеев Вадим Давидович – канд. мед. наук, хирург высшей категории, зав. отд-нием гнойной хирургии ГУЗ РКБ им. Г.Г.Куватова. Тел.: (347) 272-99-28

Нартайлаков Мажит Ахметович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии ГБОУ ВПО БГМУ. E-mail: nart-m@mail.ru

Введение

Абдоминальная хирургическая инфекция осложняется сепсисом и полиорганной недостаточностью (ПОН) в 40–80% случаев [1–4]. В синдром ПОН с одинаковой частотой вовлекаются сердечно-сосудистая система (60,2%), центральная нервная система (60,2%), почки (60,2%) и печень (56,1%) [5, 6].

Одним из компонентов, обусловливающих высокую летальность при абдоминальном сепсисе (АС), является развитие печеночной дисфункции (ПД) [7–9]. В основе ее патогенеза лежат перекисное окисление липидов, нарушение электролитного баланса клетки, каскадное усиление энергозависимых процессов [6, 10]. Развивающиеся при АС метаболические нарушения приводят к гипоальбумине-

мии, нарастанию интоксикации, угнетению иммунитета, бактериемии [8, 11]. Однако реабилитации естественной детоксицирующей системы печени путем улучшения метаболизма гепатоцитов уделяется недостаточное внимание. Это связано как с отсутствием надежных ранних диагностических критериев ПД, так и эффективных методов ее коррекции.

В настоящее время гептапротектор гептракл (S-адеметионин) широко применяется при острой печеночной недостаточности различного генеза [12, 13], а антиоксидант реамберин (меглумина натрия сукцинат) – при различных гнойно-воспалительных заболеваниях [14, 15]. Сообщений об их совместном применении для коррекции ПД при АС в доступных нам ресурсах мы не обнаружили.

Цель исследования

Изучить возможность ранней диагностики ПД и определить эффективность ее коррекции гептраклом и реамберином.

Материалы и методы

Проспективно изучены результаты лечения 205 больных с АС, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии Республиканской клинической больницы им. Г.Г.Куватова с 2006 по 2010 гг. Мужчин было 124 (60,5%), женщин – 81 (39,5%), соотношение 1,5:1. Средний возраст составил $41,3 \pm 15,1$ года. Нозологическая структура большей частью представлена пациентами с инфицированным панкреонекрозом, деструктивными заболеваниями желудочно-кишечного

Таблица 1. Распределение больных с АС в зависимости от выраженности септического процесса

Клинический синдром	Пациенты с ПД (n=92)		Пациенты без ПД (n=113)	
	абс.	%	абс.	%
Сепсис	21	22,8	74	65,5
Тяжелый сепсис	42	45,6	32	28,3
Септический шок	29	31,5	7	6,2

Таблица 2. Клиническая характеристика АС в исследуемых группах в зависимости от выраженности септического процесса

Клинический синдром	Тяжесть состояния, баллы			
	Пациенты с ПД (n=92)		Пациенты без ПД (n=113)	
	APACHE II	SOFA	APACHE II	SOFA
Сепсис	16,5±1,4	8,7±0,6	12,8±1,7*	7,4±0,5**
Тяжелый сепсис	21,3±2,1	10,1±0,5	18,4±2,7*	8,9±0,6**
Септический шок	26,1±3,6	12,3±0,4	22,6±3,1*	10,8±0,4**

*значения по баллам APACHE II достоверны у исследуемых пациентов ($p<0,05$);

**значения по баллам SOFA достоверны у исследуемых пациентов ($p<0,05$).

Таблица 3. Значения маркеров системного воспаления в зависимости от выраженности септического процесса*

Показатель	Сепсис (n=95)		Тяжелый сепсис (n=74)		Септический шок (n=36)	
	пациенты с ПД (n=21)	пациенты без ПД (n=74)	пациенты с ПД (n=42)	пациенты без ПД (n=32)	пациенты с ПД (n=29)	пациенты без ПД (n=7)
ЛИИ	6,4±0,2	3,9±0,3	8,0±0,2	5,1±0,3	11,5±0,2	9,5±0,6
ПКТ	1,50±0,21	1,03±0,25	2,57±0,19	1,53±0,24	2,80±0,15	2,53±0,19

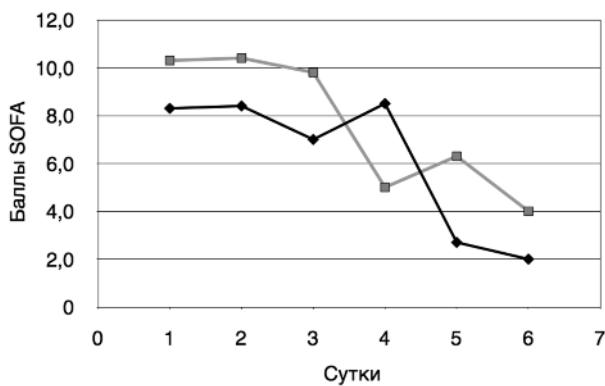
*результаты статистически достоверны между представленными группами по степени выраженности септического процесса ($p=0,05$).

Таблица 4. Причины летального исхода в группах сравнения

Причина летального исхода	Основная группа (n=26)		Группа сравнения (n=34)	
	абс.	%	абс.	%
Печеночная недостаточность	9	34,6*	20	58,8*
Септический шок	9	34,6	11	32,4
Другие	8	30,8	3	8,8
Всего	26	100	34	100

*летальность по причине печеночной недостаточности в группах достоверно различна ($p<0,04$).

Рис. 1. Динамика оценки органной недостаточности по шкале SOFA у больных с АС.



тракта (ЖКТ), травмами органов брюшной полости.

Проведен анализ степени тяжести и выраженности синдрома системной воспалительной реакции и выделены пациенты с ПД. Критериями исключения из исследования были:

- возраст пациентов более 80 лет;
- наличие онкологических заболеваний в анамнезе;
- наличие заболеваний печени в анамнезе, хронический алкоголизм.

Для диагностики АС использованы общепринятые критерии сепсиса (2004 г.): сепсис, тяжелый сепсис, септический шок на фоне гнойно-воспалительного процесса в брюш-

ной полости и/или забрюшинном пространстве. Оценка степени тяжести состояния больных проводилась по интегральным шкалам функциональных изменений (APACHE II) и полиорганной дисфункции (SOFA).

Для диагностики ПД и выявления наиболее рано и остро реагирующих биохимических показателей использованы критерии, отражающие холестаз (билирубин, щелочная фосфатаза – ЩФ), цитолиз (аланин- и аспартатаминотрансферазы – АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ) и синтетическую функцию (общий белок, альбумин, триглицериды – ТГ). Критериями ПД

считали: гипербилирубинемию выше 20 мкмоль/л в течение 2 и более дней, увеличение уровня трансаминаз в 2 раза и более от нормы.

Для диагностики и мониторинга течения хирургической инфекции определяли лейкоцитарный индекс интоксикации – ЛИИ (расчет проводили по формуле Кальф-Калифа) и прокальцитонин (ПКТ) плазмы крови полуколичественным методом с использованием тест-систем BRAHMS PCT-Q фирмы BRAHMS (Германия). Для наглядности использовали балльную градацию уровня ПКТ: значения до 0,5 нг/мл соответствовали 0 баллов; 0,5–2 нг/мл – 1 баллу; 2–10 нг/мл – 2 баллам; выше 10 нг/мл – 3 баллам.

Все пациенты, доставленные в стационар, ранее были оперированы 1 или более раз. В лечении абдоминальной хирургической инфекции нами применялся метод программных санационных релапаротомий. Всего было выполнено 712 операций, причем на одного больного приходилось 3,4±1,62 операций. Хирургическое вмешательство включало в себя воздействие на патологический очаг, туалет брюшной полости антисептиками, декомпрессию ЖКТ по показаниям, дренирование брюшной полости.

До и после оперативного вмешательства все пациенты получали



стандартное лечение согласно последним данным о ведении больных с АС (Российская ассоциация специалистов по хирургической инфекции, 2004 г.) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Оно включало в себя применение антибиотиков широкого спектра (карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны), нутритивную поддержку, профилактику стресс-язв ЖКТ и абдоминального компартмент-синдрома, коррекцию ПОН.

Пациенты с ПД (92 больных) были разделены на 2 группы, сопоставимые по половозрастному признаку и степени тяжести функционального нарушения печени. В основную группу включены пациенты (50 больных), проходившие лечение с 2009 по 2010 гг., которым в состав комплексной терапии была включена предложенная нами фармакологическая коррекция ПД с использованием гептрага 400 мг/сут внутривенно струйно и реамберина 400 мл/сут внутривенно капельно. Лечение начато при выявлении вышеупомянутых симптомов ПД (в среднем на $1,7 \pm 1,3$ сут от момента поступления). Все пациенты информированы о настоящем исследовании и включены в него на добровольной основе. Группу сравнения (42 больных) составили пациенты, находившиеся на лечении с 2006 по 2008 гг. и не получавшие в составе комплексной терапии АС медикаментозную коррекцию функции печени.

Статистическую обработку и корреляционный анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel 2007 и StatSoft Statistica 6.0 for Windows. Рассчитывали средние значения изучаемых показателей (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий показателей между группами оценивали с помощью t -критерия Стьюдента при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Летальность от АС составила 49,8% (умерли 102 больных). ПД осложнила течение АС в 44,9% случаев (92 больных). При оценке состояния больных с позиции системного воспаления и по интегральным шкалам APACHE II и SOFA выявлено, что ПД наиболее часто встречается при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Их состояние оценивается как более тяжелое, чем у пациентов без клиники ПД с ожидаемым прогнозом летальности 41–58 % [3, 4] (табл. 1, 2).

При динамической оценке органной недостаточности по шкале SOFA (рис. 1) выявлен более острый регресс явлений органной дисфункции в группе больных без ПД по сравнению с больными, у которых она развилась. Причем в 1-е сутки послеоперационного периода количество баллов у этих больных было достоверно выше, чем у пациентов без клиники ПД ($10,3 \pm 1,7$ балла против $8,3 \pm 1,9$ балла, $p < 0,05$).

При исследовании маркеров системного воспаления выявлена следующая закономерность: в группе больных с ПД уровни ЛИИ и ПКТ были достоверно выше, чем у пациентов без нее (табл. 3). Достоверное снижение ЛИИ в группе без ПД наблюдалось к $3,9 \pm 0,9$ сут, а у пациентов с ПД – к $5,9 \pm 0,7$ сут ($p < 0,05$). Уровень ПКТ у больных без ПД снижался к $2,7 \pm 0,6$ сут, тогда как при развитии ПД начинал снижаться лишь к $4,9 \pm 0,8$ сут ($p < 0,05$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что развитие ПД сопровождается достоверно высокими значениями маркеров системного воспаления.

При выборе наиболее оптимального маркера ПД мы руководствовались тем, что при АС выражен синдром гиперкатаболизма, потребность и расход в белках значительно возрастают, а их синтез страдает, поэтому уровень общего белка и его фракций нельзя назвать адекватным маркером ПД. У ряда больных АЛТ, АСТ и ЛДГ могут сохраняться выше нормы в течение длительного времени (до 30 сут). Поэтому наиболее оптимальными для диагностики являются уровни общего билирубина, ЩФ и ТГ [8, 16].

Дополнительный ресурс для жизни пациента

Средство дополнительной терапии для быстрой реабилитации в послеабилитационном периоде¹



Гептрап[®] нормализует метаболические процессы в печени и восстанавливает ее детоксикационные функции.

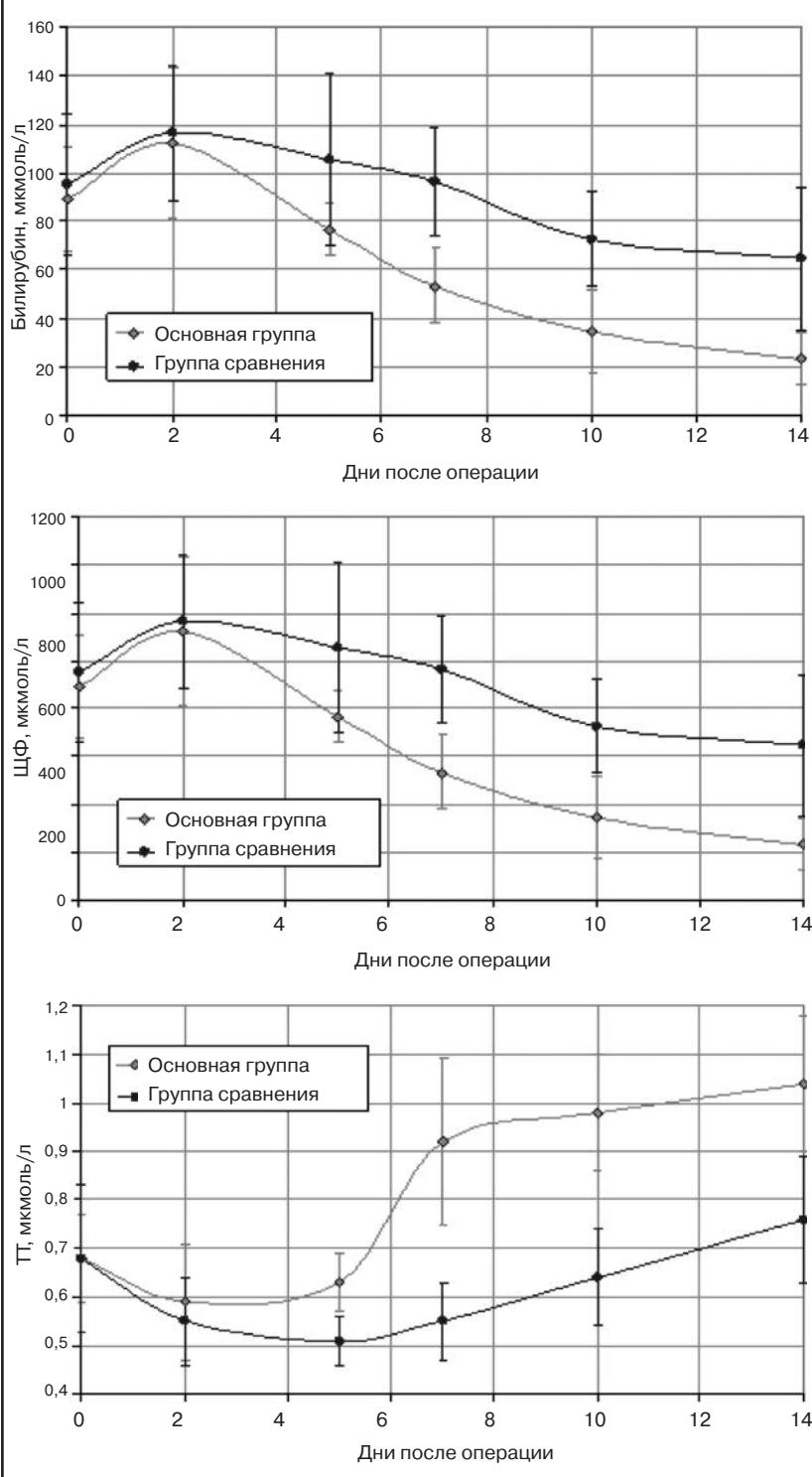
Гепталь (адеметионин)
Ретардированное устоечевование П Н-011969/01, П Н-011968/02. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержат по 400 мг ацетилметионина. Тиофизит для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, фланксы по 400 мг ацетилметионина, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: ГЕПТАЛ отнесен к группе гепатопротекторов, обладает также антипререссивной активностью. Оказывает холеретическое и холиномиметическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифibrозирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводят к частичной регенерации хрящевой ткани, ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Хронический бекаменальный хондрит, хонартит, внутримышечный колгестас, точеческие поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противовульгарные, противовирусные, препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печечной недостаточностью (алкогольный и др.), ДЕПРЕССИЯ (в т. ч. вторичная), астенический синдром (алкогольный и др.), ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность, беременность (I-II триместры), период лактации, возраст до 18 лет, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, внутримышечно (вм) или вм/порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (реагент L-изоин). Для поддержания терапии в течение 800–1800 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая. Применение при беременности в первом триместре опасно. Дополнительные сведения о побочных действиях, фармакокинетике, фармакодинамике, ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Гепталь может вызвать аллергические реакции, взаимодействие с другими лекарственными средствами не наблюдалось, особые указания: Чинчилья тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется применять перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гипертензии неизвестных причин вводить кровь, Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови, Срок годности: 2 года, Информация о побочных действиях, инструкция по применению, для получения информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство Эбботт, Информация для медицинских работников.

[1] 1. А.А.Еременко, Т.П.Зюляева, М.А.Бабаев, М.В.Павлов, И.Н.Соловьев
ГУ РНЦЦ им. акад. Б.В.Петровского РАМН (г.Москва), Вестник интенсивной терапии, №2, 2009 г.

**Дополнительную информацию
Вы можете получить в ООО «Эбботт Лабораториз»:
141400 Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская,
 владение 39, стр. 5, Химки Бизнес Парк,
тел.: (495) 258-42-70, факс (495) 258-42-71**



Рис. 2. Динамика изменения маркеров ПД в группах сравнения.



Для определения значимости этих показателей проведен корреляционный анализ с оценкой состояния по APACHE II. Выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между концентрацией ТГ ($R^2=0,93$) и прямая – между уровнями ЩФ ($R^2=0,89$), билирубина ($R^2=0,92$) и тяжестью состояния по APACHE II. С увеличением баллов по шкале APACHE II наблюдается снижение ТГ и, наоборот, рост уровней билирубина и ЩФ. Все это позволяет использовать данные маркеры

для раннего выявления нарушений функции печени.

На основании установленных маркеров клиника ПД при поступлении выявлена у 22,8% (n=21) больных. Дебют ПД у 77,2% (n=71) пациентов в нашей клинике приходился в среднем на $2,1 \pm 1,4$ сут. Этот период совпадал с проведением сансирующей операции, когда в кровоток поступает громадное количество токсических веществ. Оперативное вмешательство и генерализация инфекционного процесса

приводят к увеличению нагрузки на печень в плане детоксикации поступающей крови на фоне общего нарушения микроциркуляции.

Общая летальность при развитии ПД составила 65,2% (60 больных). В основной группе, где нами проведена защита печени, летальность составила 52,0% (26 больных), а в группе без коррекции ПД летальность была 81,0% (34 больных). Эффективность проводимой гепатотропной терапии оценивали по динамике выявленных нами маркеров ПД, а также по анализу причин летальных исходов в группах сравнения.

На 2-е сутки (рис. 2) отмечается рост общего билирубина, ЩФ и снижение уровня ТГ в 2 группах, что также можно связать с проведением оперативного вмешательства. Достоверное снижение ($p<0,05$) общего билирубина в основной группе отмечается с 7-х суток ($53,12 \pm 15,6$ мкмоль/л против $96,32 \pm 22,5$ мкмоль/л), ЩФ – с 5-х суток ($725,1 \pm 79,57$ ед/л против $929,2 \pm 98,83$ ед/л), рост ТГ отмечен на 5-е сутки ($0,58 \pm 0,06$ ммоль/л против $0,51 \pm 0,05$ ммоль/л).

Опираясь на динамику биохимических показателей, выявленных и представленных нами как маркеры ПД, можно заключить, что на фоне проводимой гепатотропной терапии регресс ее явлений в основной группе наблюдается в среднем к $6,5 \pm 1,3$ суткам (5–8 сут), тогда как в группе сравнения у выживших пациентов такой тенденции не наблюдается (см. рис. 2).

Дисфункция, перешедшая в недостаточность, в основной группе отмечена у 12 (24,0%) пациентов, в группе сравнения – у 22 (52,4%). Анализируя причины летальных исходов в исследуемых группах (табл. 4), было выявлено, что в основной группе в качестве непосредственной причины смерти печеночная недостаточность зафиксирована в 34,6% случаев (n=9), в группе сравнения – в 58,8% (n=20). Полученный результат позволяет сказать, что летальность по причине печеночной недостаточности в основной группе и группе сравнения значительно различается.

Таким образом, включение в комплексную терапию средств для защиты печени способствует достоверному изменению биохимических показателей, отражающих патологические изменения функции печени в более ранние сроки и позволяет достоверно ($p<0,04$) снизить летальность на 24,2%.

Выводы

- ПД осложняет течение АС в 44,9% случаев. ПД можно считать независимым предиктором неблагоприятного течения АС.

2. Наиболее остро реагируют при развитии ПД общий билирубин, ЩФ и ТГ, что позволяет использовать их для ранней диагностики ПД.
3. Включение в комплексную терапию гептрала и реамберина позволяет снизить летальность по причине печеночной недостаточности у данной категории больных с 58,8 до 34,6%.

Литература

1. Ерюхин И.А., Багненко С.Ф., Григорьев Е.Г. и др. Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы. Инф. в хир. 2007; 5 (1): 6–11.
2. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Ефимова И.С. Перитонит и абдоминальный сепсис. Инф. в хир. 2004; 2 (1): 2–8.
3. Schein M. Surgical management of intra-abdominal infection: is there any evidence? Arch Surg 2002; 387: 1–7.
4. Shapiro NJ, Howell M, Talmor D. Blueprint for a sepsis protocol. Academic Emergency Medicine 2005; 12 (3): 352–9.
5. Власов А.П., Герасименко А.В., Власова В.П. и др. Влияние мембранопротекторов на функциональную активность печени при эндотоксикозе. Анн. хир. гепатол. 2006; 3: 190–2.
6. Vincent J-L, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. Critical Care 2005; 9 (4): 9–12.
7. Плоткин Л.Л., Бородуновский В.Н., Смирнов Д.М. и др. Защита печени у больных разлитым гнойным перитонитом, осложненным сепсисом. Анестезиология и реаниматология. 2008; 4: 39–40.
8. Чернов В.Н. Печеночная недостаточность при распространении перитонита. Анн. хир. гепатол. 2005; 10 (2): 231–3.
9. Hofer S, Brenner T, Bopp C et al. Cell death serum biomarkers are early predictors for survival in severe septic patients with hepatic dysfunction. Crit Care 2009; 13 (4): 173.
10. Багненко С.Ф., Горбачев Н.Б., Амагыров В.П. и др. Фармакологическая коррекция метаболических нарушений у больных с распространенным перитонитом. Скорая медицинская помощь. 2008; 9 (2): 44–8.
11. Derikx JP, Poeze M, Bijnen van AA. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. Shock 2007; 28 (5): 544–8.
12. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. РМЖ, 2010; 18 (13): 800–6.
13. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины, Здоровье Украины. 2009; 6: 7–10.
14. Косинец В.А., Сачек М.Г., Кондратенко Г.Г. Применение препарата реамберин в комплексной терапии распространенного гнойного перитонита. Хирургия. 2010; 1: 59–63.
15. Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., Коломоец А.В. и др. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции и недостаточности: метод, рекомендации. Днепропетровск, 2004; с.36.
16. Плоткин Л.Л. Диагностика печеночной недостаточности у больных с абдоминальным сепсисом. Хирургия. 2007; 12: 30–3.

———— * ———

Опыт применения кларитромицина в практике интенсивной терапии нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких

А.Г.Конашов, А.М.Беспалов, Т.М.Мартынова
МУЗ Городская клиническая больница №8, Челябинск

Резюме. С целью повышения эффективности антибиотикотерапии у больных с вентиляторассоциированной пневмонией (ВАП) возникает необходимость в комбинации этиотропных препаратов с препаратами, которые участвуют в разрушении матрикса биопленки. На фоне этиотропной антибактериальной терапии в комбинации с кларитромицином снижается летальность, происходит более быстрый регресс ВАП, снижение длительности искусственной вентиляции легких, ранний переход пациентов на самостоятельное дыхание, ранний регресс системного воспалительного ответа. Использование кларитромицина в комбинированной антибактериальной терапии способствовало более ранней санации трахеобронхиального дерева с точки зрения микробной колонизации.

Ключевые слова: вентиляторассоциированная пневмония, искусственная вентиляция легких, интенсивная терапия, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, MRSA, госпитальная пневмония, сепсис, кларитромицин, биопленки, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

Experience with clarithromycin used in the practice of intensive care for ventilator-associated pneumonia

A.G.Konashov, A.M.Bespalov, T.M.Martynova
City Clinical Hospital Eight, Chelyabinsk

Summary. To enhance the efficacy of antibiotic therapy in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP), there is a need for a combination of etiotropic agents and drugs involved in biofilm matrix destruction. Etiotropic antibiotic therapy in combination with clarithromycin decreases mortality rates, induces a rapid VAP regression, reduces the duration of mechanical ventilation, and causes patients' early transition to spontaneous breathing and early regression of a systemic inflammatory response. The use of clarithromycin in combined antibiotic therapy has promoted to an earlier sanitation of the tracheobronchial tree in terms of microbial colonization.

Key words: ventilator-associated pneumonia, intensive care, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, MRSA, nosocomial pneumonia, sepsis, clarithromycin, biofilms, antibiotic resistance, antibiotic therapy

Сведения об авторах

Конашов Алексей Геннадьевич – канд. мед. наук, зав. отд-ния реанимации и интенсивной терапии №1 МУЗ ГКБ №8, Челябинск

Беспалов Анатолий Михайлович – врач-реаниматолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии №1 МУЗ ГКБ №8, Челябинск

Мартынова Татьяна Михайловна – клин. фармаколог МУЗ ГКБ №8, Челябинск

Пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), или вентиляторассоциированная пневмония (ВАП), является одной из наиболее часто встречающихся госпитальных патологий отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), развивающихся у больных, которым требуется проведение длительной ИВЛ [1–3].

Проблема ВАП считается одной из приоритетных, так как значительно увеличиваются длительность и стоимость лечения, а смертность от данной патологии в ОРИТ выходит на 1-е место.

Удельный вес ВАП составляет от 16, 8 до 68% в структуре госпитальных пневмоний [1, 4–7]. Каждый день пребывания пациента в ОРИТ на ИВЛ может увеличивать риск

развития ВАП на 1–3%. Общий уровень летальности среди пациентов с ВАП доходит до 70% и может увеличиваться при появлении полирезистентной флоры [8].

На сегодняшний день многие микроорганизмы приобрели устойчивость ко многим антибактериальным препаратам (АБП): *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Среди аналогичных грамположительных бактерий следует выделить стафилококки: метициллинрезистентный, золотистый стафилококк (MRSA) и метициллинрезистентный эпидермальный стафилококк, энтерококк, не только *faecalis*, но и *faecium*.

К сожалению, не решены многие проблемы ВАП-сепсиса именно потому, что у нас до сих пор недоста-

точно знаний в области управления микроорганизмами. Одним из принципиальных моментов эволюции микроорганизмов при развитии ВАП является формирование микробных биопленок. Микроорганизмы, заключенные в биопленку, приобретают иные черты в плане антибиотикорезистентности, новые метаболические свойства, оказывая выраженное патологическое воздействие на пациентов [9], находящихся в критическом состоянии.

Мы располагаем знаниями о бактериях, их свойствах, чувствительности к антибиотикам только на примерах чистых культур микроорганизмов. Как показывает практика, в организме человека бактерии существуют в виде неких сообществ – биопленок, и бороться с ними порой бывает очень трудно.

Известно, что микробные биопленки во много раз снижают эффективность антибиотиков, повышают устойчивость бактерий к ним, по данным литературы, в 100–1000 раз [10].

В конце прошлого–начале нынешнего века стали появляться работы, в которых приводились результаты исследований о возможности некоторых препаратов (например, кларитромицина) вмешиваться в синтез биопленок таких полирезистентных бактерий, как золотистый стафилококк [11], синегнойная палочка [12] и др.

Известно, что кларитромицин, подавляя биосинтез провоспалительных цитокинов в мононуклеарах, обладает и противовоспалительным эффектом.

С целью повышения эффективности антибиотикотерапии у больных ВАП возникает необходимость комбинации этиотропных препаратов с препаратами, которые участвуют в разрушении матрикса биопленки, облегчая другим АБП доступ к полирезистентным бактериям.

Цель исследования

Оценить эффективность кларитромицина в комбинации с другими АБП в практике интенсивной терапии у больных с ВАП.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось у пациентов с клинической картиной ВАП. Больные обследованы после интубации и ИВЛ не менее чем за 48 ч до включения в исследование. Возраст старше 18 лет. Причинами перевода больных на ИВЛ и проведение длительной вентиляции были:

- тяжелая открытая и закрытая черепно-мозговая травма;
- сочетанная травма;
- тяжелый деструктивный панкреатит;
- язвенные болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненные геморрагическим шоком, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром).
- реконструктивные сосудистые операции;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- вторичный гнойный менингит;
- разлитой фибринозно-гнойный перитонит.

В исследование не включены больные с нейтропенией (лейкоциты менее 500 кл/мкл), ВИЧ-инфекцией, принимающие изначально кортикостероидные препараты более 1 мес.

Диагноз ВАП ставили на основании следующих критериев:

- пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала проведения ИВЛ при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации;
- вновь выявленное или персистирующее уплотнение ткани легкого на рентгенограмме;
- выделение гнойного трахеобронхиального секрета (ТБС);
- оценка по клинической шкале инфекции легких (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS) более 6 баллов.

В зависимости от срока возникновения ВАП, проводилась градация на раннюю и позднюю ВАП:

- ранняя ВАП возникает в течение первых 5 дней с момента госпитализации, для нее характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым АБП;
- поздняя ВАП развивается не ранее 5-го дня госпитализации, характеризуется высоким риском наличия полирезистентных бактерий и менее благоприятным прогнозом.

У ряда больных отмечены клинические картины сепсиса, тяжелого сепсиса, осложненного септическим шоком, диагностика которых проводилась по общепринятым критериям [13].

Больные разделены на 2 группы. Исходные клинические данные пациентов с ВАП в 2 группах приведены в табл. 1.

КЛАЦИД®

кларитромицин

За гранью привычных свойств

Клацид разрушает матрикс микробных биопленок и снижает выраженность ССВР.*^{1,2,3}

CCVR.^{*1,2,3}

1. Masato Sano et al. J Infect Chemother (1999) 5:10-5

2. LOUIS W.C., CHOW et al. Clinical and diagnostic laboratory immunology, Nov 2000, p. 925-931

3. Evangelos J. Glamarellis-Bourboulis. Immunomodulatory therapies for sepsis: unexpected effects with macrolides. International Journal of Antimicrobial Agents 32S (2008) S39-S43

Abbott

Таблица 1. Исходные клинические данные больных ВАП в 2 группах

Параметр	1-я группа	2-я группа
Средний возраст, лет	48,6±13,3	50,8±15,9
Шкала APACHE 2, баллы	17,1±4,6	16,2±3,1
Шкала CPIS, баллы	7,2±1,2	7,3±1,5
Число лейкоцитов, кл/мкл	18,4±8,3	17,6±7,4
Количество больных ранней/поздней ВАП	3/18	1/19
Время между госпитализацией в ОРИТ и диагнозом ВАП, дни	8,2±2,5	7,8±1
Сепсис	5	6
Тяжелый сепсис	3	2
Септический шок	4	2
Вид возбудителя <i>Ac. baumani</i>	8	8
<i>Ps. aeruginosae</i>	9	9
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	-
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1

Таблица 2. Клинические исходы в 2 группах по зарегистрированным данным

Исходы	1-я группа	2-я группа
Всего выжили, абс. %	12/57,1	14/70
Разрешение ВАП к 28-му дню, абс. %	8/66,6	11/78,6
Медиана времени до разрешения ВАП, дни	17,3 (от 6 до 29)	12,8 (от 4 до 25)
Количество больных, отключенных от ИВЛ на протяжении 28 дней, абс. %	6/50	9/64,3
Медиана времени отключения от ИВЛ, размах времени, дни	23,4 (от 12 до 35)	18,7 (от 10 до 32)
Общая летальность, абс. %	9/42,9	6/30
Смертность от сепсиса, абс. % общей летальности	6/66,6	3/50
Время до наступления летального исхода (медиана времени), дни	21,3	26,9

Пациенты 1-й группы ($n=21$) в качестве антибактериальной терапии получали (с учетом чувствительности) сочетание следующих АБП: карбапенем и ванкомицина, цефанеразон + сульбактам и ванкомицин или карбапенем и ленезолид.

Пациенты 2-й группы ($n=20$) получали перечисленные АБП и дополнительно кларитромицин.

Разовая доза кларитромицина составила 1 г (2 флакона по 500 мг). Каждый флакон растворяли в 20 мл воды для инъекций, доводили общий объем 5% раствором глюкозы до 250 мл. Препарат вводили с помощью капельницы через центральный венозный катетер в течение 2 ч.

Клинические исходы в 2 группах оценивали по следующим данным:

- Общее число выживших пациентов.
- Разрешение ВАП к 28-му дню.
- Медиана времени до разрешения ВАП.
- Количество больных, отключенных от ИВЛ на протяжении 28 дней.
- Общая летальность.
- Смертность от сепсиса.
- Время до наступления летального исхода.

Во время нахождения больных в ОРИТ проводили количественную оценку культур ТБС с начала исследования, а также на 5, 10, 15, 20, 25-й дни наблюдения. Образцы ТБС забирали с помощью стерильного катетера из интубационной трубы или трахеотомической канюли (на активной аспирации) и в течение 1 ч доставляли в бактериологическую лабораторию.

Разрешение ВАП констатировали при наличии следующих критериев:

- отсутствие гнойной мокроты в ТБС;
- регресс очагово-инфилтративных теней легочной ткани на рентгенограмме.

Всем пациентам на 1, 5, 10, 15, 20, 25-е сутки определили уровень прокальцитонина (ПКТ). Для постановки количественного *in vitro*-теста на ПКТ использовали электрохемилюминесцентный иммуноанализ ЕС-ЛА (ЭХЛА).

Для оценки и определения тяжести легочного повреждения определены пороговые уровни соотношения парциального давления кислорода в артериальной крови и инспираторной фракции кислорода –

респираторного индекса (РИ) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

Результаты исследования

Из всех обследованных больных в 2 группах выжили 26 человек, соответственно, умерли 15 (летальность 36,5%) (табл. 2).

В 1-й группе выжили 12 человек, а разрешение ВАП к 28-у дню констатировано у 8 (66,6%) больных. Медиана времени до разрешения пневмонии составила 17,3 дня (размах от 6 до 29 дней) (см. табл. 2).

Во 2-й группе 14 (70%) выживших пациентов разрешение ВАП констатировано у 11 (78,6%) больных. Согласно табл. 2, медиана времени до разрешения пневмонии в данной группе составила 12,8 дней (размах от 4 до 25 дней).

В рамках данного исследования был проведен анализ продолжительности ИВЛ у выживших пациентов в течение 28 дней (см. табл. 2). У 6 (50%) больных 1-й группы ИВЛ отключена с медианой времени 23,4 дня (размах времени от 12 до 35 дней, более 28 дней).

Во 2-й группе отключены от ИВЛ 19 (64,3%) пациентов, медиана времени составила 18,7 дня (размах времени от 10 до 32 дня, более 28 дней).

За весь период наблюдения в 2 группах умерли 15 пациентов (в 1-й группе – 9, во 2-й – 6), т.е. общая летальность от ВАП в ОРИТ составила 36,6% (см. табл. 2). Из них от сепсиса умерли 9 больных (в 1-й группе – 6, во 2-й – 3) (см. табл. 2). Причинами смерти у других больных были:

- повторение ОНМК;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- желудочно-кишечное кровотечение из острых язв желудочно-кишечного тракта с исходом в ДВС-синдром, синдром полиорганной недостаточности;
- острый инфаркт миокарда.

По результатам бактериологического исследования посевов мокроты в 2 группах на 1-м месте была *Ps. aeruginosae* (табл. 3, 4), на 2-м – *Ac. baumani*, на 3-м – *Kl. pneumonia*, на 4-м – *E. faecium*, на 5-м – *S. aureus* и *S. maltophilia*.

В ходе динамического исследования мокроты выявлено, что у пациентов 2-й группы уже к 15-м суткам значительно снизилось количество положительных посевов мокроты в сравнении с больными 1-й группы (см. табл. 3, 4). Превалирующей флорой оставались *Ps. aeruginosae* и *Ac. baumani*.

С 1-х суток после постановки диагноза ВАП у больных 2 групп были достаточно низкие цифры РИ: в 1-й группе – 203,4±12,5, во 2-й – 201±11,7. В дальнейшем, оценивая респи-

Таблица 3. Бактериологический мониторинг мокроты у больных 1-й группы

Микрофлора	Сутки					
	1-е	5-е	10-е	15-е	20-е	25-е
<i>Ac. baumani</i>	8 (33,3%)	6 (35,2%)	5 (38,5%)	4 (44,4%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)
<i>Ps. aeruginosae</i>	9 (37,5%)	4 (23,5%)	5 (38,5%)	3 (33,3%)	4 (50%)	4 (50%)
<i>Kl. pneumonia</i>	3 (12,5%)	3 (17,6%)	2 (15,4%)	1 (11,1%)	—	—
<i>S. aureus</i>	1 (4,2%)	1 (5,9%)	—	—	—	—
<i>E. faecium</i>	2 (8,3%)	2 (11,8%)	1 (7,7%)	—	—	—
<i>S. maltophilia</i>	1 (4,2%)	1 (5,9%)	—	1 (11,1%)	1 (12,5%)	1 (12,55)

Таблица 4. Бактериологический мониторинг мокроты у больных 2-й группы

Микрофлора	Сутки					
	1-е	5-е	10-е	15-е	20-е	25-е
<i>Ac. baumani</i>	8 (30,8%)	5 (38,4%)	4 (44,4%)	2 (50%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)
<i>Ps. aeruginosae</i>	10 (38,5%)	4 (30,8%)	2 (22,2%)	2 (50%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
<i>Kl. pneumonia</i>	4 (15,4%)	2 (15,4%)	1 (11,1%)	—	—	—
<i>S. aureus</i>	—	—	—	—	—	—
<i>E. faecium</i>	3 (11,5%)	1 (7,8%)	1 (11,1%)	—	—	—
<i>S. maltophilia</i>	1 (3,8%)	1 (7,8%)	1 (11,1%)	—	—	—

раторную функцию легких, можно сказать, что увеличение РИ, а соответственно, и восстановление газообмена произошло у пациентов 2 группы уже на 10–15-е сутки (рис. 1).

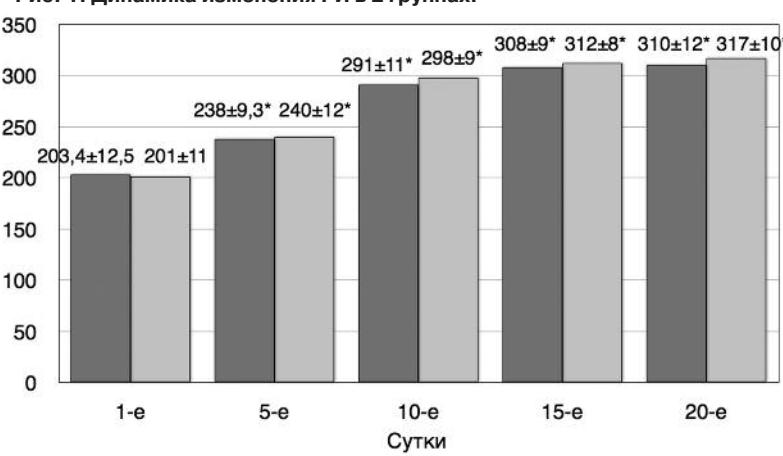
Больные 1 и 2-й групп при выявлении ВАП имели высокие значения уровня ПКТ: в 1-й группе – $16,1 \pm 2,5$ нг/мл, во 2-й – $17,4 \pm 3,1$ нг/мл (рис. 2).

В ходе исследования выявлено, что больные 2-й группы, получавшие в комплексе антибактериальной терапии кларитромицин, имели более раннее (уже к 5-м суткам) снижение уровня ПКТ до субнормальных значений – $2,1 \pm 0,2$ нг/мл (см. рис. 2), а у пациентов из 1-й группы данный показатель нормализовался только к 10–15-м суткам.

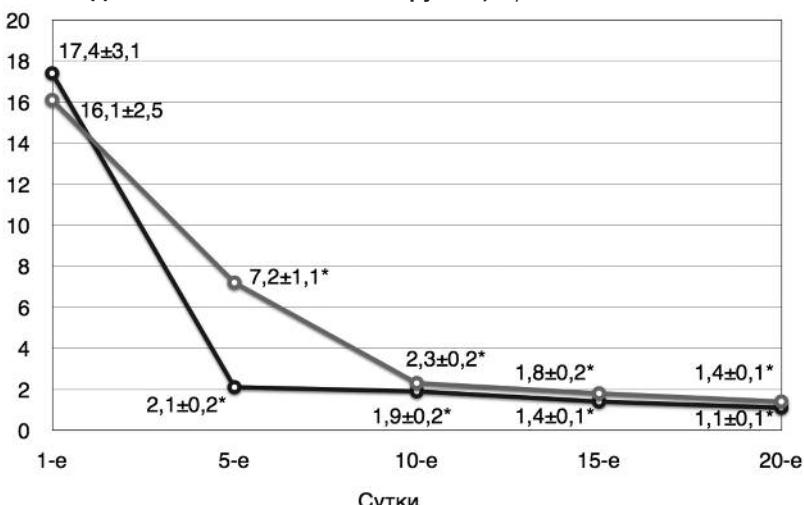
Выводы

В ходе исследования стало известно, что во 2-й группе, где на фоне этиотропной антибактериальной терапии использовалась комбинация с кларитромицином, выжили на 12,9% больных больше и летальность была меньше. Время наступления летального исхода было немного отсрочено, чем в 1-й группе. Аналогично, смертность от ВАП, осложненной септическим шоком, во 2-й группе была на 16,6% меньше, чем в 1-й группе.

Согласно результатам исследования, во 2-й группе отмечены более быстрый регресс ВАП, снижение длительности ИВЛ, ранний переход пациентов на самостоятельное дыхание, соответственно и экстубация происходила значительно быстрее. В группе пациентов, получавших кларитромицин, выявлен более ранний регресс системного воспалительного ответа.

Рис. 1. Динамика изменения РИ в 2 группах.

*Различия достоверны ($p<0,05$) относительно 1-х суток.

Рис. 2. Динамика изменения ПКТ в 2 группах, нг/мл.

*Различия достоверны ($p<0,05$) относительно 1-х суток.

В 2 группах ВАП носила полимикробный характер. Использование кларитромицина в комбинированной антибактериальной терапии способствовало более ранней санации трахеобронхиального дерева с точки зрения микробной колонизации.

Литература

1. Гельфанд БР, Белоцерковский БЗ, Протченко ДН. и др. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. Инфекции и антимикробная терапия. 2003; 5–6: 124–9.
2. Гельфанд БР, Гологонский ВА, Белоцерковский БЗ. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НП ИВЛ), у хирургических больных. М., 2000.
3. Чучалин АГ, Синопальников АИ, Страчунский ЛС. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Пульмонология. 2005; 3: 13–36.
4. Климова ГМ, Клюжев ВМ, Акимкин ВГ, и др. Эпидемиология и профилактика септических инфекционных осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2006; 3 (28): 33–7.
5. Hunter J, Armadurai S, Rothwell M. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK. Eur J Anaesthesiol 2007; 24 (11): 971–7.
6. Rello J, Lorente C, Bodí M et al. Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia? A survey based on the opinions of an international panel of intensivists. Chest 2002; 122 (2): 656–61.
7. Shorr AF, Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: insights from recent clinical trials. Chest 2005; 128 (5 Suppl. 2): 583S–591S.
8. Masterton RG, Galloway A, French G et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2008; 62 (1): 5–34.
9. Белобородова НВ. Клиническое значение микробных биопленок. Российские медицинские вестни. 2010; 4 (15): 1–5.
10. Ryder MA. Catheter-Related Infections: It's All About Biofilm. Top Advanc Pract Nursing J 2005; 5 (3): 8–18.
11. Sano M, Herose T, Nishimura M et al. Inhibitory action of clarithromycin on glycocalyx produced by MRSA. J Infect Chemother 1998; 5: 10–5.
12. Yasuda H, Ajiki Y, Koga T et al. Interaction between biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37 (9): 1749–55.
13. Сенсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. Под. ред. В.С.Савельева, БРГельфанда. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское информационное агентство. 2011; с.22–9.

————— *

Сохранение эндопротеза передней брюшной стенки в условиях анаэробной неклостридиальной инфекции, осложненной тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Клиническое наблюдение

А.О.Жуков, А.Б.Земляной, Б.Ш.Гогия, А.А.Звягин, Л.А.Блатун, М.А.Алиева, В.А.Колтунов
Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт хирургии
им. А.В.Вишневского, Москва

Резюме. Успешное лечение больных с тяжелыми формами некротической инфекции основано на ранней диагностике, активной хирургической тактике, антибактериальной терапии в соответствии со спектром вероятных возбудителей и интенсивной терапии.

В представленном клиническом наблюдении обсуждается опыт сохранения эндопротеза в условиях некротической инфекции передней брюшной стенки. Новые технологии, заложенные в конструкции эндопротезов брюшной стенки, позволяют рассчитывать на возможность их сохранения и последующего успешного функционирования, несмотря на нахождение в условиях тяжелого инфекционного поражения окружающих тканей.

Ключевые слова: тяжелая инфекция мягких тканей, некротическая инфекция, эндопротез.

Preservation the anterior abdominal wall prosthesis in a necrotic infection complicated by severe sepsis and septic shock. Clinical observation

A.O.Zhukov, A.B.Zemlyanoy, B.S.Gogiay, A.A.Zviagin, L.A.Blatun, M.A.Alieva, V.A.Koltunov
The Vishnevsky Institute of Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Summary. Successful treatment of patients with severe necrotizing infections based at early diagnosis and active surgical tactic, antibiotic therapy in accordance with the spectrum of possible pathogens and intensive care.

The experience of salvage of endoprosthesis in case of necrotizing infection of abdominal wall is considered in the present clinical observation.

New technologies incorporated in construction of abdominal wall synthetic composite meshes, can allow to salvage them and ensure their successful function, despite of standing in conditions of severe infection of surrounding tissues.

Key words: skin and soft tissue infections, necrotic infection, endoprosthesis.

Сведения об авторах

Жуков Андрей Олегович – д-р мед. наук, зав. отд. гнойной хирургии ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского.
E-mail: Zhukov_inv@rambler.ru

Земляной Александр Борисович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гнойной хирургии ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского

Гогия Бадри Шотаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. шовных и полимерных материалов ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского

Звягин Альфред Аркадьевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. гнойной хирургии ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского

Блатун Леонид Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. микробиологии ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского

Алиева Мария Анзоровна – аспирант отд. гнойной хирургии ФГУ институт им. Вишневского

Колтунов Василий Александрович – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гнойной хирургии ФГУ институт им. А.В.Вишневского

Современное разделение инфекций кожи и мягких тканей на неосложненные и осложненные основано на характерных особенностях осложненных и в том числе некротических форм: риск быстрого прогрессирования, опасность развития сепсиса, септического шока и полирганной недостаточности, необходимость в хирургическом лечении, интенсивной терапии, высокая летальность (от 6 до 76% в зависимости от площади, глубины распространения, локализации) [1–4]. В качестве возможных возбудите-

лей заметную роль играют как облигатные, так и факультативные анаэробные микроорганизмы [5, 6].

Достаточно сложным представляется выбор тактики лечения больных с послеоперационной осложненной анаэробной парапротезной инфекцией мягких тканей.

Пациентке А. 25 лет. 13.07.09 по месту жительства на сроке 35–36 нед беременности на фоне обострения пиелонефрита произведено кесарево сечение. Послеоперационный период осложнился гнойным эндометритом, перитонитом. 17.07.09 выполнена релапа-

ротомия, экстирпация матки. В связи с развитием некротической флегмоны передней брюшной стенки и сепсиса 19.07.09 произведены релапаротомия, ревизия и дренирование брюшной полости, лампасные разрезы передней брюшной стенки, некрэктомия. 20.07.09 – эвентрация, ушивание кожи передней брюшной стенки. 21.07.09 иссечение некротизированных краев раны, 21.07.09 повторная эвентрация петель тонкой кишки. Рана временно закрыта подшиванием к ее краям полиэтиленовой пленки.

В связи с распространением флегмоны на правое бедро 25.07.09 и 30.07.09 произведены лампасные разрезы. 01.08.09 вновь отмечена энтецтрация с формированием тонкокишечных свищей, открывающихся через обширный дефект передней брюшной стенки после множественных оперативных вмешательств. 07.08.09 произведены тотальный энтеролиз, резекция подвздошной кишки с кишечными свищами, межкишечный анастомоз «конец в конец», дренирование брюшной полости, подшивание к краям раны полипропиленового эндопротеза (рис. 1).

25.08.09 выполнена аутодермопластика раны передней брюшной

стенки свободными перфорированными кожными трансплантатами, наложение вторичных шовов на рану правого бедра. Кожные трансплантаты полностью прижились (рис. 2).

Больная в удовлетворительном состоянии была выписана 18.09.09 по месту жительства с рекомендациями через 6 мес обратиться в стационар для решения вопроса о выполнении реконструктивного вмешательства на передней брюшной стенке. В ближайший период после выписки, несмотря на применение бандажа, в области дефекта брюшной стенки появилось грыжевое выпячивание, которое стало увеличиваться в размерах. Через год госпитализирована в ФБГУ Институт хирургии им. А.Вишневского с диагнозом: гигантская срединная послеоперационная вентральная

грыжа, обширный дефект передней брюшной стенки. 20.10.10 выполнена имплантация 3 экспандеров в боковые (2×400 мл) и правую подвздошную (200 мл) области для последующего дозированного тканевого растяжения, которое осуществлялось в течение 5 нед в условиях стационара (рис. 3).

30.11.10 – грыжесечение и комбинированная пластика передней брюшной стенки. После иссечения старого послеоперационного рубца размер грыжевого выпячивания составил 22×15 см. Произведены разделение внутрибрюшных сращений, интраперитонеальная установка эндопротеза Proceed (Ethicon) 20×25 см и его трансфасциальная фиксация узловыми швами (синтетическая нерассасывающаяся нить). Из-за невозможности ушивания краев грыжевых ворот они подшипты к эндопротезу без натяжения. Оставшийся неукрытым участок 13×3 см закрыт предварительно растянутыми несвободными кожными лоскутами, наложено вакуумное дренирование подлоскутного пространства (рис. 4). В качестве антибиотикопрофилактики использовался цефтриаксон.

На 4-е сутки послеоперационного периода – гипертермия до 38,5°C, гиперемия, отек мягких тканей в проекции послеоперационной раны. При частичном разведении краев раны выделилось 10 мл экссудата-

Рис. 1. Рана передней брюшной стенки 30×30 см, в центральной части (28×24 см) отсутствуют все слои брюшной стенки. Дном раны являются петли тонкой кишки, покрыты грануляциями с налетом фибрина. Над кишечными петлями полипропиленовый эндопротез.



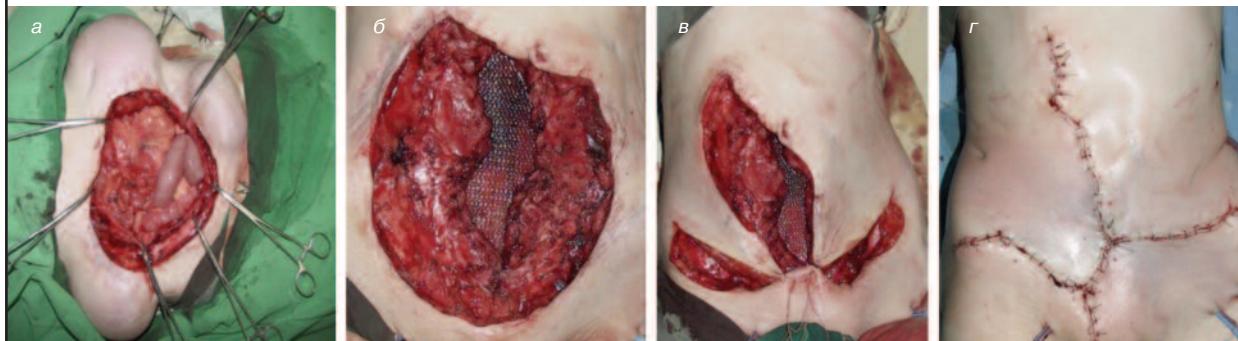
Рис. 2. Приживление расщепленных кожных трансплантатов.



Рис. 3. а, б – грыжевое выпячивание; в – результат дозированного растяжения кожи с помощью экспандеров.



Рис. 4. Этапы оперативного вмешательства: а – рана брюшной стенки после иссечения рубцовых тканей; б – эндопротез установлен интраперитонеально; в – рана частично закрыта предварительно растянутыми кожными лоскутами; г – брюшная стенка после окончательного ушивания ран.



та, при посеве – роста микрофлоры нет. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза (06.12.10) – участки инфильтрации и скопление жидкости в брюшной стенке левой подвздошной области. Увеличение печени. Произведено частичное снятие швов, промывание подлоскутного пространства через дренажи. Несмотря на антибиотикотерапию и местное лечение раны на 8-е сутки после операции отмечено резкое ухудшение общего состояния, прогрессирование воспалительного процесса и площади некротических изменений (рис. 5). Пациентка переведена в отделение гнойной хирургии.

При поступлении – состояние крайне тяжелое. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Температура тела – 37,6°C, частота дыхательных движений – 28 уд/мин, SpO_2 – 86%, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 140 уд/мин. Артериальная гипотензия – 80/40 мм рт. ст. Живот не вздут, равномерно

участвует в акте дыхания при пальпации, мягкий, болезненный в области послеоперационной раны, перитониальных симптомов нет, перистальтика выслушивается. Повязки промокли гнойным отделяемым. По дренажу из подлоскутного пространства за прошедшие сутки выделилось 50 мл мутного серозно-геморрагического экссудата.

Местно (08.12.10): на передней брюшной стенке участки гиперемии сплошных между собой предварительно растянутых кожных лоскутов. В правой подвздошной и лобковой области очаги некроза кожи. Рана 7×4 см, образовавшаяся после частичного снятия швов. При дальнейшем снятии швов выявляются участки некроза подкожной жировой клетчатки, поступление гноя. В зоне прохождения ранее удаленного дренажа левой боковой области – некроз кожи размером 6×5 см с отслойкой эпидермиса и изъязвлением (рис. 6). Диагноз: анаэробная неклостридиальная парапротезная флегмона передней брюшной стен-

ки. Сепсис. Состояние после грыже-сечения и комбинированной пластики по поводуentralной грыжи от 30.11.10.

Начато внутривенное введение тиенами 1 г 3 раза, инфузционная терапия. В экстренном порядке 08.12.10 выполнена хирургическая обработка гнойных очагов брюшной стенки, некрэктомия.

После операции пациентка доставлена в палату интенсивной терапии (артериальное давление – АД – 65/40 мм рт. ст, ЧСС 150 уд/мин, олигурия, SpO_2 58%, на рентгенограмме органов грудной клетки – острое повреждение легких), переведена на искусственную вентиляцию легких, начата инфузия кардиотоников. Через 7 ч интенсивной терапии гемодинамика стабилизировалась, АД – 115/60 мм рт. ст., ЧСС – 100 уд/мин. Через 24 ч больная переведена на вспомогательный режим вентиляции с последующей экстубацией трахеи.

09.12.10 – повторная хирургическая обработка раны передней брюшной стенки (рис. 7). По данным иммунограммы – глубокий дефицит киллерного Т-клеточного потенциала и гуморального иммунного ответа. Начато введение реамберина и габриглобина (человеческий IgG). Продолжена интенсивная терапия, местное лечение ран препаратом стелланин пэг 3%. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 12.12.10: в паренхиме легких, преимущественно в плащевом слое верхних долей множественные участки снижения прозрачности без четких контуров с интерстициальными перифокальными изменениями.

12.12.10 и 14.12.10 во время перевязок проводился лаваж раны физиологическим раствором с помощью ультразвукового аппарата с ирригационной помпой (Sonoka 185 Soring).

С 18.12.10 после появления островков грануляционной ткани в пе-

Рис. 5. а – участки гиперемии, очаги некроза кожных лоскутов; б – воспалительные изменения мягких тканей левой боковой области в зоне проведения дренажа.

Общий анализ крови при поступлении: Нб 52 г/л, лейкоциты 40,4 10⁹/л, юные 1%, палочкоядерные 45%, СОЭ 58 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 44 г/л, К⁺-3,1 мэкв/л, Na⁺-134 мэкв/л. Прокальцитониновый тест 10 нг/мл (N – до 2 нг/мл). При бактериоскопии экссудата обнаружены *Peptostreptococcus spp.*

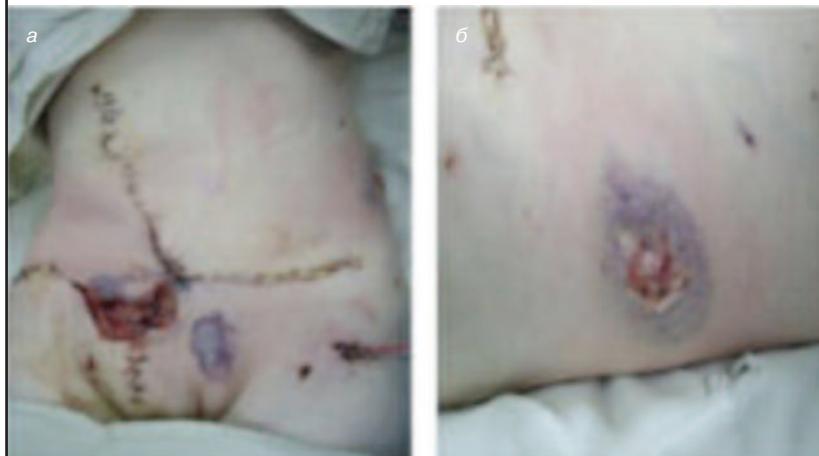


Рис. 6. а – очаги некроза мягких тканей и скопление гноя в ране брюшной стенки; б – краевой некроз в области ран передней брюшной стенки; в – вторичные некрозы кожи после хирургической обработки раны левой боковой области.



Рис. 7. Размеры раны после повторной хирургической обработки составили 32x28 см. В центре предлежит сетчатый эндопротез.

Общий анализ крови 17.12.10: НВ 94 г/л, лейкоциты $21,3 \times 10^9/\text{л}$, юные 0,5%, палочковидные 12%, СОЭ 54 мм/ч. Прокальцитониновый тест 2 нг/л (N – до 2 нг/л). Биопсия раны 17.12.10: *Staphylococcus epidermidis* 10^4 .



Рис. 8. а – раневая поверхность выполняется грануляционной тканью; б – полипропиленовый слой эндопротеза прорастает соединительной тканью; в – наложение провизорных швов, повязка «Урготюль S Ag».



риферических участках раны, местное лечение проводилось с использованием повязок «Урготюль Ag». 20.12.10 нормализовалась температура тела. С 22.12.10 отмечено постепенное закрытие передней поверхности эндопротеза брюшной стенки грануляционной тканью, для предотвращения ретракции оставшихся участков кожных лоскутов наложены провизорные П-образные швы (рис. 8).

в соответствии со спектром вероятных возбудителей и интенсивной терапии в условиях специализированного отделения. Выполнение срочных микробиологических и гистологических исследований в интраоперационном периоде, своевременное проведение динамического ультразвукового исследования и компьютерной томографии позволяют оценить характер и распространенность поражения

мягких тканей, обоснованно определять лечебную тактику.

Рациональное решение проблемы парапротезной инфекции в хирургии – удаление имплантата. Более сложный вопрос – последствия удаления функционирующего эндопротеза и возможность его сохранения.

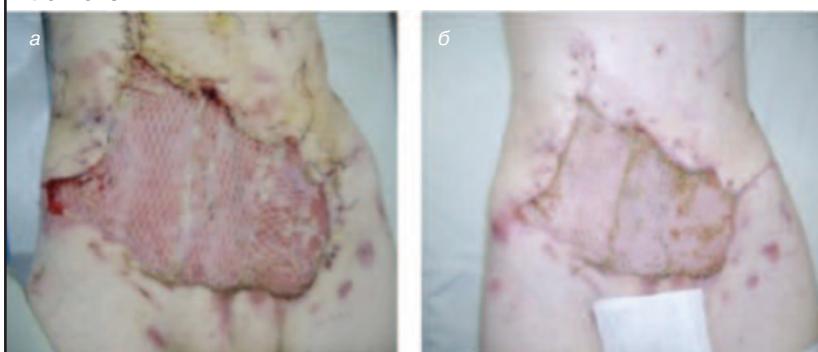
В представленном клиническом наблюдении не отмечено вовлечение в воспалительный процесс участков мягких тканей в зоне периферической фиксации биологически инертного композитного протеза. После разрушения наружной рассасывающейся пленки полидиоксанона произошло прорастание соединительной тканью нерассасывающегося полипропиленового слоя – основного армирующего элемента многослойной неадгезивной хирургической сетки, что обес-

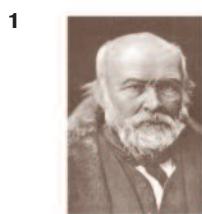
печило ее интеграцию в ткани. Таким образом, даже в условиях осложненной инфекции окружающих мягких тканей новые технологии, заложенные в конструкции современных эндопротезов брюшной стенки, позволяют рассчитывать на возможность их сохранения и последующего успешного функционирования.

Литература

1. Cheung JPY, Fung B. Hong Kong Med J 2009; 15: 44–52.
2. Lau SKP, Woo PCY et al. J Med Microbiol 2004; 53: 1247–53.
3. Naqvi GA, Malik SA, Jan W. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2009; 17: 17–28.
4. Park Y, Choi JY et al. The Korean Journal of Internal Medicine 2009; 24: 13–8.
5. Колесов АЛ, Столбовой АВ, Кочеровец ВИ. Анаэробные инфекции в хирургии. Л: Медицина, 1989.
6. Французов ВН, Калабухов ВВ. Некротические инфекции мягких тканей. Гл. 27 в книге: Клиническая хирургия. Национальное руководство. Под ред. В.С.Савельева, А.И.Кириенко. Т. 1. М., 2008.

Рис. 9. а – пластика раны расщепленными кожными лоскутами и частично местными тканями; б – полное приживление кожных трансплантатов.





Н.И.Пирогов
(1810–1881 гг.)

Хирургия без боли

Б.Р.Гельфанд



Арман Вельпо
A.A.L.M. Velpeau, 1795–1867
хирург, анатом, акушер,
эмбриолог

Нож хирурга и боль неотделимы друг от друга. Безболезненная операция – мечта, которая никогда не сбудется.

3 Методы обезболивания в эпоху Средневековья

В XI–XIII вв. применяли с целью обезболивания сложные средства, включающие опий, белену, цикуту, семена латука, сок смоковницы и некоторые другие компоненты.



Смоковница,
инжир,
фиалковое дерево,
винная ягода



Цикута –
самое ядовитое
растение Средней
полосы России



Белена



Опий
поппи



Было известно, что хирурги входят в операционную комнату с бутылкой виски в каждой руке – в одной для пациента, а в другой – для доктора, чтобы он мог терпеть крики пациентов



Япония

С 1805 г. Сейшу Ханаока проводил энтеральный наркоз туссентаном (смесь корней растений, содержащих алкалоиды)

Создал систему подготовки наркотизаторов



Легче пробыть 6 ч в бою, чем 6 мин на перевязочном пункте.

Герой Отечественной войны 1812 г., князь П.И.Багратион



Человек, который ложится на операционный стол в наших хирургических госпиталях, подвергается большей опасности смерти, чем солдат на поле битвы.

Джемс Симпсон



- 9 Первое успешное применение эфира
«Летеона», Лета – река забвения)
16 октября 1846 г.



Dr. Warren: Gentlemen, this is no humbug. MGH, Boston

- 10

Оливер Холмс (O.W.Holmes, ноябрь 1846 г.)
в письме У.Мортону предложил термины
«анестезия» и «анестетик»

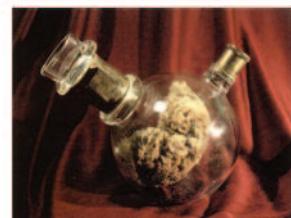
- 11 Уильям Томас Грин Мортон



Мортон – изобретатель и создатель
анестезиирующих ингаляций, кем боль в хирургии
была предупреждена и уничтожена, до которого
хирургия была ужасом, после которого получила
управление над болью.

Надпись на надгробии У.Мортоне (Mount Auburn Cemetery, Boston)

- 12 Уильям Томас Грин Мортон
(William Thomas Green Morton, 1819–1868)



Награжден орденом св. Владимира Российской Империи.
Умер нищим 15 марта 1898 г. на улице Нью-Йорка по пути из
больницы.

- 13 Пионеры анестезии в России



Ф.И.Иноземцев
7.02.1847



Н.И.Пирогов
14.02.1847

- 14

Ф.И.Иноземцев

7 февраля 1847 г. – 2 первые анестезии были
неудачными, больные чувствовали боль.

13 февраля 1847 г. – больной во время операции
под наркозом погиб.

- 15 Ф.И.Иноземцев

Ф.И.Иноземцев остался фанатиком разных предположений,
и этот фанатизм он считал медицинским рационализмом...
Этот фанатический рационализм заставил его быть
периодическим приверженцем различных способов лечения.
Во время холеры нашлись капли, известные под именем
Иноземцевских, которыми он, по его мнению, спасал всех
больных от холеры...

Страны были его рассказы о причиняемых ему каверзах:
оперированные у него умирали от того, что ассистенты нарочно
портили раны и отправляли больных и т.п.

*Н.И.Пирогов.
Вопросы жизни. Дневник старого врача. 1879–1881 гг.
Издание 2008 г. СПб., с. 350.*

- 16

Многие пионеры обезболивания были посредственными.
В результате случайных обстоятельств они приложили руку
к этому открытию.

Но имеются фигуры и более крупного масштаба, которые
участвовали в этом открытии, и среди них наиболее крупным
человеком и исследователем следует считать прежде всего
Н.И.Пирогова.

*В.Робинсон.
Победа над болью. 1946 г.*

17

Н.И.Пирогов

Первая успешная операция под наркозом – 14 февраля 1847 г.: отнятие правой груди при карциноме у 30-летней больной.

18

Николай Иванович Пирогов
(1810–1881 гг.)

Применил эфирный наркоз в Санкт-Петербурге 14 февраля 1847 г. (через 4 мес после У.Мортона).

Экспериментальные работы по ингаляционной, ректальной и внутривенной анестезии с применением эфира («Протоколы физиологических наблюдений над действием паров эфира на животный организм», 1847 г., май).

19

Н.И.Пирогов (1810–1881)



Эфирный пар есть действительно великое средство, которое в известном отношении может дать совершенно новое направление развития всей хирургии (1847 г.).

20

Аппарат для вдыхания эфирных паров, разработанный Ж.-Ф.-В.Шаррьеом (J.-F.-B.Charriere, 1803–1876, Франция)



Недостатки:
«приложение мундштука и закрытие ноздрей для больного беспокоино и требует много рук».

Слишком длинная и узкая эластическая трубка, соединяющая мундштук с резервуаром эфира, что затрудняет дыхание, препятствует действию эфира, затрудняет дозирование его.

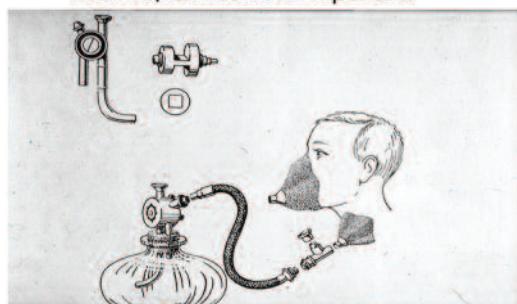
21

Аппарат Н.И.Пирогова для вдыхания эфирных паров



Наблюдения над действием эфирных паров как болеутолятельного средства в хирургических операциях: СПб., 1847.

Аппарат для вдыхания эфирных паров, разработанный Роохом (Россия) по инициативе Н.И.Пирогова



23

Н.И.Пирогов

Н.И.Пирогов – основоположник внутривенного наркоза.

Н.И.Пирогов – основоположник внутритрахеального наркоза.

24

Н.И.Пирогов

Прямокишечный эфирный наркоз является открытием Н.И.Пирогова «Способ Пирогова».

В июне 1847 г. Н.И.Пироговым был применен ректальный наркоз для обезболивания родов.

33

Во время Крымской кампании (1854–1856 гг.) «...ни одна операция под моим руководством не была сделана без хлороформа...».

Н.И.Пирогов

34

Н.И.Пирогов в Крыму



35

Гнойно-септическая хирургия

- Выделил специальные отделения для зараженных «госпитальными миазами».
- Требовал «отделить совершенно весь персонал гангренозного отделения – врачей, сестер, фельдшеров и служителей, дать им особые от других отделений перевязочные средства (корпио, бинты, тряпки) и особые хирургические инструменты...»;
- с 1841 г. широко и систематически применял антисептические вещества для лечения ран: хлорную воду, йодную настойку, раствор азотнокислого серебра, марганцовокислого калия.



Я верю в гигиену. Вот где заключается истинный прогресс нашей науки. Будущее принадлежит медицине предохранительной.

Н.И.Пирогов

36

Классическое описание шока

С оторванной рукой или ногой лежит окоченелый неподвижно, не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия, ничего не требует; тело его холодно, лицо бледно, как у трупа, взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс – нитка, едва заметен под пальцем и с частыми перемежками; на вопросы не отвечает или только про себя чуть слышным шепотом, дыхание еле приметно.

37

Трансфузиология

- Одним из первых участвовал в экспериментальной разработке метода переливания крови с лечебной целью.
- В письме от 1 апреля 1847 г. Медицинскому совету академии об открытом им способе эфирного наркоза при хирургических операциях сообщает и о своем приборе для трансфузии крови.
- Пionер метода прямого (непосредственного) переливания крови от человека к человеку. ...Самая же операция, если только для переливания будет взята дефибринированная... кровь и при вспрыскивании ее не вгонится внезапно воздух в вены – безопасная.



Начала общей военно-полевой хирургии,
1866 г.

38

Н.И.Пирогов – основоположник доказательной медицины

Я положил за правило ничего не скрывать от моих учеников и немедля открывать сделанную ошибку, будет ли она в диагнозе или лечении. С этим направлением я начал врачебное поприще, с ним и закончил.

Н.И.Пирогов

39

Вступая на врачебное поприще, мы легко верим в то, о чем слушали, читали или сами видели.

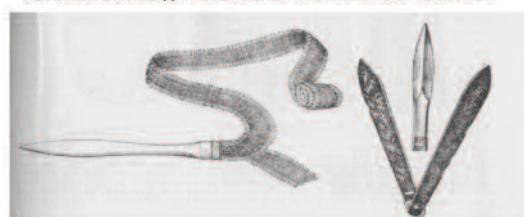
На середине поприща... мы начинаем верить только тому, что сами видели или испытали.

Под конец сомнения распространяются на то, в чем прежде были убеждены собственным опытом...

Н.И.Пирогов, 1853 г.

40

Заволока –
продергивание в лечебных целях под кожу
с предварительным ее разрезом или проколом шелковой ленты или
конского волоса для вызывания нагноения и оттока гноя.



Н.И.Пирогов первым опроверг мнение об эффективности этой распространенной методики в лечении гнойно-воспалительных процессов

41

Н.И.Пирогов – «это человек, стяжавший европейскую славу, глубоко ученый врач; полагаю, он даст Вам ценный совет».
А.И.Герцен, 1841 г.

Успешное лечение:
О. фон Бисмарка
В.В.Стасова
Д.Гарибальди

42

Н.И.Пирогов и Д.Гарибальди, 1862 г.



43

П.И.Чайковский у Н.И.Пирогова

Худ. О.Сидоров



44

Демидовская премия

Павел Демидов
(1798–1841 г.)

1831–1865 гг.

275 лауреатов:
55 полных премий (5 тыс. руб.)
220 половинных (2,5 тыс. руб.)

1993 г. –
настоящее время
59 лауреатов



45

Н.И.Пирогов
Демидовские премии

Премия 1841 г. (½) – за труд «Хирургическая анатомия артериальных стволов и фиброзных фасций» (½ – А.М.Филомафитскому за труд «Физиология»)
Премия 1844 г. – за труд «Полный курс прикладной анатомии человеческого тела».
Премия 1851 г. – за труд «Патологическая анатомия азиатской холеры».
Премия 1860 г. – за труд «Топографическая анатомия распилов, произведенных на замороженных трупах».

46

Н.И.Пирогов

Тайный советник (1858 г.)

Награжден орденами:
Св. Владимира II и III ст.
Св. Анны I, II и III ст.
Св. Станислава I и II ст.
Белого Орла

47

Н.И.Пирогов
География врачебной деятельности

Дерпт
Берлин
Париж
С.-Петербург
Москва
Севастополь
Киев
Одесса
Вишня

48

Н.И.Пирогов
Вишня – 16 десятин земли

«...самые счастливые результаты я получил из практики в моей деревне».
За 1,5 года – 200 серьезных операций с одним помощником Уриэлем Окопником (ампутации, резекции суставов, ликтотомии), но ни одного случая рожи или гнойного заражения.

49

**Н.И.Пирогов
Вишня**

Три поездки из Вишни за границу дали миру уникальную военно-медицинскую трилогию.

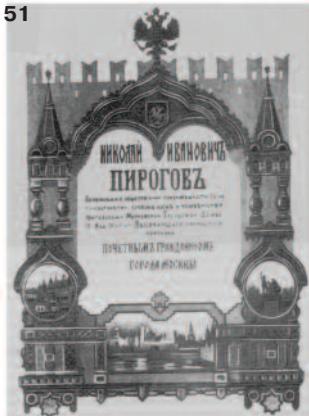
Гейдельберг – «Начала общей военно-полевой хирургии».

Франко-Прусская война – «Отчет о посещении военно-санитарных учреждений в Германии, Лотарингии и Эльзасе в 1870 г. (70 лазаретов во Франции и Германии за 5 нед – Страсбург, Нанси, Мангейм, Гейдельберг, Штутгарт, Лейпциг)».

50 Приезд Н.В.Склифосовского в усадьбу Вишня
(для приглашения Н.И.Пирогова на чествование в Москву)



51



Первым
из врачей удостоин
звания Почетного
гражданина
Г. Москвы
1881 г.

52

Уважаемому учителю Николаю Пирогову

Правдивость и ясность мыслей и чувств как в словах, так и в делах являются ступеньками лестницы, которая приближает человека к богам.

К Вам, который должен следовать по этому не всегда безопасному пути как надежный вождь, всегда мое самое ревностное стремление.

Ваш искренний почитатель и друг Теодор Бильрот
14 июня 1881 г.

53



54

Николай Пирогов – величайший российский хирург. Он сделал правду достоянием хирургии и потому служил для меня выдающимся образцом.

Т.Бильрот, 1881 г.

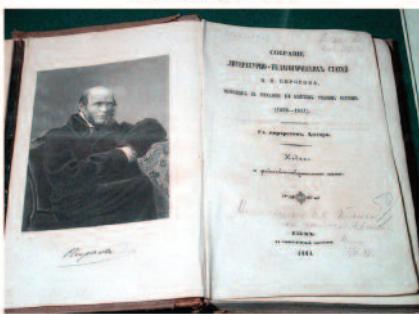
55

Духовное наследие Н.И.Пирогова



56

**Собрание литературно-педагогических статей
М.И.Пирогова**



57

Духовное наследие Н.И.Пирогова

Вопросы философии, теологии, психологии, этики и морали.
 «Вопросы жизни. Дневник старого врача» – 10 изданий на русском языке (в том числе 2008, 2009, 2010 гг.); на английском (1992 г.), на немецком (2010 г.)

58

Н.И.Пирогов благодаря моци своего гения прокладывает новые пути и становится научным вождем и учителем не только для России, но и для Западной Европы.

Проф. В.И.Разумовский, XI съезд русских врачей в память Н.И.Пирогова, СПб. апрель 1910 г.

59

Вклад Н.И.Пирогова в становление и развитие анестезиологии и реаниматологии

Теория и практика ингаляционной, внутрисосудистой и внутрикишечной анестезии.
 Фармакокинетика эфира.
 Обоснование принципов, стратегии и тактики военно-полевой медицины (т.е. медицины катастроф).
 Лечение критических состояний, в том числе связанных с инфекционными заболеваниями (холера).
 Учение о шоке.
 Учение о сепсисе (первое описание клиники септического шока, 1837 г.).
 Обоснование идеологии и методологии доказательной медицины.

60

С именем Н.И.Пирогова связан целый период врачебноведения.

Начала, внесенные в науку Пироговым, останутся вечным вкладом и не могут быть стерты со скрижалей ее, пока будет существовать европейская наука, пока не замрет... последний звук богатой русской речи...

*Н.В.Склифосовский, 1887 г.
Речь на открытии памятника Н.И.Пирогову*

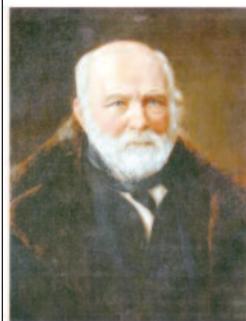
61

Н.И.Пирогов

Имя Н.И.Пирогова стоит в ряду корифеев отечественной медицины и занимает такое же место в хирургии, как имена Д.И.Менделеева – в химии, А.С.Попова – в физике, И.И.Мечникова – в биологии, И.М.Сеченова, И.П.Павлова – в физиологии

B.C. Савельев, 1981 г.

62



Когда-нибудь, когда никаких эпидемий вообще не будет, исчезнут и травматические: это будет время, «когда народы, распро позабыв, в великую семью соединятся». И я не был бы врачом, если бы в это не верил.

Н.И.Пирогов, 1856 г.

Иммуноглобулины в лечении сепсиса. Раннее назначение IgM-обогащенного иммуноглобулина уменьшает риск летального исхода при тяжелом сепсисе и септическом шоке

News in the treatment of sepsis and septic shock. The early use of IgM-enriched immunoglobulin reduces the risk of death in sepsis and septic shock

22–25 марта 2011 г. в Брюсселе состоялся 31-й Международный симпозиум по интенсивной терапии и медицине экстренных состояний (ISICEM), в рамках которого прошел симпозиум, посвященный актуальным вопросам терапии тяжелых госпитальных инфекций, сепсиса и септического шока.

Ведущие европейские эксперты обсуждали роль антител класса IgM в иммунопатофизиологии сепсиса и терапевтическую значимость

IgM-обогащенного иммуноглобулина Пентаглобина. Особое внимание было уделено обсуждению оптимальных сроков введения Пентаглобина септическим больным.

В своем докладе профессор Джордж Берло (отделение анестезиологии и интенсивной терапии, университет г. Триеста, Италия) представил первые результаты ретроспективного анализа лечения пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Авторы показали,

что задержка введения Пентаглобина на каждые 24 ч линейно увеличивает летальность на 2,5%. На основании полученных результатов профессор Берло рекомендовал как можно более раннее назначение Пентаглобина [1, 2].

Профессор Джордж Балтопулос (госпиталь Agioi Anargyroi в Кифисии, Греция) отметил, что при сепсисе дисбаланс высвобождения про- и противовоспалительных цитокинов и процессы иммунной

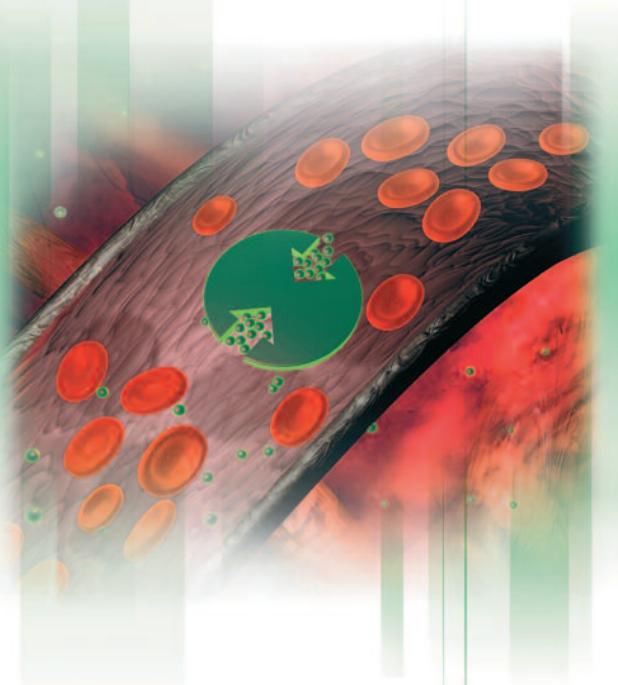
ПРЕПАРАТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмбХ», Германия



From Nature for Life

Немецкое качество - залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности



ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM. Эффективная терапия тяжелых бактериальных инфекций. Достоверное снижение летальности при сепсисе и септическом шоке.

ИНТРАТЕКТ

Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения. Изготовлен с использованием инновационной технологии очистки методом катионаобменной хроматографии. Хранится при комнатной температуре.

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения. Проверенная временем отличная переносимость.

НЕОЦИТОТЕКТ / ЦИТОТЕКТ

Иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения. Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных, новорожденных и детей раннего возраста.

НЕОГЕПАТЕКТ

Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения. Стратегия немедленной защиты от гепатита В.

АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА БИОТЕСТ

Натуральный коллоид с содержанием альбумина не менее 96%, с уникальными свойствами восстановления ОЦК. Не содержит консервантов и балластных веществ.

дисфункции носят времязависимый характер, и именно поэтому очень важным является раннее начало лечения. Были представлены новые данные контролируемого исследования, включавшего 104 пациентов с тяжелым сепсисом. Из них 52 пациента через 48 ч после начала стандартной терапии дополнительно получали Пентаглобин[®], терапию Пентаглобином продолжали в течение 72 ч. Оценка течения заболевания проводилась непрерывно с начала лечения и до 28-го дня. Полученные данные подтвердили результаты предыдущих исследований: назначение IgM-обогащенного иммуноглобулина способствовало достоверному снижению летальности (летальность в группе Пентаглобина составила 28,8%, а в контрольной группе – 50%). Было также установлено, что выраженность органных дисфункций по шкале SOFA у больных в группе Пентаглобина была также достоверно ниже.

Доктор Аксель Нирхаус (клиника интенсивной медицины в университете клинической больнице Гамбург-Эппендорф, Германия) остановился на результатах метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, который показал, что терапия сепсиса Пентаглобином приводит к снижению летальности по сравнению с контрольной группой у взрослых пациентов на 34%, а у новорожденных на 50% [3]. Все клинические исследования были разделены на две группы: в одной пациенты получали IgM-обогащенный иммуногло-

булин, а другой лечение проводили стандартными иммуноглобулинами, причем анализ результатов провели в каждой группе по отдельности. Сравнение результатов лечения в этих группах показало значительно более высокую эффективность IgM-обогащенного иммуноглобулина. Доктор Нирхаус также отметил, что лечение необходимо начинать как можно раньше.

Профессор доктор Карл Вердан (Университет Мартина Лютера, Германия) в своем выступлении подчеркнул, что многие пациенты с сепсисом имеют низкий уровень антител класса IgG и IgM, что может быть восполнено соответствующей заместительной терапией.

Основанные на результатах клинических исследований, рекомендации Немецкого септического общества 2010 г. четко разграничают целесообразность применения IgM-обогащенного иммуноглобулина и препаратов стандартных иммуноглобулинов, которые содержат только антитела класса IgG [4]. Рекомендации по применению Пентаглобина в лечении взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком были отнесены к уровню достоверности С. В то же время использование стандартных иммуноглобулинов не было рекомендовано. Причиной качественных различий иммуноглобулинов является высокое содержание в Пентаглобине антител класса IgM (12%), которые благодаря своим специфическим свойствам повышают клиническую эффективность препарата. Антибактериаль-

ная и антитоксическая характеристики Пентаглобина связаны главным образом с антителами класса IgM. IgM является наиболее эффективным антибактериальным антителом, благодаря характерной пентамерной структуре и высокой способности связывания с бактериальными антигенами. Антибактериальный эффект IgM основан на быстрой нейтрализации эндо- и экзотоксинов, усиленной опсонизации, высокой фагоцитарной активности и более эффективном лизисе бактерий благодаря активации специфического комплемента. Кроме того, IgM ингибитирует высвобождение циркулирующих медиаторов воспаления.

В заключение было отмечено, что благодаря многофакторному механизму действия раннее назначение IgM-обогащенного иммуноглобулина Пентаглобина в сочетании с адекватной антибиотикотерапией значительно повышает выживаемость пациентов, страдающих тяжелыми госпитальными инфекциями, сепсисом и септическим шоком.

Литература

- Berlot G et al. Use of IgM and IgA-enriched immunoglobulins in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Clin Exp Min Anest* 2004; 70: 739–45.
- Berlot G et al. The timing of administration of IgM-enriched immunoglobulins influences the outcome of critically ill septic patients. Poster presented at the 3rd AMTI Congress. Milan, 2011.
- Kreymann KG et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35 (12): 2677–85.
- Intensivmed* 2010; 47: 185–207. DOI 10.1007/s00390-010-0169-2.

————— *

