

Том 5, 2007 г., №3

инфекции в хирургии



РАСХИ

www.sia-r.ru

Издательство «Медиа Медика»



«Consilium Medicum»

- для практикующих врачей
- 12 номеров в год
- каждый номер посвящен различным разделам медицины
- тираж 55 000 экз.



«Гинекология»

- для акушеров-гинекологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор В.М.Тригилеская
- тираж 15 000 экз.



«Современная Онкология»

- для онкологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.В.Поддубная
- тираж 5 000 экз.



«Справочник Поликлинического Врача»

- для врачей поликлиник
- 15 номеров в год
- тираж 45 000 экз.



«Болезни сердца и сосудов»

- для кардиологов, терапевтов, неврологов, пульмонологов и ангиокардиологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Психиатрия и Психофармакотерапия»

- для психиатров и психиатриков
- 6 номеров в год
- гл. редактор И.В.Морозов
- тираж 35 000 экз.



«Обзор психиатрии и мед. психологии им. Бехтерева»

- для психиатров и неврологов
- 4 номера в год
- самый старый журнал по психиатрии (с 1896 г.)
- тираж 10 000 экз.



«Психические расстройства в общей медицине»

- для психиатров и терапевтов
- 4 номера в год
- гл. редактор проф. А.Б.Смусевич
- тираж 10 000 экз.



«Инфекции и антимикробная терапия»

- для клинических фармакологов, стационаров, специалистов по антимикробной химиотерапии
- 4 номера в год
- гл. редактор С.В.Яковлев
- тираж 15 000 экз.



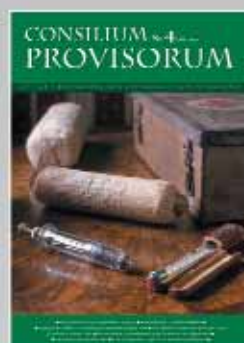
«Инфекции в хирургии»

- для реаниматологов и хирургов
- 4 номера в год
- гл. редакторы: И.А.Ермокин, Б.П.Тельфанд
- тираж 20 000 экз.



«Кардиологический вестник»

- для кардиологов
- 2 номера в год
- гл. редактор Е.И.Назов
- тираж 3 000 экз.



«Consilium Provisorum»

- для провизоров, ассистентов по аптекам России
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)

- для провизоров и фармацевтов
- 12 номеров в год
- тираж 50 000 экз.



«Массаж. Эстетика тела»

- для профессиональных массажистов
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



Стоматологическая газета (лицензионный проект)

- для стоматологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор З.А.Базикян
- тираж 15 000 экз.



«Системные гипертензии»

- для кардиологов
- 2 номера в год
- гл. редактор И.Е.Назова
- тираж 20 000 экз.



Хирургия – 2 номера



Педиатрия – 2 номера



Болезни органов дыхания – 2 номера



Гастроэнтерология – 2 номера

Приложения к журналу «Consilium Medicum». Ежегодно выходят приложения по следующим темам:

Хирургия – 2 номера

Педиатрия – 2 номера

Болезни органов дыхания – 2 номера

Гастроэнтерология – 2 номера

Тираж приложений – 20 000 экз, аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)

Инфекции в хирургии
Том 5, № 3, 2007

Главные редакторы:

И.А. Ерюхин
Б.Р. Гельфанд

**Заместители главных
редакторов:**

Н.А. Ефименко
А.М. Светухин
С.А. Шляпников

Редакционная коллегия:

С.Ф. Багненко
А.В. Бутров
Л.И. Винницкий
С.Ю. Голубев
(ответственный секретарь)
Е.Г. Григорьев
Е.К. Гуманенко
Е.А. Евдокимов
А.А. Еременко
И.И. Затевахин
Р.С. Козлов
А.Л. Левит
О.Д. Мишнев
В.А. Руднов
А.И. Салтанов
С.В. Сидоренко
Д.Н. Проценко
(ответственный секретарь)
Л.Е. Цыпин
А.П. Чадаев
А.Е. Шестопалов
Я.Н. Шойхет
А.М. Шулушко
С.В. Яковлев
М.Б. Ярустовский

Редакционный совет:

Ю.А. Амирасланов (Москва)
В.Г. Абашин (Санкт-Петербург)
А.Г. Бебуришвили (Волгоград)
Н.В. Белобородова (Москва)
В.Б. Белобородов (Москва)
В.М. Волжанин (Санкт-Петербург)
А.А. Звягин (Москва)
А.Б. Земляной (Москва)
Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)
Н.Н. Климко (Санкт-Петербург)
О.Б. Лоран (Москва)
Ю.С. Полушин (Санкт-Петербург)
С.В. Свиридов (Москва)
А.И. Ярошецкий (Москва)

Издательский холдинг «Медиа Медика»

Почтовый адрес:
Москва, 127055, а/я 37
Адрес редакции: 125047, Москва,
ул. 1-я Брестская, д.15
телефон: +7 495 234 3784
факс: +7 499 978 9180
E-mail: media@con-med.ru

Зарегистрирован в Государственном Комитете Российской
Федерации по печати. Рег. номер: ПИ 7713526
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журналах или на сайте издательства,
допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. ©2007 «Медиа Медика»

СИМПОЗИУМЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СЕМИНАРЫ	4
3-й Хирургический конгресс «Научные исследования в реализации программы “Здоровье населения России”»	
ОТ РЕДАКЦИИ	5
Леонид Ильич Винницкий. К 70-летию со дня рождения	
ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ	
Релапаротомия в хирургии распространенного перитонита <i>В.С.Савельев, М.И.Филимонов, П.В.Подачин, В.А.Ступин</i>	6
Клиническая значимость стрессорной гипергликемии при сепсисе и возможные пути коррекции <i>В.А.Руднов</i>	13
Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние проблемы в 2007 г. <i>Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко, С.В.Чубченко, О.В.Игнатенко, А.И.Ярошецкий</i>	20
ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ	
Применение биологических покрытий для стимуляции II и III фаз раневого процесса при лечении обширных ран различной этиологии <i>А.А.Новожилов, Б.Б.Родивилов</i>	29
Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы <i>Б.С.Брискин, М.В.Полянский, А.В.Прошин, В.Н.Храмлилин</i>	33
Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций <i>И.С.Крысанов, А.Ю.Куликов</i>	40
Фторхинолоны в лечении инфекций в хирургии и интенсивной терапии: место и эффективность левофлоксацина <i>Б.З.Белоцерковский, Е.Б.Гельфанд, Т.В.Попов, В.И.Карабак, Б.Р.Гельфанд</i>	45
Диагностическая значимость мониторинга внутрибрюшного давления в выборе лечебной тактики у больных перитонитом <i>В.Ф.Зубрицкий, А.Л.Щелоков, А.А.Крюков, М.В.Забелин</i>	52
Послеоперационная аналгезия: эффективность парацетамолсодержащих препаратов <i>П.А.Кириенко, О.А.Мамонтова, М.И.Ширяев, Б.Р.Гельфанд</i>	54
КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ	
Эффективность применения перевязочного материала AQUACEL® Ag в лечении инфицированных ран различной этиологии <i>В.С.Савельев, Б.Р.Гельфанд, В.Ш.Рамишвили, А.В.Дубровский</i>	59
КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА	
Профилактика и лечение инфекционных осложнений при катетеризации магистральных вен <i>А.В.Бабаянц, А.И.Ярошецкий, Е.Б.Гельфанд</i>	60
КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ	
Эффективная терапия менингита, развившегося в раннем послеоперационном периоде (клиническое наблюдение) <i>И.А.Савин, К.А.Попугаев, К.М.Гориков, Ш.У.Кадыров, М.А.Краснов</i>	63
Комплексная интенсивная терапия тяжелого сепсиса у хирургических больных (клинические случаи) <i>Т.В.Попов, А.В.Глушко, О.В.Лукашин, О.А.Мамонтова, Е.Б.Гельфанд</i>	67
ПРЕЗЕНТАЦИЯ	
Ванкомицин: клиническая эффективность в анестезиологии и интенсивной терапии <i>Б.З.Белоцерковский, Т.В.Попов, Д.Н.Проценко, В.Г.Краснов, Б.Р.Гельфанд</i>	71
ИНФОРМАЦИЯ	
Правила для авторов	78

**Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации
Российская академия медицинских наук
ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет»
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
Главное военно-медицинское управление МО Российской Федерации
Всероссийское общество хирургов
Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)
Ассоциация флебологов России (АФР)
Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов
Ассоциация колопроктологов России
Ассоциация эндоскопических хирургов
Федерация анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа**

**3-й Хирургический конгресс
«Научные исследования в реализации программы
“Здоровье населения России”»**

Москва, 21–24 февраля 2008 г.

1. Хирургическая инфекция
2. Хирургическая помощь пострадавшим в военных действиях и техногенных катастрофах
3. Анестезия и интенсивная терапия при гнойных хирургических заболеваниях
4. Минимально-инвазивные технологии в абдоминальной, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии
5. Аллопластика в лечении грыж брюшной стенки: за и против
6. Лечение заболеваний венозной системы: значение компрессии, фармакотерапии и оперативных вмешательств
7. Хирургическое лечение новообразований щитовидной железы
8. Осложнения дивертикулеза толстого кишечника в хирургической практике

Конгресс состоится в НИЦСХ им. А.Н. Бакулева (Москва, Рублевское шоссе, д. 135)

Тезисы должны быть набраны шрифтом Times New Roman размером 12 с междустрочным интервалом 1,0. Объем тезисов не должен превышать одну страницу формата А4 (поля верхнее и нижнее по 2 см, левое 3 см, правое 1 см). В тезисах последовательно размещаются название работы, фамилии и инициалы авторов, город и страна проживания авторов, текст самой работы. Оргкомитет оставляет за собой право изменения тезисов в случае несоответствия их требованиям.

Тезисы принимаются только в электронном варианте в виде вложения к письму, направленному на адрес электронной почты phlebo-union@mtu-net.ru

Последний срок приема работ – 15 декабря 2007 г.

Для получения дополнительной информации можно обращаться к следующим членам Оргкомитета:

Кириенко Александр Иванович, член-корр. РАМН, профессор – тел. +7-495-236-02-49, e-mail: phlebo-union@mtu-net.ru

Золотухин Игорь Анатольевич, доцент – тел. +7-495-237-42-62, e-mail: phlebo-union@bk.ru

Информацию о подготовке конгресса можно также найти в новостях на сайте Ассоциации флебологов России www.phlebo-union.ru

**ЛЕОНИД ИЛЬИЧ ВИННИЦКИЙ****(к 70-летию со дня рождения)**

17 сентября 2007 г. исполнилось 70 лет со дня рождения и 45 лет научно-педагогической и общественной деятельности руководителя лаборатории иммунологии и регуляторных механизмов в хирургии ГУ Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В.Петровского РАМН, заслуженного деятеля науки РФ, акад. РАЕН, акад. Международной академии информатизации, докт. мед. наук, проф. Леонида Ильича Винницкого.

Л.И.Винницкий родился в городе Винница. В 1962 г. окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П.Павлова. После окончания института работал хирургом-анестезиологом в московской городской больнице №56. С 1966 г. работал в 1-м Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова старшим лаборантом Межклинической гормональной лаборатории.

С 1967 г. и по настоящее время работает в ГУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В.Петровского РАМН, пройдя путь от старшего лаборанта до руководителя лаборатории иммунологии и регуляторных механизмов в хирургии.

Во время учебы в институте начал активно заниматься научной работой. В 1962 г. им была опубликована первая научная работа "Прижизненная ангиография коронарных сосудов в эксперименте". В 1970 г. защитил кандидатскую, а в 1982 г. докторскую диссертацию по теме "Коррекция нарушений микроциркуляции и гуморальная система регуляции у хирургических больных".

Напряженная творческая работа в течение 45 лет принесла заслуженный успех и известность. Л.И.Вин-

ницкий – один из авторитетных высококвалифицированных специалистов в хирургии по лабораторной диагностике. Под его руководством лаборатория проводит оценку звеньев гуморальной регуляции у хирургических больных.

В последние годы под руководством проф. Л.И.Винницкого лаборатория проводит диагностику и лечение нарушений вторичной иммунной недостаточности у хирургических больных на разных этапах хирургических реконструктивных операций.

Эта работа позволила резко сократить число гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных.

Осуществляется большая работа по оценке и коррекции иммунных нарушений у больных после трансплантации разных органов, а также оценка иммуносупрессивной терапии.

Коррекция нарушений проводится с использованием современных иммунных препаратов.

В возглавляемой проф. Л.И.Винницким лаборатории ведутся клинические апробационные исследования и внедрение в клинику-лабораторную практику страны новых отечественных иммунологических препаратов.

Под руководством юбиляра подготовлено 4 докторских и 39 кандидатских диссертаций по наиболее актуальным проблемам фундаментальной и клинической хирургии, анестезиологии, иммунологии, лабораторной диагностики. Он является соавтором 7 монографий, имеет 5 патентов.

Л.И.Винницкий входит в состав редакционных коллегий таких журналов, как "Анестезиология и реаниматология" и "Инфекции в хирургии", международного журнала "Biomarkers and Environment". Он избран действительным членом Российской академии естественных наук и Международной академии информатизации, является почетным членом международного общества иммунореабилитации. Неоднократно выступал с докладами на Международных и отечественных конгрессах и симпозиумах.

Л.И.Винницкий имеет ряд правительственных наград, в том числе награжден орденом "За заслуги перед Отечеством" IV степени.

Редколлегия и сотрудники журнала, коллеги юбиляра сердечно поздравляют Леонида Ильича и желают ему здоровья, энергии, больших творческих успехов и счастья.

— * —

Релапаротомия в хирургии распространенного перитонита

В.С.Савельев, М.И.Филимонов, П.В.Подачин, В.А.Ступин

Российский государственный медицинский университет

В последние десятилетия метод релапаротомии достаточно широко используется в хирургической практике. По сводным статистическим данным, частота релапаротомий в конце 70-х годов XX века составила 0,6–3,86%, а в 90-е годы превысила 7%. Объяснение такого роста не в увеличении числа хирургических и тактических ошибок, а в профильном изменении структуры и тяжести хирургических ургентных заболеваний, в первую очередь возрастание значимости распространенного перитонита.

Наряду с возрастанием частоты релапаротомий изменилась структура показаний к релапаротомии "по требованию" и "по программе" в сторону увеличения удельного веса программируемых вмешательств. Показания к повторной лапаротомии по требованию возникают в связи с прогрессированием интраабдоминального воспалительного процесса или его осложнениями. Показания к плановой релапаротомии, т.е. по программе, устанавливают во время первой операции, на основании многофакторной интраоперационной оценки хирургической ситуации.

Релапаротомия по требованию

Неблагоприятное течение перитонита при первой операции не прогнозировалось

Релапаротомию по требованию производят по следующим показаниям:

1. В связи с прогрессированием основного заболевания – не устраненный первичный источник перитонита, появление новых источников, третичный перитонит. В основе прогрессирования патологического процесса может лежать стадия и распространенность перитонита, исключающая возможность однократной хирургической коррекции при первой операции, неадекватный объем первой операции или неэффективность послеопераци-

онной консервативной терапии. Таким образом, необходимость релапаротомии по требованию является следствием возможной ошибки в определении показаний к этапному хирургическому лечению.

2. Осложнения основного заболевания, лечение которых требует повторной операции. Среди осложнений перитонита, которые требуют повторного оперативного вмешательства в различные сроки послеоперационного периода, следует отметить абсцессы брюшной полости и забрюшинного пространства, инфицированные гематомы или флегмоны забрюшинной клетчатки, кровотечения в брюшную полость или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), спаечную кишечную непроходимость.

3. Обострение или возникновение в послеоперационном периоде конкурирующих хирургических заболеваний. Наиболее часто это кровотечения из хронических и острых язв желудка или двенадцатиперстной кишки, перфорация язв и дивертикулов, нарушения мезентериального кровообращения, острый панкреатит и т.д.

4. Осложнения, возникающие вследствие нарушения хирургической техники, – недостаточность швов желудочных и кишечных анастомозов, перфорации полых органов ятрогенного происхождения, инородные тела брюшной полости, кровотечения вследствие недостаточного гемостаза, соскальзывания лигатур или клипп. Косвенно в эту группу осложнений следует отнести перфорации ЖКТ на фоне длительной интубации, особенно при попытках сверхактивной аспирации кишечного содержимого вакуумным отсосом, а также перфорации стресс-язв.

Противопоказания к повторному вмешательству может определить только нарастающая полиорганная недостаточность, рефрактерная к терапевтическому

воздействию. Исключение из этого правила составляют случаи продолжающихся внутрибрюшных или желудочно-кишечных кровотечений, когда экстренное оперативное лечение не имеет альтернативы.

Своевременное установление показаний к релапаротомии по требованию у больных с распространенным перитонитом на фоне интенсивной посиндромной терапии и протезирования функций органов является довольно сложной задачей. Как правило, в такой ситуации диагностика осложнений определяется фактом прогрессирующего или внезапно ухудшения состояния больного или отсутствия тенденции к его улучшению при адекватной интенсивной терапии. Важное значение в клинической диагностике свершившейся абдоминальной катастрофы имеет прогрессирующая системная воспалительная реакция (СВР) и неподдающийся медикаментозной и физиотерапевтической стимуляции парез кишечника.

Естественно, диагностический алгоритм в этой ситуации начинается с исключения тех осложнений, которые имеют абсолютные клинические, лабораторные и инструментальные подтверждения, и параллельного использования всех возможных методов визуализации состояния брюшной полости. Первой в их числе стоит оценка характера отделяемого по дренажу брюшной полости.

Дренирование брюшной полости более века считается аксиомой хирургии перитонита. Этот тезис безоговорочно поддерживается всеми практикующими хирургами и до сегодняшнего дня не имеет альтернативы. Не каждый хирург может назвать случай, когда само по себе дренирование брюшной полости вело к каким-либо серьезным осложнениям, в то время как многим больным дренаж воистину спас жизнь или как минимум позволил избежать длительных диагностических раз-

мышлений в определении лечебной тактики.

В плане определения показаний к релапаротомии эта процедура максимально информативна и в качественном, и в количественном отношении.

Обильное поступление крови по дренажу в любые сроки послеоперационного периода всегда определяет показания к экстренной релапаротомии, невзирая на тяжесть состояния больного.

Поступление по дренажу желчи у больного, перенесшего резекцию желудка или ушивание перфоративной язвы, также свидетельствует о необходимости повторного чревосечения, однако сроки выполнения этой операции могут корректироваться с целью подготовки больного. Аналогичной тактики следует придерживаться в случае поступления из брюшной полости кишечного содержимого. Надежды на то, что свищ сформируется раньше, чем перитонит вызовет полиорганные нарушения, как правило, тщетны. Кроме того, успешное ведение больного с наружным свищом, особенно тонкокишечным, даже в современной хирургии представляет довольно сложную задачу, связанную и с необходимостью локализации процесса, и с защитой тканей передней брюшной стенки, и с компенсацией потерь биологических жидкостей.

Поступление по дренажу брюшной полости желчи у больного, перенесшего билиарную операцию, служит тревожным признаком, однако далеко не всегда ведет к релапаротомии, показания к которой в этой ситуации определяются лишь клиническими признаками распространенного перитонита или формирования абсцесса брюшной полости. В остальных случаях предпочтительнее выжидательная тактика. Необходимость релапаротомии определяется в зависимости от характера повреждения желчных путей, установленного по данным рентгенологических (фистулография), эндоскопических и ультразвуковых методов исследований.

Отсутствие отделяемого по дренажу ни в коем случае не может расцениваться как свидетельство благополучия, так же как и обильное серозное отделяемое в объеме 300–500 мл в сутки еще не является признаком катастрофы.

Роль визуализационных методов диагностики

Дальнейшая диагностическая программа установления показаний к релапаротомии по требованию обязательно включает применение неинвазивных методов – ультразвукового сканирования или компьютерной томографии (КТ) брюшной полости, не усугубляющих тяжесть состояния больного. Признаками, убеждающими в необходимости релапаротомии, являются:

- Наличие свободной или осумкованной жидкости в брюшной полости.
- Состояние кишечника, соответствующее механической кишечной непроходимости.
- Нарушение магистрального кровотока висцеральных органов.
- Признаки гнойно-деструктивного поражения забрюшинной клетчатки или гематом.
- Наличие инородных тел брюшной полости.

Установление одного из этих факторов, а тем более их сочетания, обуславливают значимые показания к релапаротомии даже при отсутствии клинических признаков СБР. Исключение, пожалуй, составляют случаи абсцессов брюшной полости, осумкованных гематом и панкреатогенного перитонита, когда очаг может быть дренирован под контролем визуализационных методов диагностики. К сожалению, следует помнить, что даже такой высокоточный метод, как КТ, не обеспечивает дифференциальной диагностики инфицированных и неинфицированных скоплений жидкости, а в 30–40% случаев при инфицированных неосумкованных очагах возможен ложноотрицательный результат исследования.

Завершают диагностический поиск диагностический лаваж, лапароскопия и видеоревизия органов брюшной полости. По информативности и надежности диагностики послеоперационных внутрибрюшных осложнений видеоревизия сравнима со стандартной релапаротомией при, казалось бы, минимальной травматичности исследования. Кроме того, эндоскопическое вмешательство позволяет успешно ликвидировать такие осложнения, как спасную кишечную непроходимость и кровотечение, осуществить санацию и дренирование брюшной

полости при визуальном контроле. Однако существует другая точка зрения, согласно которой в "послеоперационном животе", характеризующемся нарушением анатомо-топографических взаимоотношений органов и выраженным адгезивным процессом, видеоревизия имеет ограниченные диагностические и лечебные возможности, в сравнении с традиционной хирургической техникой, при равной, а возможно, и большей операционной травме. Поэтому многие хирурги склоняются к мнению, что дилемму о том, выполнять лапароскопию или релапаротомию, следует решать в пользу последней.

Согласно статистическим данным 5–7% повторных чревосечений носит чисто диагностический характер, следует ли признавать это хирургической ошибкой? Насколько диагностическая релапаротомия безвредна? Повторное вмешательство, естественно, усугубляет тяжесть состояния больного. Числовое выражение этого, в сравнении с дооперационными результатами, у больных перитонитом составляет в среднем +3–4 балла по шкале ТФС. В первую очередь ухудшение связано с нарушением параметров гемодинамики и в большинстве случаев корректируется в ближайшем послеоперационном периоде.

Безусловно, диагностическая релапаротомия ухудшает прогноз заживления операционной раны за счет большего риска нагноения и эвентрации, хотя доказательных свидетельств этого практически нет и характер заживления раны в большей мере определяется не фактом повторной операции, а техникой исполнения релапаротомии.

Таким образом, когда исчерпан весь арсенал диагностических средств, исключаящих экстраабдоминальный источник СБР, а убедительных признаков внутрибрюшных осложнений не выявлено, все сомнения должны разрешаться в пользу активных действий, т.е. релапаротомии, и это ни в коем случае не будет тактической ошибкой.

Последние годы в нашей клинике применяется метод, получивший название "мини-релапаротомия". Суть метода заключается в том, что на протяжении 4–5 см средней трети лапаротомной раны снима-

ют швы с кожи и апоневроза, края раны разводят и осуществляют ревизию брюшной полости визуально и при помощи метода "шарящего катетера", тупфера или цифровой ревизии. По результатам ревизии рану либо послойно зашивают, либо (при обнаружении кишечного содержимого, гноя, желчи, фибринозного или геморрагического выпота в значительном объеме) выполняют релапаротомию в полном масштабе.

Интегральные системы оценки тяжести состояния больного – возможность прогноза.

Поскольку становится очевидным, что у больного с перитонитом классических симптомов абдоминальной катастрофы в послеоперационном периоде ожидать не следует, ключ к установлению показаний к релапаротомии лежит в изучении динамики течения послеоперационного перио-

да. Только сопоставление изменений отдельных симптомов и параметров в их динамике может дать возможность прогнозировать дальнейшее течение перитонита, а следовательно, провести повторную операцию до развития основных симптомов катастрофы в брюшной полости. Отсюда вытекает необходимость детальной оценки тяжести состояния больного, которая привела к созданию так называемых балльных систем оценки тяжести состояния или прогнозирующих индексов.

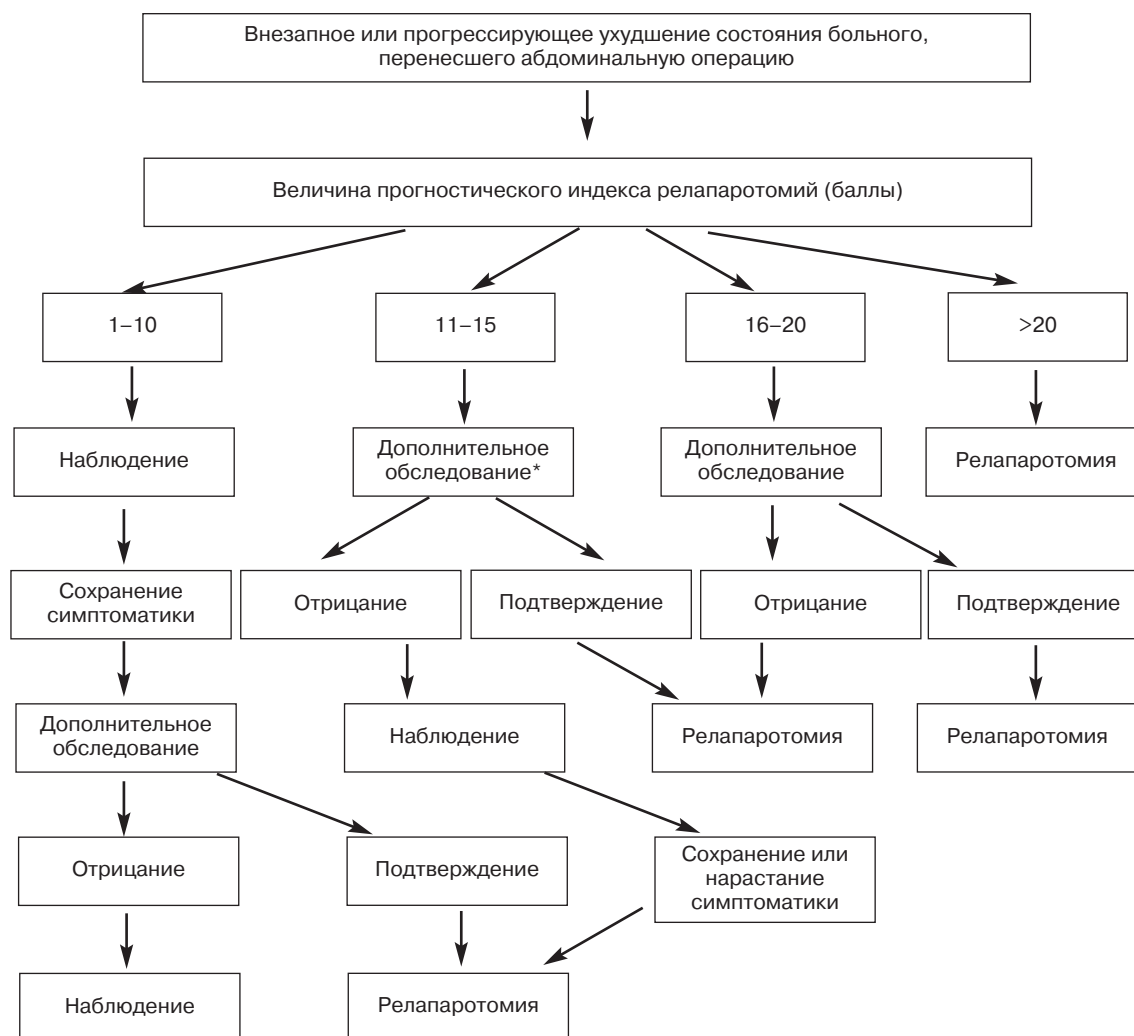
В настоящее время разработано большое количество различных систем оценки тяжести состояния больных перитонитом. В основу любой системы оценки положен комплекс практически значимых признаков, определяющих факторы риска и прогноз течения заболевания. Предполагается, что больные с одинаковым количест-

вом баллов будут иметь равный риск летального исхода. Наиболее часто используемые системы – APACHE II, SOFA, MODS. Любая из них позволяет достоверно прогнозировать исход лечения, а оценка состояния больного по шкале APACHE II или SOFA может служить относительным показанием к проведению этапных вмешательств.

Большой практический интерес представляет прогностический индекс релапаротомий, предложенный группой аргентинских хирургов под руководством д-ра J.Pusaño (табл. 1, 2).

На основании этого индекса авторы предлагают алгоритм определения показаний к релапаротомии после плановых или экстренных вмешательств на органах брюшной полости (J.Pusaño и соавт., 1993). По нашему мнению, этот индекс и алгоритм хирурги-

Алгоритм действий в зависимости от величины прогностического индекса релапаротомий.



*Дополнительное обследование включает все методы лабораторной и инструментальной диагностики.

ческой тактики целесообразно использовать в работе хирургических стационаров (см. рисунок).

Релапаротомия по программе

Неблагоприятное развитие перитонита при однократной хирургической коррекции оценивалось как вероятное.

Основные цели программируемой релапаротомии – абсолютный контроль и своевременная хирургическая коррекция состояния органов брюшной полости.

К недостаткам стандартной хирургической тактики лечения перитонита в режиме по требованию можно отнести следующее:

- опасность неполной элиминации источника перитонита в ходе единственной операции;
- поздняя диагностика развившихся осложнений;
- несвоевременное принятие решения о необходимости повторного вмешательства.

Именно эти предпосылки явились основанием для активной разработки различных технических приемов и внедрению в клиническую практику комбинированных методов хирургического лечения.

В современной абдоминальной хирургии показания к этапному хирургическому лечению перитонита традиционно определяются следующими факторами или их сочетанием:

- Разлитой фибринозно-гнойный или каловый перитонит.
- Анаэробный перитонит.
- Невозможность одномоментной ликвидации источника перитонита.
- Крайняя тяжесть состояния больного, исключающая возможность выполнения операции одномоментно в полном объеме.
- Состояние лапаротомной раны, не позволяющее закрыть дефект передней брюшной стенки.
- Синдром интраабдоминальной гипертензии.

Окончательное решение о выборе режима дальнейшего хирургического лечения всегда принимается интраоперационно, по результатам оценки состояния органов брюшной полости и тяжести состояния больного. В целях совершенствования и формализации показаний к применению этапных хирургических технологий многие клиники пользуются различными системами и алго-

ритмами интегральной оценки характера и объема поражения органов брюшной полости.

Широко применяются в настоящее время Мангеймский перитонеальный индекс (MPI), разработанный Linder и Wacha, перитонеальный индекс Altona (PIA) и его усовершенствованный вариант – PIA II. В их основе лежат прогностически значимые, простые и часто встречающиеся критерии, которые можно оценить до или непосредственно в момент операции. Также были включены некоторые аспекты этиологии и сопутствующие заболевания, учитывался возраст, наличие инфекционно-токсического шока. В шкале PIA II впервые были использованы лабораторные показатели – количество лейкоцитов и клиренс креатинина.

Аналогичные системы, позволяющие оптимизировать выбор лечебной тактики при распространенном перитоните, разработаны В.С.Савельевым, М.И.Филимоновым, П.В.Поддачным (1998 г.).

Основу интегральной оценки степени и характера поражения органов брюшной полости – индекса брюшной полости (ИБП), составили 5 групп факторов (табл. 3).

Особое внимание следует уделить третьей группе факторов, характеризующихся формированием адгезивного процесса в брюшной полости за счет наложений и организации пленок фибрина на петлях тонкой кишки, что, по нашим наблюдениям, является важным механизмом регресса и отграничения явлений перитонита. Микробиологические и гисто-

Таблица 1. Критерии, используемые для расчета прогностического индекса релапаротомий

Критерии	Баллы
Выполнение первой операции по экстренным показаниям	3
Дыхательная недостаточность	2
Почечная недостаточность	2
Парез кишечника (спустя 72 ч после операции)	4
Боль в животе (спустя 48 ч после операции)	5
Инфекционные осложнения в области операции	8
Нарушение сознания	2
Патологические симптомы, возникающие спустя 86 ч после операции	6

Таблица 2. Частота повторных операций в зависимости от величины прогностического индекса релапаротомий

Прогностический индекс релапаротомий, баллы	Частота релапаротомий, %
<10	8,7
11–12	40
13–14	90
>15	100

Таблица 3. Критерии интраоперационной оценки (в баллах) характера поражения органов брюшной полости при перитоните (В.С.Савельев, М.И.Филимонов, П.В.Поддачин, 1998)

Признак	Баллы
Распространенность перитонита	
местный (абсцесс)	1
распространенный	3
Характер экссудата	
серозный	1
гнойный	3
геморрагический	4
каловый	4
Наложения фибрина	
в виде “панциря”	1
в виде рыхлых масс	4
Состояние кишечника	
инфильтрация стенки	3
отсутствие спонтанной и стимулированной перистальтики	3
кишечный свищ или несостоятельность анастомоза	4
Нагноение или некроз операционной раны	3
Эвентрация	3
Неудаленные девитализированные ткани	3
Суммарное количество баллов – ИБП	

морфологические данные брюшины и перитонеального экссудата не включены в эту шкалу ввиду позднего получения результатов ответа.

Значение ИБП более 13 баллов является фактором неблагоприятного прогноза и, соответственно, может служить одним из показаний к этапной релапаротомии в программируемом режиме. Уже во время первой операции, предпринятой по поводу распространенного перитонита, можно предположить, что метод "агрессивного" лечения может быть обречен на неудачу, но не имеет альтернативы при поражении, соответствующем ИБП более 23 баллов. Вместе с тем в динамике комплексного лечения уменьшение ИБП < 10 баллов может служить весомым обоснованием к прекращению режима этапных вмешательств [1].

Широкое применение многоэтапных оперативных вмешательств в последние десятилетия, наряду с наличием очевидных преимуществ (адекватная санация брюшной полости и забрюшинного пространства, своевременная диагностика и коррекция внутрибрюшных осложнений), обнаружило и определенные недостатки – повторная операционная травма, длительность интубации полых органов и катетеризации магистральных сосудов, что сопровождается высоким риском развития назокомиальных осложнений, а также рецидивирующих внутрибрюшных и желудочно-кишечных кровотечений, формирование кишечных свищей, заживление ран вторичным натяжением с формированием в последующем вентральных грыж. Нельзя не учитывать анестезиологический риск повторных вмешательств, длительный постельный режим, серьезные проблемы окончательного закрытия передней брюшной стенки вплоть до применения свободной аутодермопластики и, наконец, значительно более высокую стоимость и трудоемкость лечения (табл. 4).

Релапаротомия – варианты технических решений

Релапаротомия у больного перитонитом, выполняемая в режиме по требованию, обычно крайне сложная операция, что связано с большими отклонениями в положении и топографии оперирован-

ных ранее органов, с наличием межорганных сращений, уменьшением объема свободной брюшной полости, а также с изменениями передней брюшной стенки после лапаротомии. В связи с технической сложностью релапаротомии, а также высокой профессиональной и юридической значимостью этого вида вмешательств ее должен выполнять опытный хирург. При этом участие или присутствие врача, выполнявшего первую операцию, следует считать обязательным и по техническим и по этическим причинам.

За исключением случаев топически диагностированных внутрибрюшных абсцессов или кровотечений после билиарных операций, при релапаротомии практически всегда используют срединный доступ, чаще всего путем разведения краев старой лапаротомной раны и расширением ее вверх или вниз при необходимости.

Желательно удалить все наложенные при первой операции швы брюшной стенки, произвести некрэктомию или полную хирургическую обработку раны при обширном нагноении. Достаточно часто, при выраженном нагноении лапаротомной раны или большом сроке, более 2 нед после первой операции, приходится использовать другой доступ.

Срединная лапаротомия имеет два существенных преимущества: быстроту и техническую простоту выполнения. Однако существуют и отрицательные свойства этого разреза: повышенный риск эвентрации из-за непрочности белой линии, более выраженные нарушения дыхания, косметические неудобства из-за поперечного пересечения лангеровских кожных линий. В силу этого при релапаротомии даже у больных перитонитом, возможно, более рациональны, хотя и более сложны поперечные и полукружные разрезы передней брюшной стенки. При этом варианте доступа нет тракции косых и поперечных мышц живота, а следовательно, нет неконтролируемого диастаза краев раны, что очень важно при ушивании лапаротомии, особенно при завершении этапного хирургического лечения.

Традиционно режимы этапных ревизий и санаций брюшной полости включают следующие мероприятия:

1. Временная или постоянная ликвидация источника перитонита (этапные некрэвэктомии, выполнение отсроченных кишечных соустьев или стом, изоляция или экстериоризация источника перитонита).

Не вызывает сомнения факт, что наложение швов и анастомозов полых органов в условиях некупированного воспаления брюшины сопровождается повышенным риском их несостоятельности. С этой целью применяют варианты отсроченного внутри- или внебрюшинного анастомозирования. При этом на первой операции выполняют обструктивную резекцию с обязательной зондовой декомпрессией проксимального участка кишки, предпочтительнее использовать двухпросветный зонд, обеспечивающий возможность активной аспирации химуса и, следовательно, гарантированной декомпрессии кишечника.

Сроки выполнения реконструктивного этапа устанавливают при последующих ревизиях брюшной полости. Определяющие критерии – регрессия перитонита (снижение ИБП < 10 баллов), восстановление жизнеспособности кишки, а также стабилизация состояния больного (ТФС < 13 баллов, АРАСНЕ II < 16 баллов). После выполнения анастомоза энтеральный зонд проводят в отводящую петлю, зону швов дополнительно укрывают большим салником. Как правило, выполняют двухрядный анастомоз бок в бок или однорядный внутриузловыми швами. Анастомозирование конец в конец в экстренной абдоминальной хирургии следует использовать только в случаях гарантированного кровоснабжения зоны соустья и отсутствия инфильтрации стенки кишки.

При отсутствии сомнений в жизнеспособности кишки, явной регрессии перитонита и отсутствия технических трудностей анастомозирования повторная этапная ревизия нецелесообразна, лапаротомную рану после хирургической обработки ушивают послойно. В случаях перитонита, резистентного к этапному лечению, после выполнения 3–4 санаций (но не более 12 баллов ИБП) или выполнения анастомоза после дополнительной резекции нежизнеспособной кишки, возможна экст-

рариоризация анастомоза с выведением участка анастомозированной кишки через отдельный разрез брюшной стенки в подкожную клетчатку, изолируя эту зону от свободной брюшной полости либо путем перитонезации, либо фиксацией большого сальника по периметру контрапертуры. Кожа над анастомозированным участком кишки ушивается редкими узловыми швами. Рану закрывают повязкой с левомеколем.

При крайней тяжести состояния больного (ТФС > 14 баллов, АРАСНЕ II > 16 баллов) и очевидных технических трудностях устранения источника распространенного перитонита (перфорации или некроза) как крайняя мера возможна изоляция или локализация источника – отграничивающая тампонада и дренирование зоны через отдельную широкую контрапертуру.

2. Санация брюшной полости кристаллоидными растворами в объеме 5–10 л. Применение с этой целью растворов антисептиков не целесообразно, во-первых, из-за нарушения антибактериального действия препаратов в условиях воспаления брюшины и, во-вторых, из-за высокого риска проявления местного и общего токсического эффекта.

При условии стабильной гемодинамики больного санацию, как правило, завершают введением в брюшную полость 200–300 мл 0,5% раствора новокаина для потенцирования обезболивающего и противовоспалительного эффекта. Новокаин вводят с экспозицией 5–10 мин и последующей эвакуацией.

В целях коррекции процесса фибринообразования и локализации гнойно-деструктивного очага на фоне этапного лечения перитонита перед сведением краев лапаротомной раны производят интраабдоминальную аппликацию однократной плазмы в объеме 50–100 мл. Аппликации прекращают при формировании фибринового "панциря", полностью изо-

лирующего висцеральную брюшину.

Значение процесса фибринообразования при перитоните окончательно не установлено, а следовательно, до настоящего времени не определены необходимость и методы их коррекции. Наличие в брюшной полости массивных, прочно фиксированных наложений фибрина, с одной стороны, рассматривается как реальный источник инфекции. Микробиологические исследования доказывают, что фибрин при гнойном перитоните независимо от стадии его формирования всегда содержит микроорганизмы. С другой стороны, наложения фибрина являются естественным механизмом защиты брюшной полости. Они способствуют отграничению инфекционного процесса, а их механическое удаление приводит к значительной травме глубоких структур висцеральной брюшины и создает предпосылки для свищеобразования и делокализации гнойного очага. В эксперименте выявлено, что фибрин и фибриноген не оказывают ни стимулирующего, ни тормозящего влияния на рост патогенных микроорганизмов. Пожалуй, традиционная точка зрения о необходимости тщательной тотальной или почти тотальной ликвидации всех фибринозных формирований в брюшной полости. В наших наблюдениях тактика решения этого вопроса менялась по схеме: – удалять (по возможности ликвидировать все наложения) – не трогать (по возможности оставлять там, где удаление трудно технически или наносит вред процессу локализации перитонита) – способствовать образованию при условии постоянного визуального контроля на фоне этапных ревизий и санаций брюшной полости, разрушать только в целях ревизии, удалять только свободно лежащие нефиксированные фрагменты.

3. Необходимость кишечной декомпрессии и детоксикации как

важнейшего этапа практически любой релапаротомии не вызывает сомнений. Предпочтительным считается вариант использования интестинальных зондов различных конструкций. Применение разгрузочных стом, накладываемых для декомпрессии ЖКТ в условиях распространенного перитонита, подвергается резкой критике и считается нежелательным.

Возможные варианты проведения зонда – назоинтестинальная интубация, трансанальная интубация, интубация кишечника через гастро-, энтеро- или аппендикостому. Естественно, преимущество выбора следует оставлять за неинвазивными методами декомпрессии кишечника.

Как правило, используют стандартные однопросветные зонды, которые проводят в подвздошную кишку или двухпросветный зонд, обеспечивающий активную аспирацию химуса, зонд устанавливают в тощей кишке. Возможно сочетание зондовой декомпрессии и детоксикации с импульсной региональной электростимуляцией моторики кишечника при помощи зонда ЗЭНГ-01. При условии стабильной гемодинамики больного интубации всегда предшествует новокаиновая блокада корня брыжейки тонкой кишки или введение в брюшную полость 200–300 мл 0,5% раствора новокаина. Последняя не вызывает гидравлической деструкции тканей при равной скорости пенетрации препарата в забрюшинную клетчатку, что особенно важно у больных перитонитом.

4. Во всех случаях релапаротомия завершается дренированием брюшной полости однопросветными силиконовыми трубками, устанавливаемыми по стандартной технике. На фоне этапного лечения возможны варианты – дренируют только полость малого таза или латеральные каналы двухпросветными активными дренажами, которые выводят через срединную рану. В условиях перитонита наиболее эффекти-

Таблица 4. Преимущества и недостатки плановых релапаротомий

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> Своевременная диагностика и коррекция осложнений Решение психологических проблем, стоящих перед хирургом Возможность спасения инкурабельных больных Предотвращение синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) 	<ul style="list-style-type: none"> Повторная операционная травма Опасность кровотечения и риск образования свищей Риск раневых осложнений Вентральные грыжи Высокая стоимость лечения

вен U-образный или непрерывный дренаж, который устанавливают во всех отлогах местах брюшной полости и выводят наружу через лапаротомную рану или контрапертуры. Последнее менее предпочтительно из-за ненужной дополнительной травмы и инфицирования брюшной стенки на фоне этапного лечения при условии "открытого живота". Дренажи используют для активной аспирации экссудата или санации брюшной полости в межоперативном периоде. В случаях гнойно-некротического поражения забрюшинного пространства и при распространенном панкреонекрозе высокоэффективно использование дренажей Пенроза, сменяемых при каждой этапной санации.

5. "Открыть все, что можно, прикрыть все, что нужно" – этот лозунг, пожалуй, наиболее полно отражает проблемы и трудности ведения лапаротомной раны при этапном хирургическом лечении заболеваний органов брюшной полости. Это касается и методов временного сведения ее краев, необходимости, объема и сроков ее обработки, а также сроков ликвидации лапаростомы и окончательного закрытия брюшной полости.

Спектр методов, предложенных мировой хирургической практикой для разрешения этих задач, достаточно широк – от полного отрицания необходимости фиксации краев операционной раны в межоперативном периоде до применения сложных специальных устройств, обеспечивающих программируемый доступ в брюшную полость. Наиболее популярными вариантами являются сведение краев раны при помощи вентрофил (B.Braun-Dexon GmbH). Вентрофилы фиксируют к брюшной стенке отдельными узловыми швами через все слои, на расстоянии 4–5 см от края раны. Дозированное сведение краев осуществляется лавсановыми шнурами, проведенными через вентрофилы. Реже применяют застежки типа "молния" и "репейник" (Velcro) с фиксацией их непрерывным лавсановым швом к краям апоневроза, реже – к кожным краям раны. Опыт применения этих и других сближающих устройств в нашей клинике на протяжении последних двадцати

лет вызвал некоторые разочарования, связанные с высокой травматичностью, сложностью и ненадежностью этих методов фиксации. Поэтому в последние годы дозированное сведение краев лапаротомной раны при этапном лечении перитонита, панкреонекроза и острых окклюзий мезентериальных сосудов мы выполняем отдельными узловыми лавсановыми швами или проленом. Швы проводят через все слои передней брюшной стенки на расстоянии 3–5 см от края раны и 7–8 см друг от друга. В целях дозированной декомпрессии брюшной полости швы затягивают без натяжения. При последующих операциях швы следует проводить в новых местах. Несмотря на, казалось бы, большую травматизацию тканей, этот способ практически не вызывает гнойно-некротических поражений брюшной стенки даже на фоне 7–9-этапных вмешательств.

При использовании любых сближающих устройств до этапа затягивания швов полость раны выполняют марлевым тампоном с левомеколем. При необходимости активного дренирования операционной раны или дополнительного дорсовентрального дренирования при проведении перитонеального лаважа, в полости раны по всей ее длине устанавливают однопросветный дренаж. Прилежащие петли кишечника укрывают синтетической полупроницаемой перфорированной пленкой, поверх которой в целях предупреждения механического повреждения кишечника швами передней брюшной стенки укладывают марлевую салфетку, пропитанную левомеколем. При небольшом числе планируемых санаций (не больше 2–3), при условии сохранения большого сальника и при отсутствии выраженного нагноения и некроза операционной раны, от введения в брюшную полость инородных материалов (пленка, тампоны) следует воздерживаться.

Абсолютные показания к открытому ведению брюшной полости (лапаростома в буквальном значении этого термина) устанавливают при признаках анаэробного инфицирования брюшной полости или забрюшинного пространства, а также при невозможности свести края лапаротомии либо в

результате выраженного гнойно-некротического поражения раны или флегмоны передней брюшной стенки либо в результате прогрессирующего СИАГ (внутрипузырное давление выше 30 мм рт.ст.). Для предупреждения эвентрации в этих случаях используют бандаж. Края раны сближают при помощи лейкопластыря, предварительно укрывая петли кишечника синтетической пленкой и выполняя полость раны тампонами с левомеколем.

При завершении режима этапного лечения и заключительной хирургической обработке раны идеальным является послойное восстановление целостности брюшной стенки (чередование 8-образных и узловых швов апоневроза + редкие кожные швы по Донатти). Применение дополнительных швов (узловые или 8-образные швы через все слои брюшной стенки с протекторами из силиконовых трубок или салфеток), с целью уменьшения натяжения и сближения краев раны, вряд ли рационально из-за усугубления ишемии тканей и как следствие последующих некробиотических изменений брюшной стенки.

При значительном дефекте мышечно-апоневротического слоя, формирующегося, как правило, вследствие повторных расширенных некрэктомий, рану закрывают только кожными швами, при необходимости с послабляющими разрезами или аутодермопластикой.

Выбор режима программируемых релапаротомий

Интервал между оперативными вмешательствами после 1-й операции обычно составляет одни сутки, после 2–4 санационных вмешательств интервал целенаправленно удлиняют до 48 ч при возможности перитонеального лаважа в межоперативном периоде (больные с U-образным дренажем и ликвидированным источником перитонита), или при крайней тяжести состояния больного (APACHE II > 16 баллов, ИБП < 12 баллов). Увеличение интервала более 48 ч часто ассоциируется с ухудшением состояния брюшной полости – прогрессия перитонита.

За исключением случаев третичного перитонита или неликвидированного его источника, опти-

мальным следует считать выполнение 3–4-этапных релапаротомий, в последующем риск негативных последствий метода возрастает от вмешательства к вмешательству, а лечебный эффект стабилизируется или регрессирует.

Показанием к завершению активных методов хирургического лечения служит купирование гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости. Это положение базируется на интраоперационной оценке состояния брюшной полости по морфологическим критериям, тяжести состояния больного и результатам интраабдоминальной тонометрии. Основными критериями окончания режима программируемых санаций служат:

- гарантированная ликвидация или локализация источника перитонита;
- отсутствие неудалимых очагов некроза или множественных отграниченных гнойных очагов;
- прозрачный серозный экссудат;
- отграничение петель тонкой кишки от свободной брюшной полости наложениями организующегося фибрина в виде панциря;

- наличие стимулированной или спонтанной перистальтики тонкой кишки;

- отсутствие распространенного гнойно-некротического поражения операционной раны или передней брюшной стенки, исключающее возможность одномоментной хирургической коррекции.

Вместе с тем уровень тяжести состояния больного также определяет сроки ликвидации лапаротомы. Так, при сохраняющейся дыхательной и миокардиальной недостаточности, парезе кишечника, интраабдоминальной гипертензии, превышающей 20 мм рт. ст. после сведения краев раны, целесообразно отложить закрытие брюшной полости до стабилизации состояния больного. Решение о возможности завершения этапных санаций должно базироваться на результатах интегральной оценки тяжести состояния больного, при этом прогноз летального исхода не должен превышать 20%. Таким образом, снижение значения APACHE II < 14 баллов в сочетании с таким же снижением ИБП может служить обоснованным показанием к прекращению режима программируемых релапаротомий.

Хотим особо отметить, что в принятии решения о повторной или повторных операциях в абдоминальной хирургии всегда будет доминировать клиническое мышление, основанное на знаниях, логике и интуиции, т.е. на том, что составляет профессиональное мастерство клинициста, особенно хирурга. Известное правило – «диагноз "острого живота" и показания к операции точны тогда, когда их устанавливает квалифицированный хирург; его не нужно проверять» – остается принципом urgentной абдоминальной хирургии.

Литература

1. Савельев В.С., Филимонов М.И., Поддичин П.В. и др. Выбор лечебной тактики при распространенном перитоните. *Анналы хирургии*. 1998; 6: 32–6.
2. Schein M. Surgical management of intra-abdominal infection: is there any evidence? *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 387: 1–7.
3. Wittmann DH. Staged abdominal repair: development and current practice of an advanced operative technique for diffuse suppurative peritonitis. *Acta Chir Austriaca* 2000; 32: 171–8.
4. Forsythe RM, Deitch EA. Abdominal compartment Syndrome in the ICU patient. В кн. *Sepsis and multiple organ dysfunction*. Ed. By EA. Deitch, J.L. Vincent, W.B. Saunders, London, 2002; p. 469–77.
5. Pusajo JF et al. Postoperative intra-abdominal sepsis requiring reoperation. *Arch Surg* 1993; 128 (2): 218–28.

Клиническая значимость стрессорной гипергликемии при сепсисе и возможные пути коррекции

В.А. Руднов

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Термин "стрессорная гипергликемия" появился в клинической практике с конца XIX века, когда начали регистрировать повышение уровня глюкозы в крови при тяжелых ранениях и инфекциях у лиц, не страдавших прежде сахарным диабетом (СД) [1].

По некоторым оценкам, около половины пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имеют повышенный уровень глюкозы в крови [55].

Установленную взаимосвязь тяжести состояния и повышения содержания глюкозы в крови длительное время рассматривали в качестве адаптивной реакции на повреждение, не требующей неотложной коррекции [1]. В качестве потенциально позитивных эффектов гипергликемии отмечали необходимость повышенного энергетического обеспечения клеток, участвующих в воспалительной реакции, и плазмозакрепительное действие, обусловлен-

ное гиперосмолярностью при наличии гиповолемии [3].

Между тем в последнее время стали накапливаться сведения, обосновывающие необходимость пересмотра устоявшейся позиции [18–22, 31–32].

В этой связи целью настоящей публикации явился анализ современного состояния проблемы, обсуждение целесообразности и путей устранения стрессорной гипергликемии (СГ) у пациентов с тяжелыми инфекциями.

Критерии СГ

Диагностические критерии СГ варьируют в достаточно широких пределах.

По мнению большинства специалистов, под стрессиндуцированной гипергликемией понимают увеличение содержания глюкозы в крови больных или пострадавших (без указаний на наличие СД в анамнезе) более 110–200 мг/дл (6,1–11,0 ммоль/л) [1, 25, 28, 30, 36, и др.].

Механизмы СГ при сепсисе

Углубление наших представлений о сути нарушений метаболизма при критических состояниях дало основание считать гипергликемию одним из проявлений синдрома гиперметаболизма, характерного для критических состояний различной природы, включая и сепсис. Ее развитие связывают с повышением уровня контринсулярных гормонов, активацией липолиза, протеолиза и цикла Кори. Важное значение придается также изменению пострецепторного сигнала в клетках скелетной мускулатуры, в результате чего отмечается ингибция пируватдегидрогеназы – ключевого фермента, являющегося посредником между путем гликолиза Эмдена–Мейергофа и циклом трикарбоновых кислот. Снижение активности пируватдегидрогеназы ведет к неполному окислению глюкозы, накопления пирувата и стимуляции глюконеогенеза [3].

Существенную роль в стабилизации гипергликемии в условиях стрессорного ответа на повреждение играет резистентность к инсулину клеток скелетной мускулатуры, гепатоцитов, жировой

ткани в сочетании с относительной инсулиновой недостаточностью, связанной с ограниченной компенсаторной способностью β -клеток поджелудочной железы [1]. Развитие устойчивости клеток к действию инсулина в свою очередь связано с сопутствующей стрессу "медиаторной бурей" – выбросом в системную циркуляцию контринсулярных гормонов, катехоламинов и провоспалительных цитокинов. Основные механизмы, способствующие формированию СГ, представлены в таблице.

При различных критических состояниях доминируют различные механизмы, реализующие СГ. У септических больных наиболее существенное значение в запуске СГ имеют провоспалительные цитокины, тогда как при механической травме главной причиной является повышение продукции глюкозы в печени, а не повреждение утилизации тканями [2, 3, 5, 7]. При тяжелых ожогах, на начальных этапах, глюкогон – ведущий фактор, способствующий поддержанию гипергликемии. В дальнейшем, несмотря на повышение уровня инсулина в крови, сохраняющаяся длительное время СГ (более 3 нед) в большей степени связана с инсулинорезистентностью [2, 25].

Влияние компонентов интенсивной терапии на стимуляцию и поддержание гипергликемии

Усилению и поддержанию иницированной эндогенными медиаторами гипергликемии может способствовать ряд лекарственных средств, широко используемых в практике интенсивной те-

рапии. В первую очередь это относится к эпинефрину/норэпинефрину и другим симпатомиметикам, обладающим способностью стимуляции α -адренорецепторов, а также к глюкокортикоидам (ГК) и некоторым цитостатикам (циклоsporин, такролимус) [9–11]. Характерно, что совместное введение катехоламинов и ГК в 3 раза чаще сопровождается развитием гипергликемии [7].

Гипергликемия может быть и результатом некорректно проводимого парентерального или энтерального питания. В частности, ее появление зарегистрировано у 50% пациентов, получавших при полном парентеральном питании (ПП) декстрозу, вводимую со скоростью более 4 мг/кг/мин [12].

Адекватность анестезиологической защиты и выбор ее метода также влияют на способность организма к поддержанию нормогликемии после хирургической травмы. Эпидуральная анестезия в большей степени, чем интубационная анестезия, предотвращает риск развития СГ в послеоперационном периоде [13]. Анестезия изофлюраном одновременно повреждает усвоение глюкозы и повышает ее продукцию. В то же время внутривенная анестезия с высокими дозами опиоидов в значительной мере ослабляет гипергликемический ответ на операционную травму [14, 16]. Действие операционного стресса может пролонгироваться в условиях отсутствия адекватной анальгезии и нейровегетативной стабилизации в послеоперационном периоде.

Из экспериментальных исследований известно, что освобождению глюкозы в системную цирку-

Эффекты гормонов, катехоламинов и цитокинов, обуславливающие развитие гипергликемии при критических состояниях

Медиатор	Механизм формирования гипергликемии
Эпинефрин	Изменение пострецепторного сигнала в клетках скелетной мускулатуры Повышение глюконеогенеза Усиление гликогенолиза в печени и мышцах Повышение липолиза и содержания свободных жирных кислот Прямое подавление секреции инсулина
Глюкогон	Повышение глюконеогенеза Усиление гликогенолиза в печени
Глюкокортикоиды	Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах Усиление липолиза
Гормон роста	Стимуляция глюконеогенеза Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах Усиление липолиза
Норэпинефрин	Стимуляция глюконеогенеза Усиление липолиза
Фактор некроза опухоли, ИЛ-1, ИЛ-6	Стимуляция глюконеогенеза Повышение устойчивости к действию инсулина в скелетных мышцах и печени

ляцию способствует интенсивное волевическое возмещение, а выраженность резистентности к инсулину определяется длительностью операции и может сохраняться в течение нескольких недель [3].

Патофизиологические следствия гипергликемии

Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью может оказывать значимое дополнительное повреждающее воздействие, способствуя усугублению органной дисфункции по крайней мере посредством 3 механизмов:

- снижения кислородного транспорта и нарушения водно-электролитного гомеостаза из-за стимуляции диуреза и дополнительных потерь жидкости;
- стимуляции катаболизма структурных белков в силу недостатка поступления глюкозы в клетку;
- гликозилирования белковых молекул и снижения их функциональной активности.

Кроме того, в экспериментальных работах на модели абдоминального сепсиса показано, что гипергликемия снижает активности ферментов дыхательной цепи в митохондриях.

Влияние гипергликемии на риск инфекционных осложнений и течение сепсиса (клинические данные)

Послеоперационные инфекции

Доказательства более высокой частоты инфекционных осложнений в послеоперационном периоде при возникновении СГ установлены относительно недавно [23, 24]. Большую склонность к возникновению инфекционных осложнений связывают с компрометацией механизмов антимикробной защиты в условиях СГ: показано снижение бактерицидной активности крови, подвижности гранулоцитов, нарушение процесса фагоцитоза, активности комплемента и хемотаксиса. Характерно, что выраженность нарушений функциональной активности лейкоцитов напрямую сопряжена со степенью гипергликемии [25, 26]. В плане реализации негативного эффекта СГ большое значение придается гликозилированию белков – иммуноглобулинов, альбумина, тканевых протеинов.

Внебольничная пневмония

В проспективном когортном исследовании в 6 госпиталях Канады изучали влияние гипергликемии на исход у 2471 пациента с внебольничной пневмонией (ВП), поступивших в стационар, но требующих госпитализации в ОРИТ [31]. Согласно плану анализа все больные по уровню глюкозы в крови при поступлении были подразделены на 3 группы: ≤ 11 ммоль/л; > 11 ммоль/л; $\leq 6,1$ ммоль/л.

В итоге при сравнении 2 первых групп зарегистрирована более высокая летальность (13% против 9%; $p=0,03$) у лиц, имевших уровень гликемии выше 11 ммоль/л.

Выше оказалась и частота госпитальных осложнений различного характера (29% против 22%; $p=0,01$). При сопоставлении с пациентами, у которых содержание глюкозы не превышало 6,1 ммоль/л, различие было еще более существенным: риск смерти был выше на 73%, а вероятности осложнений – на 52%. Корректировка групп пациентов по тяжести с помощью расчета Pneumonia Severity Index (PSI) не изменила сделанного заключения. Каждое повышение уровня гликемии на 1 ммоль/л от верхней границы нормы увеличивало риск осложнений на 3%.

Тяжелая ожоговая травма

Персистирующая гипергликемия у детей с тяжелой ожоговой травмой ассоциировала с более высоким риском развития бактериемии ($0,42 \pm 0,04$ против $0,30 \pm 0,03$ – число позитивных культур/катетер-дней; $p=0,05$) и летального исхода (27 и 4%; $p=0,05$) [15].

Эффективность контроля гликемии

Накопление доказательств неблагоприятного влияния СГ на течение различного ряда заболеваний, послеоперационного и посттравматического периода наряду с экспериментальными доказательствами возможности внесения функциональных нарушений отдельных органов и систем послужили основанием для проведения контролируемых клинических исследований. Первое из них, проспективное контролируемое рандомизированное "Leuven study", включало 1548 больных, которым были выполнены карди-

охирургические операции (59% – аортокоронарное шунтирование; 27% – клапанное протезирование; 14% – комбинированное вмешательство) [30].

Сразу при поступлении в ОРИТ пациентов рандомизировали на 2 группы: обычная и интенсивная инсулиноterapia (ИИТ). В группе обычной инсулинотерапии внутривенное введение инсулина начинали при уровне глюкозы выше 215 мг/дл, который держали в "коридоре" 180–200 мг/дл (10,0–11,1 ммоль/л). В группе ИИТ его введение начинали с уровня глюкозы, превышающего 110 мг/дл, стремясь достичь нормальных значений – 80–110 мг/дл (4,4–6,1 ммоль/л).

У пациентов 2-й группы применяли следующий протокол ИИТ.

Инсулин (Актрапид) 50 ЕД разводили в 50 мл физиологического раствора, который сохранял свою стабильность при температуре 25°C в течение 24 ч. Введение инсулина осуществляли с помощью шприца-дозатора, режим дозирования которого определялся исходным уровнем гликемии:

- 6,1–12,2 ммоль/л – 2 ЕД/ч
- $> 12,2$ ммоль/л – 4 ЕД/ч

Дальнейшую коррекцию дозирования проводили в зависимости от результатов динамической оценки содержания глюкозы, если оно превышало 7,8 ммоль/л – скорость введения увеличивали на 1–2 ЕД/ч; если оставалось в диапазоне 6,7–7,8 ммоль/л – на 0,5–1,0 ЕД/ч, при значениях 6,1–6,7 ммоль/л – на 0,1–0,5 ЕД/ч до достижения значений в 4,4–6,1 ммоль/л. В случае выхода на заданный уровень глюкозы после установления стартовой скорости введения инсулина она сохранялась на прежних цифрах.

При снижении уровня глюкозы до 3,3–4,4 ммоль/л дозирование инсулина снижали – 0,5 ЕД/ч и останавливали при более низких значениях. К болюсному введению глюкозы 10 г прибегали, когда ее содержание было ниже 2,2 ммоль/л, стремясь вернуться в заданный диапазон.

Контроль содержания глюкозы в артериальной крови в первые сутки осуществляли каждые 1–2 ч до достижения нормогликемии и затем каждые 4 ч при достижении стабильных значений.

В результате авторам удалось доказать, что устранение СГ и под-

держание глюкозы крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л (в среднем $5,7 \pm 1,1$ ммоль/л) приносит существенную клиническую пользу. Было отмечено снижение общей послеоперационной летальности (4,4 против 8,0%; $p=0,04$), а у больных с пребыванием в ОРИТ более 5 дней различие оказалось еще более заметным – 10,6 против 20,2% ($p=0,005$).

Вывод о приемлемости подобной тактики для больных с сепсисом был сделан на основании результатов субпопуляционного анализа, при котором было зарегистрировано повышение выживаемости у больных с госпитальным сепсисом, осложнившим течение послеоперационного периода на 32%, а при развитии бактериемии – на 46%.

Немаловажным обстоятельством явилось также снижение затрат на интенсивную терапию, связанное с меньшей потребностью в проведении методов внепочечного очищения крови (гемодиализ), переливания эритроцитарной массы, назначения антибиотиков и возможностью более раннего прекращения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В последующем исследовательская группа, возглавляемая G. Van den Berghe, распространила данную стратегию на пациентов соматического ОРИТ [33]. Однако его результаты оказались заметнее – повышение выживаемости удалось достичь только у пациентов с длительным пребыванием в ОРИТ (более 3 сут).

В целом на сегодняшний день проведенный метаанализ результатов исследований приемлемого качества ($n=38$) позволил заключить, что контроль уровня гликемии с помощью внутривенной инфузии инсулина позволяет снизить риск смерти на 15% в общей популяции госпитализированных пациентов – $RR=0,85$ (0,75–0,97); у хирургических больных в большей степени – $RR=0,58$ (0,22–0,62) [39].

Между тем подавляющее большинство работ, включенных в метаанализ, касается кардиохирургических и кардиологических больных. Вывод об эффективности при сепсисе сделан на основании субпопуляционного анализа на пациентах преимущественно с ангиогенным сепсисом. Можно ли экстраполировать его резуль-

таты на другие клинические формы сепсиса?

Мы полагаем, что да. И главными аргументами служат общие патогенетические механизмы, лежащие в основе данного патологического процесса, а также результаты анализа, выполненного недавно инициаторами ИИТ в подгруппе больных с сепсисом, включавшей 950 человек, входивших в оба контролируемых исследования [61]. Ими показано 8% статистически значимое снижение абсолютного риска смерти у септических больных, получавших ИИТ, потребовавших пребывания в ОРИТ более 3 сут.

Тем не менее проведение исследования в однородной группе пациентов по критериям тяжелого сепсиса следует признать крайне важным и необходимым.

Таким образом, на основании приведенных данных можно утверждать, что СГ – не просто критерий тяжести различных критических состояний, в том числе и инфекционной природы, но и фактор, обладающий непосредственным влиянием на течение патологического процесса.

Возможные механизмы клинической эффективности контроля гликемии

Установленные оптимистичные клинические результаты потребовали их патофизиологического обоснования. В этом направлении сделан ряд шагов.

В частности, необходимо было определить, с чем связан эффект? С контролем уровня гликемии или действием инсулина, который обладает способностью ограничивать синтез и секрецию провоспалительных цитокинов.

Результаты post hoc-анализа указывают на то, что позитивное действие прежде всего связан с устранением гипергликемии, а не с антицитокиновым эффектом инсулина: потребность в высоких дозах инсулина сочеталась с неблагоприятным исходом [33].

И все же сомнения все-таки оставались, поскольку известны и другие потенциально значимые для критических состояний эффекты инсулина: снижение потребности в кислороде, торможение апоптоза, активация фибринолиза, восстановление функции макрофагов [53].

В значительной мере они были сняты после проведения коррект-

ного экспериментального исследования, доказавшего приоритетность поддержания нормогликемии в предупреждении развития или прогрессирования эндотелиальной, печеночной, почечной дисфункции и снижении летальности [54]. Инсулин оказывал независимое от влияния на уровень глюкозы действие, состоявшее в повышении контрактильности миокарда и оптимизации способности моноцитов и нейтрофилов к фагоцитозу.

ИИТ и реальная клиническая практика

Сохранение нормогликемии вполне вписывается в современную стратегию интенсивной терапии критических состояний – полноценной поддержки функции, наряду с ИВЛ, компенсацией гиповолемии, нормализацией сосудистого тонуса и контрактильной способности миокарда, искусственным питанием. Полученные доказательства послужили основанием для включения контроля гликемии в международные междисциплинарные рекомендательные протоколы [57, 58]. Между тем, как и в случае внедрения в практику любой новации, возникает ряд вопросов и реальных проблем.

Большинство исследователей отметили возникновение гипогликемических состояний (глюкоза крови менее 2,2 ммоль/л) на фоне интенсивной инсулинотерапии, ее частота в среднем была в 3 раза выше, чем в контроле – $RR=3,4$ (1,9–6,3). Развитие гипогликемии, как правило, не сопровождалось какими-либо тяжелыми клиническими проявлениями и последствиями, но ее частота была различной, варьируя в пределах 3–10%, что побуждало некоторых из авторов отказываться от ИИТ. Более того, немецкая рабочая группа, оценивавшая эффективность ИИТ при сепсисе, по этой причине была вынуждена остановить начатое исследование [62]. Эти же авторы выразили несогласие с заключением G. Van den Berghe об отсутствии клинических последствий гипогликемии, демонстрируя на материале "Leuven study" значимое повышение летальности при развитии осложнения в течение 1-х суток [63].

Именно риск развития тяжелой гипогликемии служит главным

препятствием для широкого внедрения в повседневную клиническую практику ИИТ. Предлагаемый на основании проведенного исследования "коридор" поддержания уровня глюкозы (4,4–6,1 ммоль/л) – зона риска гипогликемии, в особенности на фоне постоянной инфузии инсулина. Не установлено, существует ли клиническая разница при поддержании гликемии на уровне 6,0–8,0 ммоль/л, 4,4–6,1 ммоль/л и 10,0–11,1 ммоль/л? Вероятно, по этой причине в последних рекомендациях Surviving Sepsis Campaign верхний предел уровня гликемии был поднят с 6,1 до 8,3 ммоль/л [64].

С нашей точки зрения, использование ИИТ возможно лишь в ОРИТ с высоким уровнем дисциплины и организации работы, наличием в достаточном количестве квалифицированного персонала и соответствующего оборудования. Важнейшим моментом перед использованием тактики ИИТ является выполнение комплекса современных рекомендаций по гемодинамической и респираторной поддержке, аналгоседации, антимикробной терапии, не говоря уже о радикальной санации инфекционного очага и устранения других причин критического состояния. Их реализация – не только воздействие на причины гипергликемии, но и создание условий для восстановления механизмов ауторегуляции.

Особого рассмотрения в свете новых данных требует и стратегия проведения искусственной нутритивной поддержки (НП).

Гипергликемия и оптимизация выбора искусственной НП

Очевидность неблагоприятного влияния СГ и аргументация строгого контроля уровня гликемии в процессе интенсивной терапии диктуют реаниматологу более внимательно относиться к проведению НП. Действительно, хорошо известно, что одним из осложнений полного ПП служит гипергликемия [42].

Не настало ли время под флагом борьбы с гипергликемией отказаться от проведения ПП в пользу более физиологичного энтерального? Что выше, потенциальная польза ПП или возможный вред?

С позиций существующих знаний мы должны ответить – нет!

В пользу такового заключения свидетельствуют многочисленные исследования, клинический опыт и результаты длительного использования на практике искусственного ПП. Позиция большинства специалистов – это два метода искусственного питания, которые дополняют друг друга в различной степени в зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта [42, 43].

Более того, в метаанализе, объединившем контролируемые исследования высокого качества (уровень I), опубликованном в 2005 г., показано повышение выживаемости больных, получавших ПП с 1-х суток поступления в ОРИТ, если не было возможности проведения энтеральной НП в сравнении с теми, у кого таковой тактики не придерживались [41]. Отношение шансов развития летального исхода для всех больных, включенных в исследование, – OR=0,51(0,27–0,91).

И, наконец, в исследовании van den Berghe продемонстрировано снижение летальности и в группе лиц, у которых в силу необходимости проводили полное ПП – 22,3% против 11,1% ($p<0,05$), а общая стратегия заключалась в поэтапном переходе от ПП к энтеральному. Между тем отмеченная авторами необходимость использования более высоких доз инсулина для достижения нормогликемии должна быть принята во внимание.

Технология проведения ПП

Оценка правильности проведения ПП в 140 ОРИТ США [51] показала, что 47% больных имели респираторный коэффициент (отношение продукции CO_2 к потреблению O_2) выше 1,0. Данный факт был связан с избыточным введением глюкозы – $4,48 \pm 1,88$ мг/кг/мин (до 2–2,5 л 25% раствора в сутки) и гипергликемией.

Особенно большую нагрузку получали больные с ожоговым сепсисом – 6,1 мг/кг/мин.

Оказалось, что излишнему введению глюкозы помимо высокой концентрации раствора способствовало и раздельное введение нутриентов. Среди осложнений в процессе ПП регистрировались гиперосмолярные состояния и нарушения сознания.

Анализ ситуации 10 лет спустя в госпиталях, внедривших новую

технология ПП "три в одном" и отказавшихся от инфузий 25% глюкозы обнаружил снижение до минимума числа отмечавшихся ранее осложнений [50]. Об уменьшении риска метаболических осложнений при использовании ПП в варианте "все в одном" сообщают и другие авторы [44, 45].

В настоящее время готовые к использованию препараты "три в одном" в трехкамерном пакете считаются стандартом как для краткосрочного, так и для длительного ПП для взрослых пациентов. Наиболее часто применяемым трехкомпонентным препаратом в Европе является Кабивен, представляющий собой пакет, состоящий из трех камер, содержащих раствор аминокислот (Вамин 18), жировую эмульсию Intralipid и 15% раствор глюкозы. Камеры разделены перегородками, которые перед применением разрываются и содержимое пакетов смешивается.

Кроме того, преимущества применения технологии "три в одном" перед изолированным введением раствора аминокислот, жировой эмульсии и глюкозы заключаются в отсутствии необходимости рассчитывать дозу, скорость инфузии отдельно аминокислот, жировой эмульсии и глюкозы, соотношение вводимых аминокислот и энергии и соотношение глюкозы и жиров. Используя трехкамерный пакет, следует только выбрать его нужный размер, исходя из массы тела пациента. При этом практически исключается риск ошибок в дозировании и технике проведения парентерального питания [44].

Выбор сред при искусственном энтеральном питании

Еще раз подчеркнем, что стратегия постепенного перехода от полного ПП к полному или преобладающему энтеральному питанию является на сегодняшний день доминирующей.

Вместе с тем в свете обсуждаемой проблемы у пациентов с СГ представляется оправданным отдавать предпочтение специализированным смесям, предназначенным для больных СД. К этой группе специализированных диет относятся Диазон, Диасип, Нутрикомп АДН диабет, Глюцерна и др. Общим для них является сниженное содержание углеводов и уве-

личение жировой компоненты, за счет которой в первую очередь и осуществляется энергетическая поддержка. Важной характеристикой данных сред является более низкий гликемический индекс (ГИ), под которым понимают отношение площади под кривой содержания глюкозы в крови в течение 2 ч после приема 50 г испытуемой смеси к площади под кривой содержания глюкозы после приема 50 г чистой глюкозы. Наименьшие значения ГИ по отношению к стандартным диетам обнаружены для Диазона и Диасипа [56].

Полагают, что снижение количества углеводов с инсулинозависимым типом метаболизма в диете одновременно с модификацией жировой формулы, состоящей в повышении содержания мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), обеспечивающих 50–60% энергии, и добавление пищевых волокон позволяют добиться у больных СД более заметных позитивных метаболических изменений, чем при использовании стандартных диет [52]. В проведенном недавно метаанализе показано, что при включении в формулу НП подобных диет ГИ был в 2 раза ниже, чем у стандартных – $19,4 \pm 1,8$ против $42,1 \pm 5,9$; $p=0,004$ [59].

Роль глутамина

Дипептиды глутамина включены в рекомендации и стандарты Европейских и Американской ассоциаций парентерального и энтерального питания. Внутривенное введение дипептидов глутамина восполняет дефицит глутамина, который развивается при критических состояниях, улучшая тем самым азотистый баланс, снижая гиперкатаболизм и восстанавливая барьерную и иммунную функцию кишечника.

Доказано, что введение глутамина снижает частоту инфекционных осложнений и летальность у хирургических больных [46–48].

Идея использования глутамина при СГ связана с экспериментальными исследованиями, демонстрирующими способность аланин-глутамина (дипептивен) повышать усвоение глюкозы клеткой и синтез белка в скелетных мышцах, уменьшая степень их истощения в условиях инсулинорезистентности. Группе чешских исследователей удалось в клиниче-

ских условиях доказать перспективность применения аланин-глутамина на фоне ПП у пострадавших с тяжелой травмой – Injury Severity Score >20 и <75 баллов [49].

Антиоксиданты

Активация процессов свободно-радикального окисления и снижение антиоксидантного потенциала присутствуют при многих критических состояниях и служат одной из причин формирования органной дисфункции. Гипергликемия усиливает течение данных процессов. В этих условиях роль экзогенных антиоксидантов (витамины А, Е, С, β-каротин), входящих в состав энтеральных диет, может еще более возрастать. Роль и пути введения новых из них, ставших доступными для клинического использования, например селена, требуют отдельного обсуждения.

Заключение

СГ является одним из проявлений метаболической дисфункции, осложняющей течение различных критических состояний, включая и сепсис. Ее развитие служит не только признаком тяжести состояния, но и дополнительным фактором органно-системного повреждения. Риск развития СГ или степень ее выраженности могут быть снижены посредством строгого соблюдения базовых принципов интенсивной терапии и более широкого использования в повседневной практике технологии ПП "три в одном", а также специализированных энтеральных диет. При принятии решения о проведении интенсивной инсулинотерапии следует иметь в виду зависимость ее эффективности от тяжести состояния больных и более чем трехкратное повышение риска гипогликемических состояний, даже в условиях соблюдения протокола и адекватного наблюдения за пациентом.

Литература

1. Lewis K, Kane S, Bobek M et al. Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Annals Pharmacotherapy* 2004; 38 (37): 1243–51.
2. Carter EA. Insulin resistance in burns trauma. *Nutr Rev* 1998; 56: 170–6.
3. Deitch EA, Vincent J-L, Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. W.B. Saunders; 2002.
4. Thorell A, Loftenius A, Andersson B, Lingquist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hor-

- mones and cytokines. *Clin Nutr* 1996; 15: 55–9.
5. Jeevanandam M, Young DH, Shiller WR. Glucose turnover, oxydation, and index recycling in severely traumatized patients. *J Trauma Infect Crit Care* 1990; 30: 582–9.
6. Gelfand RA, Matthews DE, Bier DM et al. Role counterregulatory hormones in the catabolic response to stress. *Clin Invest* 1984; 74: 2238–48.
7. Shamoon H, Hendler R, Shervin RS. Synergistic interactions among anti-insulin hormone in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981; 52: 1235–41.
8. Wolfe RR, Herman Award Lecture, 1996: relation of metabolic studies to clinical nutrition – the example of burn injury. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 800–8.
9. Shervin RS, Sacca L. Effects of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver. *Am J Physiol* 1984; 247: 157–65.
10. Connolly CC, Steiner KE, Stevenson RW et al. Regulation of lipolysis and ketogenesis by norepinephrine in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991; 261: 466–72.
11. Montori VM, Basu A, Erwin PJ et al. Post-transplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetic Care* 2002; 25: 583–93.
12. Kwoun MO, Ling PR, Lydon E et al. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *JPEN* 1997; 21: 91–5.
13. Keblet H, Brandt MR, Prange-Hansen A. Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery. *Br J Surg* 1979; 66: 543–6.
14. Sriecker T, Carli F, Scheiber M et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after low abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 450–5.
15. Gore DC, Chikis D, Heggors J et al. Associated of hyperglycemia mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001; 51: 540–4.
16. Giesecke K, Hamberger B, Jarnberg PO. High- and low-dose fentanyl anaesthesia: hormonal and metabolic response during cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1988; 61: 575–82.
17. Parsons MV, Barber PA, Desmond PM et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: magnetic resonance imaging in spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20–8.
18. Weir CJ, Murray CD, Dyker AG et al. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of long-term follow up study. *BMJ* 1997; 314: 1303–6.
19. Williams LS, Rotich J, Qi R et al. Effects on admission hyperglycemia on mortality and cost in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 67–71.
20. Capes SE, Hunt D, Malmgren K et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after infarction with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–8.
21. Rovlias A, Kotsou S. The influence hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head trauma.
22. Oliver MF, Opie LH. Effects glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155–8.
23. Zacharias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications. *Chest* 1996; 110: 1173–8.
24. L'Ecuier PB, Murphy D, Little JR et al. The epidemiology of chest and leg wound infec-

- tions following cardiothoracic surgery. *Clin Inf Dis* 1996; 22: 424–9.
25. Davidson NJ, Sowden JM, Fletcher J. *J Clin Pathol* 1984; 37: 783–6.
 26. MacRury SM, Gemmel CG, Paterson K et al. Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients. *J Clin Pathol* 1989; 42: 1143–7.
 27. Doenst T, Bothe W, Beyersdorf F. Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 721–8.
 28. Krinsley JS Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471–8.
 29. Finney SJ, Zekveld C, Elia A et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041–7.
 30. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–67.
 31. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S et al. The relation between hyperglycemia and outcome in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabet Care* 2005; 28: 810–5.
 32. Freire A, Bridges L, Umpierrez G et al. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest* 2005; 128: 3109–16.
 33. van den Berghe G, Wouters P, Weekers et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31 (2): 359–66.
 34. Ellger B, Debaveye Y, Vanborebeek I et al. Surviving benefit of intensive insulin therapy in critically illness. *Diabetes* 2006; 55: 1096–105.
 35. Patel AH, Pittas AG. Does glycemic control with insulin play a role for critically ill patients in hospital? *CMAJ* 2006; 174: 917–20.
 36. Nasraway S. Hyperglycemia during critically illness. *JPEN* 2006; 30 (3): 254–8.
 37. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K et al. hyperglycemia during cardiopulmonary bypass in an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc* 2005; 130: 1144.
 38. Koskenbary J, Kaukoranta K, Kiviluoma K et al. Metabolic and hemodynamic effect of high-dose insulin treatment in aortic valve and coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 511–7.
 39. Pittas AG, Siegel RD, Lau D. Insulin therapy and in hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN* 2006; 30 (2): 164–72.
 40. van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–61.
 41. Simpson F. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31: 12–23.
 42. Sobotka L (Ed). *Basics in clinical nutrition*. Edited for ESPEN Courses. Galen 2nd ed, Prague, 2000.
 43. ASPEN. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients. *JPEN* 2002; 26: supplement.
 44. Campos AC et al. Clinical use of total nutritional admixtures. *Nutrition* 1990; 6: 347–56.
 45. Pichard C et al. Economic investigation of the use of three compartment TPN bag: Prospective randomized unblinded controlled study. *Clin Nutr* 2000; 19: 245–51.
 46. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 2002; 18 (7–8): 546–52.
 47. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE et al. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999; 45 (1): 82–8.
 48. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J et al. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 2001; 29 (11): 2075–80.
 49. Bakalar B, Pacch J, Duska F et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine dose-dependent effect on glucose metabolism in major trauma patients.
 50. Sbloer P. Glucose in parenteral nutrition: a survey of US Medical centers. *JPEN* 2004; 28 (6): 447–52.
 51. Guent JM, Nelson LD Predictors of total parenteral nutrition-induced lipogenesis. *Chest* 1994; 105: 553–9.
 52. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: ООО Издат. дом "М-Вест", 2002.
 53. Knoum MO, Ling PR, Lydon E et al. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *JPEN* 1997; 21: 91–5.
 54. Ellger B, Debaveye Y, Vanborebeek I et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critically illness. Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent action of insulin. *Diabetes* 2006; 55: 1096–105.
 55. Михельсон В.А., Салтанов А.И., Шараева Т.Е. Специализированное клиническое питание – дополнительные возможности нормализации углеводного обмена в хирургии и интенсивной терапии. *Вестн. интенсив. тер.* 2005; 3: 68–74.
 56. van Drunen J, Hofman Z, Kuipers H. The glycemic index of standard and diabetes-specific clinical nutrition products. www.numico-research.com
 57. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004.
 58. Dellinger RP, Carlet J, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858–73.
 59. Hofman Z, van Drunen J, Kuipers H. The glycemic index of standard and diabetes-specific enteral formulas. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15: 412–7.
 60. Herch M, Saada Reisch A, Spira R et al. Hyperglycemia in rat CLP model of sepsis is associated with mitochondrial uncoupling. *Critical Care* 2006; 10 (S1): 242.
 61. van den Berghe G, Wilmer A, Millants I et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151–9.
 62. Brunkhorst FM, Kubnt E, Engel C et al. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis end septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia – results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 2005; 33: 19–20.
 63. Brunkhorst FM, Reinhart K. Intensive insulin therapy in the ICU: benefit versus harm? *Intensive Care Med* 2007; 33: 130.
 64. Townsend S, Dellinger RP, Levy M. Implementing the Surviving Sepsis Campaign, 2005.

Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние проблемы в 2007 г.

Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко, С.В.Чубченко, О.В.Игнатенко, А.И.Ярошецкий
Российский государственный медицинский университет,
Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова,
Городская клиническая больница №7, Москва

Введение

За последние годы интерес к внутрибрюшному давлению (ВБД) у тяжелых больных неуклонно растет. В настоящее время существует огромное количество как экспериментальных, так и клинических исследований, посвященных негативному влиянию интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) на функцию различных органов и систем. Уже доказано, что прогрессирование ИАГ значительно увеличивает летальность среди пациентов в критическом состоянии [1, 2, 4, 5].

Чуть ли не каждый день появляются новые методы измерения и мониторинга ВБД. Однако точность и результативность этих методов сильно варьируют [1–7]. Следовательно, очень различаются пороговые значения ВБД, кото-

рые определяют ИАГ и синдром ИАГ (СИАГ). Некоторые авторы используют термины ИАГ и СИАГ поочередно, заменяя их, формулируя неправильные понятия и определения, получая абсурдные результаты, оценивать которые достаточно сложно, а порой и невозможно [8–11]. Поэтому эта непростая проблема остается актуальной и сегодня.

По результатам опроса, проведенного Европейским советом по интенсивной терапии (ESICM) и Советом по терапии критических состояний (SCCM) (www.wsacs.org/survey.htm), в котором участвовали более 1300 респондентов, 13,6% до сих пор не знакомы с термином ИАГ и представления не имеют о негативном влиянии повышенного ВБД. Около 69,2% респондентов верят в то,

что для диагностики ИАГ достаточно лишь клинического осмотра пациента с мониторингом ВБД, а 24,1% используют лишь последнее. Другими методами диагностики, по результатам опроса, оказались: компьютерная томография (КТ) брюшной полости (13,1%); измерение периметра передней брюшной стенки (10,1%) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (7,8%). Измерение ВБД через мочевого пузырь является самым используемым (92,3%), за ним следует прямой метод (4,2%) и желудок (2,8%). При использовании мочевого пузыря для измерения ВБД 52,8% респондентов вводят 50 мл, 21,9% – 100 мл, а 4,3% респондентов – до 200 мл! В то же время всего 16,2% респондентов вводят менее 25 мл жидкости, что соответ-

Таблица 1. Определения ИАГ и СИАГ [12]

Определение

1	ВБД – это установившееся давление, заключенное в брюшной полости
2	АПД=АДср.–ВБД
3	ФГ=ГФД–ПДПК=АДср.–2×ВБД
4	ВБД должно выражаться в мм рт. ст. и измеряться в положении пациента на спине, в горизонтальном положении в конце выдоха, при отсутствии мышечного напряжения передней брюшной стенки. Нулевое значение шкал устанавливать на уровне среднеподмышечной линии
5	При измерении ВБД через мочевого пузырь рекомендуется вводить не более 25 мл теплого стерильного физиологического раствора
6	В норме уровень ВБД у взрослых пациентов составляет 5–7 мм рт. ст.
7	ИАГ – это постоянно или периодически (но не кратковременно) регистрируемое патологическое повышение ВБД ≥ 12 мм рт. ст.
8	Классификация ИАГ: I степень: ВБД 12–15 мм рт. ст. II степень: ВБД 16–20 мм рт. ст. III степень: ВБД 21–25 мм рт. ст. IV степень: ВБД > 25 мм рт. ст.
9	СИАГ – это стойкое повышение ВБД более 20 мм рт. ст., которое связано с вновь возникшей органной недостаточностью/дисфункцией (с или без АДП менее 60 мм рт. ст.)
10	Первичный СИАГ – это состояние, связанное с повреждением либо заболеванием органов брюшной полости, которое зачастую требует экстренного/срочного хирургического или рентгенохирургического вмешательства
11	Вторичный СИАГ относится к патологическим состояниям, которые берут начало вне брюшной полости
12	Возвратный СИАГ относится к тем состояниям, которые возникают после проведенного хирургического либо консервативного лечения первичного или вторичного СИАГ

Примечание. ФГ – фильтрационный градиент, ГФД – гломерулярно-фильтрационное давление, ПДПК – проксимальное давление в почечных канальцах.

ствуется рекомендациям Всемирного общества по СИАГ (WSACS) [12]. Об абдоминально-перфузионном давлении (АПД) знают около 81,5% респондентов, о филътрационном градиенте – 19,7%. Что касается нормальных величин, то 14,8% опрошенных верят в то, что уровень ВБД в норме составляет примерно 10 мм рт. ст., 77,1% определяют ИАГ на уровне 15 мм рт. ст., а 58% – СИАГ на уровне 25 мм рт. ст.

Учитывая такие большие различия в определении СИАГ и его ведения, в 2004 г. организована первая согласительная конференция, посвященная проблемам СИАГ. Основываясь на результатах международных многоцентровых исследований, на этой конференции были сформулированы определения синдрома и патологических состояний, связанных с ним, а также алгоритм инструментального обследования пациента и разработаны рекомендации по профилактике и лечению [12] (табл. 1).

Эпидемиология

При перитоните, панкреонекрозе и тяжелой сочетанной травме происходит значительное повышение ВБД в 30% случаев, при этом СИАГ развивается более чем у 8% таких пациентов. Наблюдения показали, что у пациентов после лапаротомии по поводу закрытой травмы живота частота развития СИАГ достигает 15% [20].

Ввиду того что ИАГ ведет к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) и возникает на фоне уже имеющихся тяжелых повреждений, летальность при данной патологии чрезвычайно высока.

Проведенные многоцентровые эпидемиологические исследования за последние 5 лет (ИАГ была определена как ВБД ≥ 12 мм рт. ст., СИАГ как ВБД ≥ 20 мм рт. ст. с вновь возникшей органной дисфункцией/недостаточностью) продемонстрировали, что ИАГ выявляется у 54,4% пациентов в критическом состоянии терапевтического профиля, поступающих в ОРИТ, и у 65% хирургических больных. При этом СИАГ развивается в 8, 2% случаев ИАГ [3, 4–6].

ВБД

Под ВБД понимают установленное давление, заключенное в брюшной полости. Нормальный

уровень ВБД составляет примерно 5 мм рт. ст. В некоторых случаях ВБД может быть существенно выше, например, при ожирении III–IV степени, а также после плановой лапаротомии [14, 48]. За счет сокращения и расслабления диафрагмы ВБД несколько увеличивается и снижается при дыхании.

Измерение ВБД

Чтобы иметь точные цифры ВБД, его необходимо измерять. Непосредственно в брюшной полости давление можно измерять при лапароскопии, перитонеальном диализе либо при наличии лапаростомы (**прямой метод**). На сегодняшний день прямой метод считается наиболее точным, однако его использование ограничено высокой стоимостью. Как альтернатива описаны **непрямые методы** мониторинга ВБД, которые подразумевают использование соседних органов, граничащих с брюшной полостью: мочевого пузыря, желудок, матка, прямая кишка, нижняя полая вена.

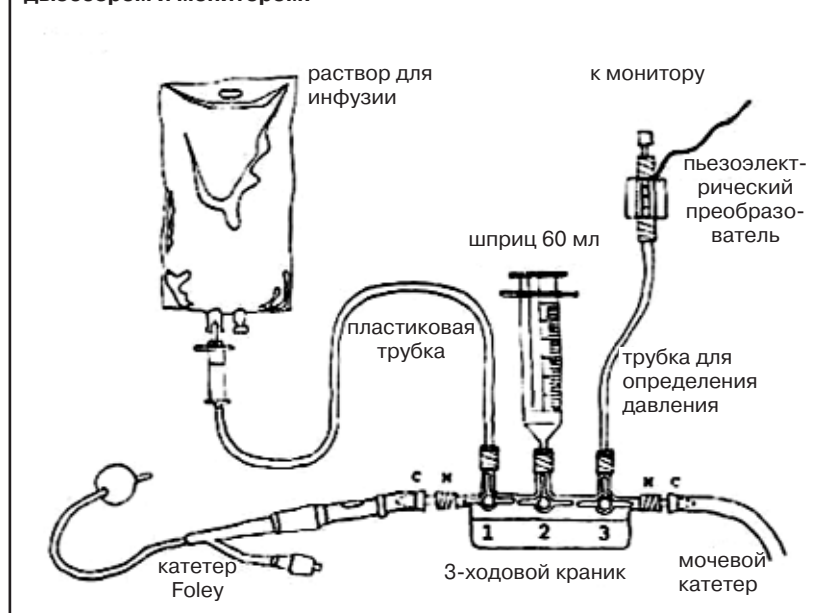
В настоящее время "золотым стандартом" непрямого измерения ВБД является использование мочевого пузыря [7]. Эластичная и хорошо растяжимая стенка мочевого пузыря при объеме, не превышающем 25 мл, выполняет функцию пассивной мембраны и точно передает давление брюшной полости. Первым этот способ предложили Krop и соавт. в 1984 г. Для измерения они использовали обычный мочевой катетер Фолея,

через который в полость мочевого пузыря вводили 50–100 мл стерильного физиологического раствора, после чего присоединяли к катетеру Фолея прозрачный капилляр либо линейку и измеряли внутрипузырное давление, принимая за ноль лонное сочленение. Однако используя этот метод, приходилось при каждом измерении собирать систему заново, что предполагало высокий риск развития восходящей инфекции мочевыводящих путей.

В настоящее время разработаны специальные закрытые системы для измерения внутрипузырного давления. Некоторые из них подключаются к датчику инвазивного давления и монитору (AbVizertm), другие являются полностью готовыми к использованию без дополнительных инструментальных аксессуаров (Unomedical). Последние считаются более предпочтительными, так как намного проще в использовании и не требуют дополнительной дорогостоящей аппаратуры (рис. 1, 2).

При измерении внутрипузырного давления не последнюю роль играет скорость введения физиологического раствора и его температура. Быстрое введение холодного раствора может привести к рефлекторному сокращению мочевого пузыря и завышению уровня внутрипузырного давления, а следовательно, и ВБД. Пациент при этом должен находиться в положении лежа на спине, на горизонтальной поверхности. Более того, адекватное обезболивание

Рис. 1. Закрытая система для длительного мониторинга ВБД с трансдюссером и монитором.



ние больного в послеоперационном периоде за счет расслабления мышц передней брюшной стенки позволяет получить наиболее точные цифры ВБД [4, 6].

До недавнего времени одной из нерешенных проблем оставалось точное количество вводимой жидкости в мочевого пузырь, необходимой для измерения ВБД. И сегодня эти цифры варьируют от 10 до 200 мл. Этому вопросу было посвящено немало международных исследований, по результатам которых было доказано, что введение около 25 мл не приводит к искажению уровня ВБД, что было утверждено на согласительной комиссии по проблеме СИАГ в 2004 г. [12].

Противопоказанием к применению этого метода является повреждение мочевого пузыря или сдавление гематомой или опухолью. В такой ситуации ИАГ оценивают, измеряя внутрижелудочное давление [6].

АПД

По аналогии с известной концепцией измерения перфузионного давления головного мозга (ПДГМ), хорошо себя зарекомендовавшей во всем мире, и которая

высчитывается как среднее артериальное давление (АДср.) минус внутричерепное давление – ВЧД ($\text{ПДГМ} = \text{АДср.} - \text{ВЧД}$), было решено выделить и абдоминально-перфузионное давление (АПД), которое высчитывается по аналогии: $\text{АПД} = \text{АДср.} - \text{ВБД}$. По данным проведенных клинических исследований, индекс АПД является наиболее точным предиктором висцеральной перфузии и служит одним из параметров прекращения массивной инфузионной терапии у тяжелых больных [22–26]. Доказано, что уровень $\text{АПД} < 60 \text{ мм рт.ст.}$ напрямую коррелирует с выживаемостью пациентов с ИАГ и СИАГ [26].

Фильтрационный градиент

Перфузионное давление почек и почечно-фильтрационный градиент были выделены как ключевые в развитии почечной недостаточности при ИАГ [24, 25]. На изменение ВБД наиболее чувствительно и быстро реагирует функция почек и мочеотделение, чем артериальное давление, и как результат олигурия является одним из первых визуальных факторов развития ИАГ. Поэтому расчет фильтра-

ционного градиента позволяет на ранних сроках установить развитие органной недостаточности при ИАГ [28].

Нормальные и патологические величины ВБД

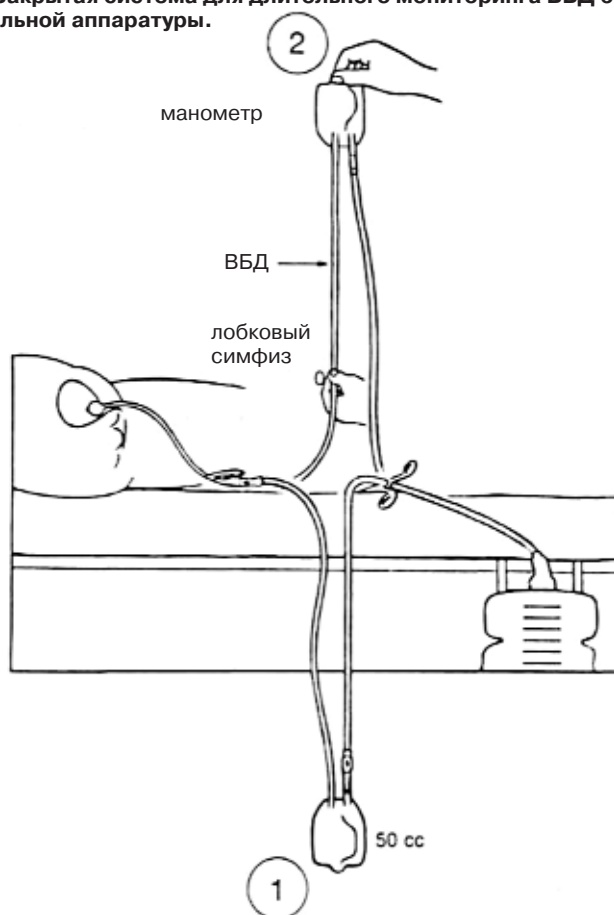
Строго говоря, нормальный уровень ВБД составляет от 0 до 5 мм рт. ст. [35]. Конечно, некоторые физиологические состояния, такие как ожирение либо беременность, могут сопровождаться хроническим подъемом ВБД до 10–15 мм рт. ст., к которым пациент успевает адаптироваться, и они не играют большой роли по сравнению с резким повышением ВБД. У взрослых пациентов в критическом состоянии уровень ВБД, равный 5–7 мм рт. ст., считается нормой [12]. Дети в большинстве случаев характеризуются низким уровнем ВБД [37].

ИАГ

Точный уровень ВБД, который характеризуется как ИАГ, до сих пор остается предметом дебатов. Ранее в литературе доминировал интервал 15–18 мм рт. ст. (20–25 мм вод. ст.). Burch и соавт. в 1996 г. разработали классификацию ИАГ для регулирования ее комплексного лечения, которая после некоторых незначительных изменений в настоящее время имеет следующий вид: I степень характеризуется внутрипузырным давлением от 12 до 15 мм рт. ст., II степень – 16–20 мм рт. ст., III степень – 21–25 мм рт. ст., IV степень – более 25 мм рт. ст. [12]. Очевидно, что патологическое повышение ВБД есть переход от редких его скачков без каких-либо клинических проявлений до стойкого повышения с негативным влиянием на функцию органов и систем. В то же время выделять лишь цифры ВБД как единственный параметр, характеризующий ИАГ, по мнению многих авторов, не совсем правильно. Однако решение этого вопроса пока остается в будущем.

В настоящее время в литературе пороговые значения ИАГ (максимальные и средние цифры ИАГ) варьируют от 12 до 15 мм рт. ст. [2, 9, 18–27]. Некоторые работы описывают негативное влияние ВБД уже при уровне менее чем 10 либо 15 мм рт. ст. соответственно [14, 16, 28–31]. Недавнее, до сих пор

Рис. 2. Закрытая система для длительного мониторинга ВБД без дополнительной аппаратуры.



единственное в своем роде многоцентровое исследование, направленное на установление распространенности (частоты), этиологии и predisposing факторов развития ИАГ у смешанных популяций (групп) пациентов, получивших интенсивную терапию, показало, что уровень ВБД, определяющего ИАГ, составляет 12 мм рт. ст. и выше [4].

Таким образом, в современной литературе нет единого мнения относительно уровня ВБД, при котором развивается ИАГ. Но все же в 2004 г. на конференции WSACS ИАГ была определена следующим образом: это устойчивое повышение ВБД до 12 мм рт. ст. и более, которое регистрируется как минимум при трех стандартных измерениях с интервалом в 4–6 ч [12]. Это определение исключает регистрацию коротких, непродолжительных колебаний ВБД, не имеющих никакого клинического значения.

СИАГ

СИАГ по сути своей есть синдром, а не заболевание. ИАГ здесь позиционируется как продромальная фаза развития СИАГ. В рамках вышесказанного ИАГ в купе с выраженной ПОН и есть СИАГ. В настоящее время определение СИАГ звучит следующим образом: это стойкое повышение ВБД > 20 мм рт. ст. (с или без АПД < 60 мм рт. ст.), которое ассоциируется с появлением новой органной недостаточности/дисфункции [12].

В отличие от ИАГ СИАГ не нуждается в классификации по уровню ВБД, так что этот синдром в современной литературе представлен как феномен "все или ничего" (т.е. при развитии СИАГ при какой-то степени ИАГ дальнейшее увеличение ВБД не имеет значения).

Первичный СИАГ (ранее хирургический, послеоперационный или абдоминальный) как следствие патологических процессов, развивающихся непосредственно в самой брюшной полости в результате интраабдоминальной катастрофы, такой как абдоминальная травма, разрыв аневризма брюшного отдела аорты, гемоперитонеум, острый панкреатит, распространенный перитонит, забрюшинная гематома либо пересадка печени.

Вторичный СИАГ (ранее терапевтический, экстраабдоминальный) характеризуется присутствием подострой или хронической ИАГ, причиной которой явилась экстраабдоминальная патология, например сепсис, "капиллярная утечка", обширные ожоги или другие состояния, требующие массивной инфузионной терапии [8, 38–40, 42]. Он наиболее часто развивается у пациентов с ожогами [12–15, 39].

Возвратный СИАГ (третичный) представляет собой повторное появление симптомов, характерных для СИАГ, на фоне разрешающейся картины ранее возникшего первичного или вторичного СИАГ. Часто это состояние называют феномен "второго удара". Возвратный СИАГ может развиваться на фоне наличия у больного "открытого живота" ("open abdomen compartment syndrome") или после раннего ушивания брюшной полости наглухо (ликвидации лапаростомы) [46]. Третичный СИАГ достоверно характеризуется высокой летальностью [44].

В развитии СИАГ играют роль следующие predisposing факторы.

Факторы, способствующие снижению эластичности передней брюшной стенки

- Искуственная вентиляция легких (ИВЛ), особенно при сопровитвлении дыхательному аппарату
- Использование ПДКВ (РЕЕР), либо наличие ауто-ПДКВ (auto-РЕЕР)
- Плевропневмония
- Избыточная масса тела
- Пневмоперитонеум
- Ушивание передней брюшной стенки в условиях ее высокого натяжения
- Натяжная пластика гигантских пупочных или вентральных грыж
- Положение больного на животе
- Ожоги с формированием струпов на передней брюшной стенке

Факторы, способствующие увеличению содержимого брюшной полости

- Парез желудка, патологический илеус
- Опухоли брюшной полости
- Отек либо гематома забрюшинного пространства

Факторы, способствующие накоплению патологической жидкости или газа в брюшной полости

- Асцит
- Панкреатит, перитонит
- Гемоперитонеум
- Пневмоперитонеум

Факторы, способствующие развитию "капиллярной утечки"

- Ацидоз (pH < 7,2)
- Гипотермия (температура тела ниже 33°C)
- Политрансфузия (более 10 единиц эритроцитарной массы/сут)
- Коагулопатия (тромбоциты менее 50 000/мм³ или активированное частичное тромбопластиновое время в 2 раза выше нормы, или международное нормализованное отношение выше 1,5)
- Сепсис
- Бактериemia
- Массивная инфузионная терапия (более 5 л коллоидов или кристаллоидов за 24 ч с капиллярным отеком и жидкостным балансом)
- Обширные ожоги

Патогенез

Пристальное внимание к проблеме высокого ВБД позволило достаточно хорошо изучить патофизиологические изменения, происходящие в организме на фоне ИАГ. Этому вопросу были посвящены прекрасные работы как зарубежных, так и отечественных ученых [2, 4–7].

Органная дисфункция, возникающая при развитии СИАГ, является следствием влияния ИАГ опосредованно на все системы органов. При постепенном и незначительном нарастании объема брюшной полости снижается растяжимость ее стенок, при этом ИАГ возрастает неравномерно, что убедительно показал Barnes в своих исследованиях [50, 51].

Нельзя не учитывать, что повышение тонуса брюшных мышц при перитоните (перитонизме) или психомоторном возбуждении больных может явиться причиной манифестации или усугубления уже имеющейся ИАГ [52].

Немаловажную роль играет скорость нарастания объема брюшной полости, так как при быстром увеличении объема компенсаторные возможности растяжимости передней брюшной стенки не успевают развиваться.

Влияние ИАГ на систему кровообращения

Компрессия крупных сосудов определяет изменения центральной гемодинамики. Прямое действие повышенного ВБД на нижнюю полую вену приводит к значительному снижению венозного возврата [4, 54–57]. Смещение диафрагмы в сторону грудной полости приводит к повышению давления в ней, тем самым усугубляя снижение венозного возврата; происходит механическая компрессия сердца и магистральных сосудов и как следствие повышение давления в системе малого круга [58–60]. На начальных стадиях сердечный выброс (СВ) может не изменяться или повышаться вследствие повышения объема циркулирующей крови за счет снижения спланхического кровотока [61]. Затем, несмотря на компенсаторную тахикардию, СВ прогрессивно снижается.

Наблюдения демонстрируют невозможность прогнозирования изменения АД, т.е. оно может не изменяться или варьировать в широком диапазоне [2].

Увеличение общего периферического сопротивления прямо пропорционально величине ИАГ, что, по-видимому, связано с прямым механическим сдавливанием большей части сосудов и ответной рефлекторной реакцией на снижение СВ.

Центральное венозное давление (ЦВД) в данных условиях, как и давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), часто заметно повышается с одновременным снижением или повышением конечного диастолического давления. Вместе с тем изменение этих показателей достоверно не отражает ни состояние сердечной деятельности, ни степень гиповолемии [57, 59]. Более информативными методами диагностики центральной гемодинамики в данной ситуации является измерение СВ, сердечных объемов и индексов [62].

Влияние ИАГ на систему дыхания

Возникновение одышки – первое проявление ИАГ, которая может появиться еще до развития СИАГ. Смещение диафрагмы в сторону грудной полости значительно повышает внутригрудное да-

вление (ВГД), в результате чего снижаются дыхательный объем и функциональная остаточная емкость легких, коллабируются альвеолы базальных отделов, появляются участки ателектазов [63–65]. Данные патофизиологические изменения приводят к следующим нарушениям:

- изменение вентиляционно-перфузионных отношений в сторону увеличения шунта;
- развитие гипоксемии, гиперкапнии и респираторного ацидоза;
- увеличение пикового инспираторного давления;
- увеличение внутриплеврального давления;
- снижение динамического compliance.

В этих условиях значительно страдает биомеханика дыхания (вовлечение вспомогательной мускулатуры, увеличение кислородной цены дыхания), быстро развивается острая дыхательная недостаточность, и пациенты уже на начальных этапах нуждаются в проведении респираторной поддержки [5].

Влияние ИАГ на систему мочеотделения

На начальных стадиях развития СИАГ нарушение функции почек не связано со снижением СВ, а является следствием прямой компрессии паренхимы и сосудов почек. Повышение почечного сосудистого сопротивления приводит к снижению почечного кровотока и скорости гломерулярной фильтрации [14].

Значительный вклад в развитие острой почечной недостаточности вносит гормональный сдвиг: повышение секреции антидиуретического гормона, ренина и альдостерона. Снижение венозного возврата приводит к уменьшению секреции натрийуретического пептида предсердий [59].

Предположительно снижение гломерулярной фильтрации наступает при ИАГ > 10–15 мм рт. ст., а анурия развивается при ИАГ > 30 мм рт. ст. [14, 66].

При разрешении СИАГ гемодинамические показатели и функция внешнего дыхания восстанавливаются достаточно быстро, а почечные нарушения сохраняются в течение длительного времени [2, 4].

Влияние ИАГ на органы брюшной полости

В основе местных патофизиологических изменений лежит прямое, непосредственное влияние высокого давления на полые органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и портосистемную систему [67]. Компрессия ведет к нарушению микроциркуляции и тромбообразованию в мелких сосудах, ишемии кишечной стенки, ее отеку с развитием внутриклеточного ацидоза, что в свою очередь приводит к транссудации и экссудации жидкости, и усугубляет ИАГ, образуя порочный круг. Эти нарушения манифестируют при повышении давления уже до 15 мм рт. ст. [51, 68].

При увеличении ВБД до 25 мм рт. ст. развивается ишемия кишечной стенки, которая приводит к транслокации бактерий и их токсинов в мезентериальный кровоток и лимфатические узлы [69–71].

Изменение лимфодинамики по грудному лимфатическому протоку вплоть до его полного прекращения по достижении ВБД 30 мм рт. ст. приводит к дальнейшему увеличению интраабдоминального объема и как следствие к ИАГ [14].

Снижение СВ, олигурия, а также массивная инфузионная терапия приводят к дополнительной секвестрации жидкости в интерстициальном пространстве, отеку кишечника и повышению ИАГ, замыкая порочный круг [2, 72, 73].

На тканевом уровне это проявляется снижением доставки кислорода, гипоксией, ишемией, развитием анаэробного пути метаболизма с выделением повреждающих эндотелий биологически активных веществ, медиаторов неспецифического воспаления и вазоактивных субстанций, таких как интерлейкины, серотонин, гистамин и др., увеличивается проницаемость эндотелия, отек интерстиция, что усугубляет ишемию и трансмембранный транспорт, неблагоприятно отражаясь на состоятельности анастомозов и заживлении послеоперационных ран. Эти неспецифические изменения развиваются раньше клинически заметных проявлений СИАГ [74].

В условиях прямой компрессии спланхический кровоток снижается, тогда как СВ на начальных стадиях развития СИАГ сохраня-

ется за счет компенсаторной тахикардии [75]. Важно отметить, что при снижении портального кровотока и достижении ИАГ ≥ 20 мм рт. ст. снижается метаболизм, в том числе и лекарственных препаратов [76].

Влияние ИАГ на ЦНС

Развитие внутричерепной гипертензии как проявление СИАГ стало объектом одного из исследований [77]. Повышение ВЧД, вероятно, связано с затруднением венозного оттока по яремным венам вследствие повышенного ВГД и ЦВД, а также влияния ИАГ на ликвор через эпидуральное венозное сплетение [78, 79].

Перфузионное давление головного мозга снижается, находясь в зависимости от АД и СВ, что крайне нежелательно у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

У больных с тяжелой сочетанной травмой, включающей ЧМТ и травму живота, смертность увеличивается вдвое [77]. Исследования показывают, что по достижении ИАГ 25 мм рт. ст. и выше снижается перфузионное давление даже здорового мозга [77].

Многочисленные публикации описывают влияние ИАГ на различные системы органов в большей или меньшей степени и на весь организм в целом [80]. В связи с этим СИАГ должен быть признан возможной причиной системной и органной декомпенсации у пациентов в критических состояниях.

Развитие СИАГ можно предположить при наличии болевого синдрома, увеличения живота в объеме, его напряжения и одышки. У пациентов в критических состояниях дыхательная недостаточность, прогрессирующая, несмотря на проведение ИВЛ, и/или снижение темпа мочеотделения могут оказаться первыми признаками СИАГ.

Наличие сопутствующих нарушений метаболизма, дыхания, гемодинамики, мочевыделения, а также гиповолемии во многом ускоряет развитие СИАГ. Тяжесть течения и вероятность развития ПОН увеличиваются пропорционально скорости нарастания ИАГ.

Лечение СИАГ

Наиболее важным является профилактика и ранняя диагностика ИАГ еще до начала развития ПОН,

которые возможны в условиях постоянного мониторинга ИАГ у пациентов группы риска развития СИАГ.

С целью профилактики ИАГ пациентам с ЧМТ и тупой травмой живота, при наличии психомоторного возбуждения в острый период необходимо применение седативных препаратов. Своевременная стимуляция нарушенной моторной функции ЖКТ после лапаротомии и/или травмы живота также способствует снижению ИАГ.

В настоящее время хирургическая декомпрессия является единственным эффективным методом лечения таких состояний, достоверно снижает летальность и по жизненным показаниям выполняется даже в палате интенсивной терапии [3, 14, 81]. Без проведения хирургической декомпрессии (радикального лечения СИАГ) летальность достигает 100%. Снижение летальности возможно при ранней декомпрессии до 20%, а при поздней до 43–62,5%.

После выполнения лапаротомной декомпрессии, при вероятном прогрессировании ИАГ решается вопрос о типе ушивания брюшной полости [3]. В настоящее время разработано несколько методик декомпрессионного ушивания брюшной полости и ее временная пластика адсорбирующими сетками или заплатыми (Gore-Tex, Marlex, Prolene и др.), которые увеличивают размер брюшной полости, уменьшая тем самым интраабдоминальное давление [82, 83].

Исследования показывают, что вовремя выполненная декомпрессия достаточно быстро приводит к нормализации гемодинамики и дыхания [2]. Возможные осложнения декомпрессии – это гипотония вследствие перераспределения объема циркулирующей крови, асистолия, связанная с реперфузией и попаданием в кровоток промежуточных продуктов метаболизма, и тромбоэмболия легочной артерии, обусловленная высоким риском тромбообразования у пациентов с СИАГ [4, 14].

Респираторная поддержка

В условиях развившегося СИАГ пациенты, бесспорно, нуждаются в проведении ИВЛ. Незнание патофизиологии нарушения дыхания в условиях компрессии и со-

ответственно неправильно подобранные параметры ИВЛ не только не устраняют, но и усугубляют дыхательную недостаточность. Респираторную поддержку следует проводить согласно концепции протективной вентиляции с целью предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Обязателен подбор оптимального положительного давления конца выдоха (РЕЕР) с целью увеличения функционально активных альвеол за счет коллабированных базальных сегментов. Недостаточный уровень РЕЕР не предотвращает коллабирования альвеол на выдохе вследствие высокого стояния купола диафрагмы, способствуя развитию ателектотравмы. Чрезмерно высокий уровень РЕЕР усугубляет гемодинамические нарушения в связи с ростом внутригрудного давления, поэтому его следует подбирать согласно графику "давление–объем" [4, 5]. В условиях ИАГ снижается прежде всего комплаенс грудной стенки, а не легких, поэтому оптимально использование малых дыхательных объемов (5–6 мл/кг) с целью предотвращения баро- и волюмотравмы [2, 84, 85]. Инспираторная фракция кислорода должна быть минимально достаточной для нормализации сатурации смешанной венозной крови. Снижение последней может быть связано и со снижением доставки O_2 в условиях нарушения гемодинамики.

Применение агрессивных параметров ИВЛ на фоне СИАГ может повлечь за собой развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Инфузионная терапия

Наличие и степень выраженности гиповолемии у пациентов с ИАГ обычными методами установить практически невозможно. Поэтому инфузия должна проводиться с осторожностью, с учетом возможного отека ишемизированного кишечника и еще большего повышения интраабдоминального давления [2, 86]. При подготовке больного к хирургической декомпрессии с целью предупреждения гиповолемии рекомендуется инфузия кристаллоидов.

Восстановление темпа мочеотделения в отличие от гемодинамических и респираторных нарушений даже после декомпрессии наступа-

ет не сразу, и для этого может потребоваться довольно длительное время [4]. В этот период целесообразно использование экстракорпоральных методов детоксикации с учетом мониторинга электролитов, мочевины и креатинина.

Развитие СИАГ достоверно приводит к развитию патофизиологических изменений с формированием ПОН с очень высокой летальностью. И, к сожалению, при установлении этого грозного диагноза спасти пациента удастся крайне редко, ввиду стремительного развития органических нарушений. Поэтому мониторинг ВБД в группе пациентов с высоким риском развития СИАГ жизненно необходим.

Мониторинг ВБД у больных с абдоминальной хирургической инфекцией

Представляем результаты проспективного исследования, в котором участвовали 28 пациентов,

находившихся на лечении в отделениях реанимации Городской клинической больницы №1 им. Н.И.Пирогова и Городской больницы №7 в период с 2006 по 2007 г. по поводу абдоминальной хирургической инфекции. Все больные были оперированы в экстренном порядке в течение первых часов с момента поступления. Всем пациентам изначально была выбрана тактика этапного хирургического лечения (табл. 2).

При выборе программируемого хирургического лечения перитонита мы обращали внимание на выраженность поражения органов брюшной полости и брюшины, невозможность надежной ликвидации источника перитонита или множественный их характер, а также на крайнюю тяжесть состояния больного – АРАСНЕ II > 16 баллов.

Релапаротомии по программе выполняли каждые 24–48 ч в зависимости от тяжести перитонита и

состояния больного. При этапном хирургическом лечении брюшную полость ушивали через все слои в условиях декомпрессионного диастаза краев раны под контролем ВБД, т.е. при 5–7 мм рт. ст. и не более.

Всем пациентам измеряли ВБД до, во время и после операции, а также на 1, 3 и 7-е сутки по завершении хирургического лечения. Вместе с тем проводили интегральную оценку тяжести состояния больных с использованием шкалы АРАСНЕ II.

При оценке динамики ВБД у исследуемой группы больных мы придерживались следующих позиций, утвержденных на Международной согласительной конференции по проблемам СИАГ [10]:

ВБД – это установившееся давление, заключенное в брюшной полости (в норме у взрослого составляет 5–7 мм рт. ст.);

ИАГ – это постоянно или периодически (но не кратковременно) регистрируемое патологическое повышение ВБД > 12 мм рт. ст.;

СИАГ – стойкое повышение ВБД > 20 мм рт. ст., которое связано с вновь возникшей органной недостаточностью/дисфункцией.

АПД = АД_{ср.} – ВБД. В норме составляет более 60 мм рт. ст.

Мониторинг ВБД выполняли непрямым методом путем измерения давления в мочевом пузыре с использованием закрытой системы длительного использования фирмы "Unomedical" в комплекте с моче-приемником UnoMeter™ 500 FF фирмы "Unomedical". В опорожненный мочевой пузырь вводили 20 мл теплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида с помощью шприца без иглы. Затем устанавливали ноль на уровне лонного сочленения и благодаря градуированной шкале на самой системе проводили измерение ВБД. В общем на всю манипуляцию затрачивалось не более 3 мин, а простота и безопасность способа позволяют иногда выполнять данную манипуляцию среднему медицинскому персоналу.

Результаты

Изначальный уровень ВБД (до первой операции) в основном превышал 12 мм рт. ст., что косвенно можно отнести к ИАГ. Вместе с тем у 4 больных ВБД составляло более 20 мм рт. ст., что являлось риском манифестации СИАГ

Таблица 2. Характеристика перитонита по локализации источника и выбору лечебной тактики

Локализация источника перитонита	Релапаротомия по программе
Желудок и двенадцатиперстная кишка	6
Тонкая кишка	8
Червеобразный отросток	3
Толстая кишка	5
Поджелудочная железа	4
Гинекологические заболевания	1
Прочее*	1
Всего...	28

* Перфорация паранефрального абсцесса, карбункул почки.

Таблица 3. Частота внутрибрюшной гипертензии у больных перед первой операцией – релапаротомией по программе (n=28)

ВБД		
<12 мм рт. ст.	>12 мм рт. ст.	>20 мм рт. ст.
6	18	4

Таблица 4. Характеристика больных перед первой операцией – релапаротомией по программе (n=28)

ВБД мм рт. ст.	АРАСНЕ II, балл	АПД, мм рт. ст.
13,9±3,9	16,7±2	59,6±2,1

Таблица 5. Динамика физического состояния больных на фоне этапного хирургического лечения

ВБД, мм рт. ст.	Первая операция			Вторая операция		
		АРАСНЕ II, балл	АПД, мм рт.ст.		АРАСНЕ II, балл	АПД, мм рт. ст.
<12	6	14,9±2 (n=6)	61,6±2,1	20	16,5±2 (n=20)	56,2±2,7
>12	18	17,7±2 (n=18)	57,4±2,1	8	17,4±2 (n=8)	58,4±2,1
>20	4	18,9±1,1 (n=4)	47,6±2,3	0	– (n=0)	–

(табл. 3), о чем говорит изначальная тяжесть состояния больных по шкале АРАСНЕ II и АПД (табл. 4).

На фоне этапного хирургического лечения благодаря особенностям ведения операционной раны ВБД регрессировало в среднем уже через 48 ч с момента первой операции, что являлось одним из факторов завершения программируемых релапаротомий. Вместе с тем тяжесть состояния больных варьировала в широких пределах и не зависела от степени интраабдоминальной компрессии. Так, у больных с ВБД 5 мм рт. ст. АРАСНЕ II составляло более 18 баллов, а АПД < 60 мм рт. ст. (табл. 5). В основном такое соотношение имело место у пациентов старше 60 лет с тяжелой сопутствующей терапевтической патологией.

При ВБД > 20 мм рт. ст. более 6 ч (2–3 стандартных измерения ВБД) в межоперационном периоде умерли 3 (10,7%) больных из 4, причем 2 из них скончались в течение суток с момента первой операции, 1 – в первые 48 ч. АРАСНЕ II в данной группе больных превышало 20 баллов, АПД составлял менее 50 мм рт. ст.

Требует внимания единственная выжившая пациентка 45 лет, страдающая ожирением IV степени, которая имела две гигантские кисты яичника диаметром более 40 см каждая. Перед экстренной лапаротомией по поводу разрыва одной из кист у больной зарегистрировано ВБД более 35 мм рт. ст.! Выполнена лапаротомия, надвлагалищная ампутация матки с придатками. В послеоперационном периоде ВБД > 16 мм рт. ст. Однако АРАСНЕ II не превышало 15 баллов, АПД не опускалось ниже 65 мм рт. ст. Больная выписана домой.

В данной ситуации, несмотря на столь высокую ИАГ, нельзя говорить непосредственно о СИАГ, так как дисфункции со стороны жизненно важных органов и систем не произошло. А без ПОН говорить о СИАГ неправильно. Высокие цифры ВБД у данной пациентки были обусловлены двумя причинами: во-первых, это избыточная масса тела, во-вторых, наличие двух гигантских кист яичников. Для развития этих патологических состояний требуются годы, за которые человеческий организм успевает перестроиться даже к столь высокому ВБД.

Клинический пример

Больная К., 56 лет, поступила в 1-е хирургическое отделение ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова 02.04.07. При осмотре в отделении у больной с гигантской вентральной грыжей, ожирением IV степени клиническая картина острой спаечной тонкокишечной непроходимости (непроходимости в грыжевом мешке). Больная была экстренно оперирована. Выполнена герниолапаротомия, пластика передней брюшной стенки собственными тканями. В послеоперационном периоде у больной отмечено стремительное нарастание острой сердечной, легочной и почечной недостаточности (АД ср. < 50 мм рт. ст., ВБД > 25 мм рт. ст., АПД < 25 мм рт. ст., АРАСНЕ II > 25 баллов, мочевины крови 17,5 ммоль/л, олигурия, непрерывная инфузия симпатомиметиков, пролонгированная ИВЛ). Учитывая выраженную ИАГ, прогрессивное ухудшение состояния больной, 04.04.07 больной выполнена декомпрессионная релапаротомия. Операция была закончена лапаростомией. Однако состояние больной оставалось крайне тяжелым. 05.04.07 остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия с положительным эффектом. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, 11.04.07 произошла повторная остановка сердечной деятельности, больная скончалась. Вскрытие не производили.

В данном случае одной из причин столь стремительного ухудшения состояния больной с ожирением IV степени, по нашему мнению, явился СИАГ, который развился вследствие тугого ушивания передней брюшной стенки. Декомпрессионная релапаротомия, которая считается единственным радикальным методом лечения данной группы больных, была выполнена достаточно поздно, когда органические нарушения были уже необратимы. Смертность при СИАГ достигает 100% при отсутствии адекватного лечения.

Заключение

Это был наш первый опыт мониторинга ВБД, многое еще предстоит освоить и узнать. Но уже сейчас понятна необходимость постоянного мониторинга ВБД у хирургических больных, что в некоторых ситуациях позволяет

предупредить на раннем этапе развитие такого грозного осложнения, как СИАГ.

Что касается способа измерения ВБД, то, по нашему мнению, оптимальным является использование простых, но в то же время достаточно точных в применении систем (например, закрытая система для длительного мониторинга ВБД фирмы "Unomedical"), которые не требуют дополнительной дорогостоящей аппаратуры. И в будущем использование подобных систем должно стать рутинной и занять свое законное место в комплексном лечении больных в критическом состоянии.

Литература

1. Гельфанд БР, Проценко ДН, Изматенко ОВ, Ярошецкий АИ. Синдром интраабдоминальной гипертензии (обзор литературы). *Consilium medicum* 2005; 7 (1).
2. Губайдуллин РР. Нарушения в системе транспорта кислорода и пути их коррекции у больных с внутрибрюшной гипертензией в периоперационном периоде. Дис. – д-ра мед. наук. М., 2005.
3. Хрипун АИ. Профилактика и лечение паралитического илеуса в условиях распространенного перитонита (клинико-экспериментальное исследование). Дис. – д-ра мед. наук. М., 1999.
4. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005; 33: 315–22.
5. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 822–9.
6. Malbrain M, Jones F. Intra-abdominal pressure measurement techniques. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds) *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown, 2006; p. 19–68.
7. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004; 30: 357–71.
8. Deeren D, Malbrain M. Prevalence and incidence of Intraabdominal hypertension. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M, (eds) *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience Georgetown: 2006; p. 82–8.
9. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS et al. 2006 Secondary abdominal compartment syndrome is an elusive early complication of traumatic shock resuscitation. *Am J Surg* 2006; 184: 538–43.
10. Schein M. Abdominal compartment syndrome: historical background. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds) *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown, 2006; p. 1–7.
11. Muckart DJ, Ivatury R, Leppaniemi A, Smith S. Definitions. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds) *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown, 2006; p. 8–18.

12. Cheatham ML, Ivatury RR, Malbrain ML, Sugrue M. Options and challenges for the future. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds). *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown, 2006; p. 295–300.
13. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. 1. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1722–32.
14. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 333–8.
15. Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 156–71.
16. Malbrain ML. Is it wise not to think about intraabdominal hypertension in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 132–45.
17. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A et al. Abdominal compartment syndrome: it's time to pay attention! *Intensive Care Med* 2006; 32: 1912–4.
18. Kirkpatrick AW, Balogh Z, Ball CG et al. The secondary abdominal compartment syndrome: iatrogenic or unavoidable? *J Am Coll Surg* 2006; 202: 668–79.
19. Nagappan R, Ernest D, Whitfield A. Recognition and management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Crit Care Resusc* 2005; 7: 298–302.
20. Mayberry JC, Goldman RK, Mullins RJ et al. Surveyed opinion of American trauma surgeons on the prevention of the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1999; 47: 509–13.
21. Kimball EJ, Rollins MD, Mone MC et al. Survey of ICU physicians on the recognition and management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34: 2340–8.
22. Ravishankar N, Hunter J. Measurement of intra-abdominal pressure in intensive care units in the United Kingdom: a national postal questionnaire study. *Br J Anaesth* 2005; 94: 763–6.
23. Tiwari A, Myint F, Hamilton G. Recognition and management of abdominal compartment syndrome in the United Kingdom. *Intensive Care Med* 2006; 32: 906–9.
24. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 2000; 49: 621–6.
25. Malbrain ML. Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. In: Vincent JL, (eds) *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag, Heidelberg, 2002; p. 792–814.
26. Deeren D, Dits H, Malbrain MLNG. Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in nontraumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1577–81.
27. Cheatham M, Malbrain M. Abdominal perfusion pressure. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds). *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown, 2006; p. 69–81.
28. Sugrue M, Hallal A, D'Amours S. Intra-abdominal pressure hypertension and the kidney. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds). *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown, 2006; p. 119–28.
29. Sugrue M, Jones F, Deane SA et al. Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. *Arch Surg* 1999; 134: 1082–5.
30. Kirkpatrick AW, Brennenman FD, McLean RF et al. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? *Can J Surg* 2000; 43: 207–11.
31. Sugrue M, Bauman A, Jones F et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg* 2002; 26: 1428–31.
32. De Potter TJ, Dits H, Malbrain ML. Intra- and interobserver variability during in vitro validation of two novel methods for intra-abdominal pressure monitoring. *Intensive Care Med* 2005; 31: 747–51.
33. Schachtrupp A, Henzler D, Orfao S et al. Evaluation of a modified piezoresistive technique and a water-capsule technique for direct and continuous measurement of intra-abdominal pressure in a porcine model. *Crit Care Med* 2006; 34: 745–50.
34. Schachtrupp A, Töns C, Fackeldey V et al. Evaluation of two novel methods for the direct and continuous measurement of the intra-abdominal pressure in a porcine model. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1605–8.
35. Balogh Z, Jones F, D'Amours S et al. Continuous intra-abdominal pressure measurement technique. *Am J Surg* 2004; 188: 679–84.
36. Sanchez NC, Tenofsky PL, Dort JM et al. What is normal intra-abdominal pressure? *Am Surg* 2001; 67: 243–8.
37. Davis PJ, Koohtayi S, Taylor A, Butt WW. Comparison of indirect methods of measuring intra-abdominal pressure in children. *Intensive Care Med* 2005; 31: 471–5.
38. Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain ML, Sugrue M. *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown, 2006.
39. Balogh Z, Moore FA. Postinjury secondary abdominal compartment syndrome. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds). *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown, 2006; p. 170–7.
40. Ivy ME. Secondary abdominal compartment syndrome in burns. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds). *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown, 2006; p. 178–86.
41. Maxwell RA, Fabian TC, Croce MA, Davis KA. Secondary abdominal compartment syndrome: an underappreciated manifestation of severe hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999; 47: 995–9.
42. Balogh Z, McKinley BA, Holcomb JB et al. Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *J Trauma* 2003; 54: 848–59.
43. Biffl WL, Moore EE, Burch JM et al. Secondary abdominal compartment syndrome is a highly lethal event. *Am J Surg* 2001; 182: 645–8.
44. Gracias VH, Braslow B, Johnson J et al. Abdominal compartment syndrome in the open abdomen. *Arch Surg* 2002; 137: 1298–300.
45. Cheatham ML, Safcsak K, Llerena LE et al. Long-term physical, mental, and functional consequences of abdominal decompression. *J Trauma* 2004; 56: 237–41.
46. Pepe MS, Janes H, Longton G et al. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 882–90.
47. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–10.
48. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346: 1085–7.
49. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984; 199 (1): 28–30.
50. De Waele J, Pletinckx P, Blot S, Hoste E. Saline volume in transvesical intra-abdominal pressure measurement: enough is enough. *Intensive Care Med* 2006; 32: 455–549.
51. Schein M, Wittman DH, Aprahamian CC, Condon RE. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 745–53.
52. Barnes GE, Laine GA, Giam PY et al. Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol* 1988; 248: R208–13.
53. Ivy ME, Possenti PP, Kepros J et al. Abdominal compartment syndrome in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1999; 20: 351–3.
54. Richardson JD, Trinkle JK. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure. *J Surg Res* 1976; 20: 401–4.
55. Ho KW, Joynt GM, Tan P. A comparison of central venous pressure and common iliac venous pressure in critically ill mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 461–4.
56. Pickhardt PJ, Shimony JS, Heiken JP et al. The abdominal compartment syndrome: CT findings. *AJR* 1999; 173: 575–9.
57. Robinson RM, Vasco JS, Doppman JL, Morrow AG. Inferior caval obstruction from increased intra-abdominal pressure. *Arch Surg* 1967; 94: 766–70.
58. Wachsberg RH, Sebastiano LL, Levine CD. Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure. *Abdom Imaging* 1998; 23 (1): 99–102.
59. Richardson JD, Trinkle JK. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure. *J Surg Res* 1976; 20: 401–4.
60. Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989; 17: 118–21.
61. Kitano Y, Takata M, Sasaki N et al. Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1651–6.
62. Robotbam JL, Wise RA, Bromberger-Barnea B. Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow. *Crit Care Med* 1985; 10: 803–9.
63. Cheatham ML, Safcsak K, Block EFL, Nelson L. Preload assessment in patients with an open abdomen. *J Trauma* 1999; 1: 16–22.
64. Eddy V, Eddy V, Nunn C, Morris JA Jr. Abdominal compartment syndrome. The Nashville experience. *Surg Clin North Am* 1997; 77 (4): 801–12.
65. Hering R, Rudolph J, Spiegel TV et al. Cardiac filling pressures are inadequate for estimating circulatory volume in states of elevat-

- ed intra-abdominal pressure. *Intensive Care Med* 1998; 24 (suppl): S409.
66. Obeid F, Saba A, Fatb J et al. Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance. *Arch Surg* 1995; 130: 544–8.
67. Sugrue M, Jones F, Deane SA et al. Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. *Arch Surg* 1999; 134: 1082–5.
68. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma* 1992; 1: 45–9.
69. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Research* 1987; 43: 14–20.
70. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1997; 43 (5): 852–5.
71. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1997; 43: 852–5.
72. Gargiulo NJ, Simon RJ, Leon W, Machiedo GW. Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. *Arch Surg* 1998; 133: 1351–5.
73. Ivy ME, Atweh NA, Palmer J et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. *J Trauma* 2000; 49: 387–91.
74. Kopelman T, Harris C, Miller R, Arrillaga A. Abdominal compartment syndrome in patients with isolated extraperitoneal injuries. *J Trauma* 2000; 49: 744–9.
75. Bongard F, Pianim N, Dubecz, Klein SR. Adverse Consequences of increased intra-abdominal pressure on bowel tissue oxygen. *J Trauma* 1995; 3: 519–25.
76. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 2000; 49 (4): 621–6; discussion 626–7.
77. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky S, Saxe J. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma* 1992; 2: 279–83.
78. Bloomfield GL, Dalton JM, Sugerman HJ et al. Treatment of increasing intracranial pressure secondary to the acute abdominal compartment syndrome in a patient with combined abdominal and head trauma. *J Trauma* 1995; 6: 1168–70.
79. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR et al. Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion. *J Trauma* 1996; 6: 936–43.
80. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR et al. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. *Crit Care Med* 1997; 25: 496–503.
81. Sugerman HJ, Bloomfield GL, Saggi BW. Multisystem organ failure secondary to increased intraabdominal pressure. *Infection* 1999; 27: 61–6.
82. Barba CA. The intensive care unit as an operating room. *Surg Clin North Am* 2000; 80 (3).
83. Ciresi DL, Cali RF, Senagore AJ. Abdominal closure using nonabsorbable mesh after massive resuscitation prevents abdominal compartment syndrome and gastrointestinal fistula. *American Surgeon* 1999; 65: 720–5.
84. Watson RA, Howdiesbell TR. Abdominal compartment syndrome. *South Med J* 1998; 91 (4): 326–32.
85. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3–11.
86. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. Role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1082–91.
87. Burrows R, Edington J, Robbs JV. A wolf in wolf's clothing--the abdominal compartment syndrome. *S Afr Med J* 1995; 85 (1): 46–8.

оригинальные работы

Применение биологических покрытий для стимуляции II и III фаз раневого процесса при лечении обширных ран различной этиологии

А.А.Новожилов, Б.Б.Родивилов

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Введение

Арсенал средств, применяемых для местного лечения обширных ран, достаточно широк и выбор их зависит от фазы раневого процесса. Так, в I фазе (фаза воспаления) используют: протеолитические ферменты, сорбенты, мази на водорастворимой основе, а также целый ряд многокомпонентных раневых покрытий. Это позволяет добиться скорейшего расплавления некротизированных тканей, очищение от них раневого дефекта и перехода раневого процесса во II фазу (фаза ре-

генерации), которая характеризуется развитием грануляционной ткани, постепенно выполняющей раневой дефект. В фазе регенерации главную роль начинают играть эндотелий капилляров и фибробласты. Фибробласт – важнейший компонент грануляционной ткани, образуя collagenовые волокна, обеспечивает заживление (рубцевание) раны. Для III фазы раневого процесса (фаза реорганизации рубца и эпителизации) характерны возникновение волокнистой основы рубца, контракция краев раны и окончатель-

ная эпителизация раны. Для лечения ран во II и III фазах раневого процесса применяют ранозаживляющие и атравматические раневые покрытия. Однако при обширных дефектах кожного покрова самостоятельное заживление раны может затянуться на долгие месяцы и нередко приводит к образованию гипертрофических рубцов, а в ряде случаев вообще невозможно, что приводит к образованию длительно незаживающих ран и трофических язв. Поэтому в таких случаях работа хирургов направлена на скорей-

шую подготовку раны к пластическому закрытию: аутодермопластика расщепленным трансплантатом, пластика местными тканями и др. В последние годы все сильнее проявляется интерес к применению биосинтезированных материалов (коллаген) и полученных методом биотехнологии ауто- и аллогенных культур клеток кожи (фибробластов и ке-

ратиноцитов). Это связано с развитием биотехнологии, возможностью быстро нарабатывать достаточное количество клеток *in vitro*.

На сегодняшний день большинство из 200 типов клеток, образующих организм человека, не может достаточно эффективно расти в искусственных условиях, т.е. не может расти в культуре. Только

несколько типов клеток нормальных тканей успешно культивируются *in vitro*. К их числу относятся эпидермальные кератиноциты кожи человека, остеобласты, миобластные предшественники мышечных клеток, клетки эндотелия, выстилающие камеры сердца, лимфатические и кровеносные сосуды, мезотелиальные клетки, выстилающие брюшную и плевральную полости, а также фибробласты.

Так, выращенные *in vitro* клетки кожи применяются для лечения ожогов (приживляемость, по данным разных авторов, 30–70%), но появляются сведения об успешном использовании их при лечении трофических язв вследствие артериальной и венозной недостаточности нижних конечностей.

Механизм действия аллогенных клеток до конца не изучен, но их успешное использование для закрытия ожоговых ран позволяет предположить, что аллогенные кератиноциты могут включаться в состав формируемого эпидермиса. Аллогенные фибробласты оказывают непосредственное влияние на заживление ран и на эпителизацию. Фибробласты могут продуцировать коллагены 1 и 3-го типов и компоненты внеклеточного матрикса: ламинин, нидоген, тенасцин, хондроитин-4-сульфат протеогликан, фибронектин; некоторые факторы роста, факторы, стимулирующие адгезию к коллагену и миграцию кератиноцитов. В последнее время результаты большого количества работ подтверждают роль факторов роста (регуляторных пептидов – тканевых гормонов) в эпителизации ран. Многие факторы роста продуцируются фибробластами и стимулируют как пролиферацию, так и миграцию кератиноцитов, кроме того, они могут ускорять восстановление пораженной дермы. В ряде случаев факторы роста действуют не прямо на эпидермис, а на клетки дермы, стимулируя продуцирование ими других факторов роста и компонентов межклеточного матрикса. Пролиферация клеток усиливается при совместном действии разных факторов роста. Таким образом, возможность применения раневых покрытий на основе культивированных фибробластов патогенетически обусловлена.

Рис. 1. Гистофотограмма: участок молодой грануляционной ткани с очаговыми полиморфно-клеточными лейкоцитарными инфильтратами, пролиферацией макрофагов и фибробластов, редуцированной сосудистой реакцией и отсутствием деструктивных изменений.

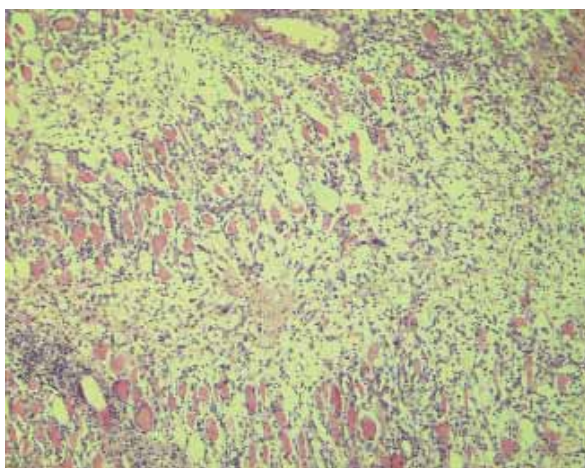


Таблица 1. Локализация ран

Локализация ран	Основная группа	Контрольная группа
Голова	2	1
Грудь	7	2
Таз	3	4
Верхние конечности		
плечо	2	3
предплечье	1	
кисть	0	1
Нижние конечности		
бедро	10	9
голень	8	6
стопа	3	4
Итого...	36	31

Таблица 2. Распределение больных по возрасту

Группа	Возраст, лет				
	18–30	31–40	41–50	51–60	≥61
Основная	16	9	5	4	2
Контрольная	12	6	5	7	1

Таблица 3. Распределение больных по этиологии ран

Рана	Основная группа	Контрольная группа
Инфицированная	5	6
После вскрытия абсцессов, флегмон	10	7
Обширная, вследствие огнестрельного ранения	16	15
Инфицированная рана, абсцессы, флегмоны на фоне сахарного диабета	5	3

Материалы и методы

В условиях отделения гнойной хирургии ГВКГ им. Н.Н.Бурденко проанализирован опыт лечения больных с ранами различной этиологии и раненых с огнестрельными пулевыми, осколочными и минно-взрывными ранениями с применением созданного методом биотехнологии в Институте цитологии РАН эквивалента дермального (ЭД), который представляет собой дермальные фибробласты человека (аллогенные фибробласты), выращенные *in vitro* из донорской кожи и заключенные в гель коллагена 1-го типа. В исследование включены: 36 пациентов (основная группа), в лечении которых применяли ЭД, и 31 (контрольная группа) пациент, у которого применяли разработанный ЗАО "БиоФАРМАХОЛДИНГ" биodeградирующее раневое покрытие на основе коллагена Коллост. Распределение больных по возрасту, локализации и этиологии ран представлено в табл. 1–3. Состояние ран оценивали визуально при перевязках, выполняли планиметрию ран, гистологическое и цитологическое исследование. Кроме того, выполняли бактериологическое исследование – посеvy раневого отделяемого для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, определение количества микробных тел в 1 г ткани раны. Для контроля динамики состояния выполняли общеклинические и биохимические анализы крови.

Результаты

У пациентов как основной, так и контрольной групп на начальных этапах местное лечение ран проводили по общепринятым методикам, в зависимости от стадии раневого процесса. По показаниям выполняли операции, направленные на санацию гнойного очага. Проводили перевязки с ферментными препаратами, мазями на водорастворимой основе, сорбентами. Из физических методов санации использовали ультразвуковую кавитацию, NO-терапию аппаратом "Плазон". В общем лечении проводили антибактериальную терапию, реологическую терапию, симптоматическое лечение.

Критерием готовности раны к применению ЭД и препарата Коллост являлся переход во II фазу раневого процесса: очищение от не-

кротических тканей, отсутствие патогенной микрофлоры в раневом отделяемом (менее 105 в 1 г ткани). Гистологический срез ткани представлен на рис. 1. В этом случае выполняли трансплантацию на раневую поверхность ЭД (Коллост – пациентам контрольной группы), поверх накладывали асептическую повязку Воскопран. Кроме того, у 8 пациентов с остаточной полостью после санации абсцессов, нагноившихся гематом, с санированными свищами в полость раны вводили ЭД в форме неоконтрактированного геля: средний объем 4,5 мл (от 2 до 15 мл); 5 больным контрольной группы вводили препарат Коллост в форме геля, средний объем 4,3 мл (от 1,5 до 8 мл). Планиметрию ран выполняли перед трансплантацией, а далее во время перевязок на 3, 5, 7, 10, 14, 18 и 22-е сутки. Таким образом, средняя площадь ран перед

трансплантацией составила 76 см² (от 38 до 114 см²). При первой перевязке на 3-и сутки ЭД представлял собой матовую пленку, болезненность манипуляций субъективно уменьшилась, рана не кровоточила, отмечено появление краевой эпителизации. Созревание грануляционной ткани в контрольной группе наблюдали на 3–7-е сутки (рис. 2), в то время как в контрольной группе – на 6–10-е сутки. Полное заживление ран самостоятельно наступило у 15 больных – средний срок заживления 18 сут (от 12 до 26 сут), в остальных случаях потребовалось пластическое оперативное закрытие ран. На рис. 3 представлено завершение формирования рубца и окончательная эпителизация. В контрольной группе средний срок заживления ран составил 25 сут (от 14 до 37 сут), без операции раны зажили только у 8 пациентов.

Рис. 2. Гистофотограмма: новообразованная соединительная ткань, состоящая из пучков коллагеновых волокон, фибробластов и макрофагов с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией.

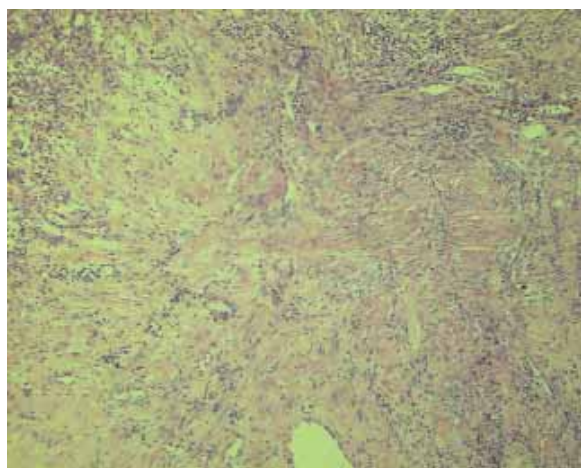


Рис. 3. Гистофотограмма: поверхность раны, покрытая эпидермисом с наличием под ним полосы созревающей грануляционной ткани и глубже лежащей соединительной тканью.

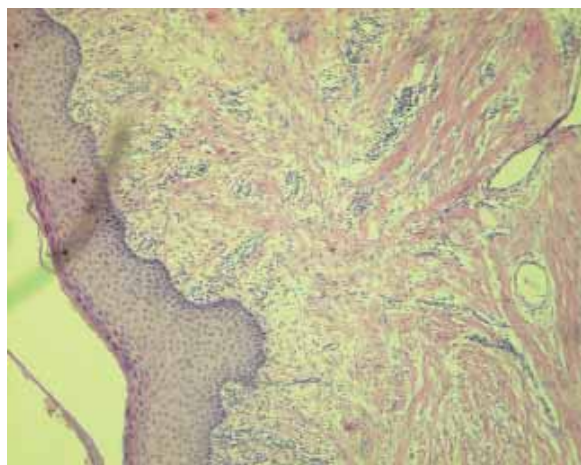


Иллюстрация клинического примера.



Отторжение ЭД наблюдали только в 1 случае – у больного с раной на фоне сахарного диабета, нагноение раневого покрытия Коллост произошло в 3 случаях, в том числе у 1 пациента с остаточной полостью.

Выводы

Применение созданного методом биотехнологии дермального эквивалента на основе аллогенных фибробластов патогенетически целесообразно и позволяет

стимулировать репаративные процессы во II и III фазах раневого процесса: ускоряет созревание грануляций, активизирует процессы краевой эпителизации и контракции раны, что в свою очередь предотвращает формирование длительно не заживающих ран и трофических язв.

Литература

1. Блинова МИ, Парамонов БА, Горелик Ю.В. и др. Влияние фибробластов коллагена и ламинина на процесс заживления ран, образовавшихся после срезания рас-

щепленных кожных лоскутов у крыс. Бюл. эксперимент. биол. и мед. 1997; 124(7): 229–32.

2. Бобров ЛИ. Фибробласты и их значение в тканевых реакциях. Арх. патол. 1990; 52(2): 65–8.

3. Кузин МИ, Туманов ВП, Басагина ЛС. Лечение ожоговых ран при использовании выращенного *in vitro* аутоэпителия: Обзор литературы. Хирургия. 1985; 1: 147–51.

4. Хруткин ВИ, Леонов СВ, Терских ВВ. Использование фибробластов для лечения гранулирующих ран. Военно-мед. журн. 1998; 1: 38–42.

Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы

Б.С.Брискин, М.В.Полянский, А.В.Прошин, В.Н.Храмлилин
ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический
университет Росздрава, ГКБ№81

Течение раневого процесса при сахарном диабете

Раневой процесс при сахарном диабете (СД) имеет свои особенности течения. Рассмотрим основные патогенетические механизмы развития гнойно-некротических осложнений при синдроме диабетической стопы (СДС). Классическая патогенетическая триада СДС – ишемия, нейропатия и инфекция [1, 4, 6]. Все эти факторы могут вызывать развитие СДС самостоятельно или в комплексе с другими. Преобладание того или иного фактора определяет 3 формы СДС: ишемическую, нейропатическую и смешанную. Каждая конкретная этиологическая форма СДС диктует выбор лечебной стратегии, однако принципы лечения нейропатических и нейроишемических дефектов во многом схожи.

При СДС течение фаз раневого процесса нарушается. СДС является классическим примером хронических ран [8].

Наличие клеточного детрита, некротических тканей и бактериальных токсинов ведет к пролонгации воспаления и повышенной выработке цитокинов макрофагами и нейтрофилами. Все это обуславливает более продолжительное течение первой фазы раневого процесса. Причем на фоне ишемии конечности раны зачастую осложняются формированием очагов вторичных некрозов, что требует выполнения этапных, повторных некрэктомий. Кроме того, препятствием к заживлению ран при диабетической стопе являются зоны повышенного плантарного давления.

Активация макрофагов и фибробластов ведет к избыточной выработке металлопротеаз. Избыточное количество матриксных металлопротеаз в ране в сочетании с подавлением активности тканевых ингибиторов металлопротеаз ведет к их гиперактива-

ции и инактивации факторов роста, их рецепторов, деградация матриксных белков, что в сочетании с фенотипической несостоятельностью клеток краев раны приводит к хронизации раневого процесса. Состояние хронической гипергликемии в сочетании с нарушением как местного, так и общего иммунного ответа, нарушенная

воспалительная реакция, являющаяся следствием автономной полинейропатии, высокая частота носительства *St. aureus*, высокая частота микотических поражений стоп – вот не полный перечень факторов, предрасполагающих к развитию местных инфекционных осложнений у больных с СДС. Состояние хронической

Рис. 1. Поражение собственно кожи.



Рис. 2. Поражение подкожной клетчатки.



гипергликемии приводит к подавлению функциональной активности лейкоцитов, нарушению процессов репарации тканей и снижению выраженности воспалительной реакции. Также характерно усугубление гипоксии тканей как за счет гемической гипоксии, так и за счет отека тканей, что ведет к еще большему ухудшению микроциркуляции.

Повышенное давление на область раны (язвы) значительно удлиняет сроки заживления дефектов мягких тканей и требует помимо хирургического лечения ортопедической коррекции. Гиперкератозы и сухость кожи на фоне автономной нейропатии также препятствуют переходу воспаления в пролиферативную фазу, зачастую расширяя зону инфильтрации и дефектов мягких тканей за счет образования потертостей

и трещин. Таким образом, при осложненных формах СДС помимо общепринятой хирургической тактики действия врача должны быть направлены на достижение компенсации углеводного обмена, коррекцию нейропатии, восстановление кровотока в поврежденном сегменте конечности [1, 6]. Комплексное лечение СДС подразумевает привлечение специалистов нескольких специальностей (хирург, эндокринолог, ангиохирург, невропатолог, окулист, терапевт, ортопед-травматолог).

Обсуждая различные классификации местных поражений при СДС, следует четко обозначить их назначение.

Для практикующего врача актуальна классификация, характеризующая СДС по глубине поражения мягких тканей. Наиболее распространенной является класси-

фикация по Meggit–Wagner, которая выделяет 6 стадий. Эта классификация действительно отражает сущность процессов, но не совсем соответствует тому, с чем встречается хирург при гнойно-некротических осложнениях СДС.

По нашему мнению, в основе классификации гнойных осложнений СДС более удобно учитывать уровни поражения тканей, предложенные Ahrenholz [8]. Данный подход получил развитие в работах С.А.Шляпникова [7] относительно поражения мягких тканей и С.В.Горюнова [2], касающихся флегмоны. Эти предложения адаптированы нами применительно к особенностям гнойно-некротических поражений при СДС.

Классификация гнойно-некротических поражений СДС

Форма:

- нейропатическая
- нейроишемическая
- ишемическая

Уровень поражения:

I. Поражение собственно кожи: поверхностная язва, панариции кожный, подногтевой (рис. 1).

II. Поражения подкожной клетчатки: язва глубокая, обычно инфицированная; подкожный панариций, мозольный абсцесс, подкожный абсцесс (рис. 2).

III. Поражение поверхностной фасции: гнойный тендовагинит тыльный и подошвенный, теносиновит, абсцесс, целлюлит, фасциит некротизирующий, фасциит неклостридиальный, флегмона эпифасциальная (рис. 3).

IV. Поражение мышц и глубоких фасциальных структур:

а) флегмона пространств: субапоневротическая подошвенная и тыльная, латерального, медиального и срединного пространств, панфлегмона (рис. 4);

б) флегмона некротизирующая;

в) мионекроз неклостридиальный и клостридиальный.

V. Поражение костей и суставов: диабетическая остеоартропатия – сустав Шарко; остеомиелит – костный, суставной, костно-суставной (рис. 5).

VI. Гангрена: сухая, влажная: акральный некроз пальца, пандактилит, гангрена стопы и голени (рис. 6).

Классификация позволяет хирургу выбрать наиболее рациональный и адекватный объем оперативного вмешательства.

Рис. 3. Поражение подкожной фасции.



Рис. 4. Поражение мышц и глубоких фасциальных структур.



Понятие о методе ультразвуковой кавитации

В настоящее время для лечения ран разработаны методики, основанные на различных физических явлениях (обработка пульсирующей струей жидкости, вакуумная обработка, криотерапия, гипербарическая оксигенация, применение лазеров). Одним из направлений является обработка ран низкочастотным ультразвуком – ультразвуковая кавитация.

Для лечения осложненных форм СДС нами успешно был применен аппарат ультразвуковой (УЗ) кавитации "Sonoca 180" немецкой фирмы "Soring" (рис. 7).

УЗ-генератор прибора вырабатывает электрические колебания с УЗ-частотой, которые преобразуются пьезостриктивным преобразователем, расположенным в наконечнике, в возвратно-поступательные движения титанового волновода с частотой УЗ-колебаний системы (25 кГц). Энергия УЗ-колебаний передается жидкости, подающейся через центральный канал в волноводе, вследствие чего в жидкости возникают описанные кавитационные процессы.

УЗ с рабочей частотой $f=25$ кГц достигает при амплитуде 140/150 мкм на зонде с площадью 15 мм² величины ускорения $10\,000 \times g$ и интенсивности от 200 до 1000 мВ/мм². Интенсивность или мощность УЗ, измеряемая в ваттах, определяется количеством энергии, проходящей через квадратный сантиметр поверхности излучателя (волновод). В зависимости от интенсивности, времени воздействия и частоты УЗ можно наблюдать стимулирующий, угнетающий или повреждающий эффект. Действие УЗ обусловлено его способностью поглощаться тканями живого организма. При этом поглощенная энергия УЗ-колебаний преобразуется в различные биологические факторы: эндогенное тепло, физико-химические превращения и механические силы. Большую роль играет переменное УЗ-давление, которое при распространении колебаний проводит микромассаж биологической ткани. Особенностью данного аппарата являются особые керамические диски, обеспечивающие строго линейное распространение энергии с созданием зоны кавитации на конце волновода, а также практически полное отсут-

ствие потерь энергии и разогрев рабочей поверхности [4].

Аппарат комплектуется волноводами двух типов: "копытце" для обработки плоскостных ран и "сдвоенный шарик" для обработки гнойных полостей.

УЗ-обработка плоскостных ран проводится в соответствии с принципами лечения воспалительных процессов (в соответствии со стадиями воспаления). Таким образом, в первую фазу раневого процесса кавитацию проводили в режимах, обеспечивающих физическую некрэктомию, а во вторую соответственно на режимах, стимулирующих микро-

циркуляцию в ране и окружающих тканях с целью стимуляции репаративных процессов. Выбор параметров мощности, времени воздействия, промежуточного раствора производится строго индивидуально, что зависит от вида раны, срока ее существования, характера воспаления, индивидуальной чувствительности пациента. В качестве рабочего раствора используется 0,02% водный хлоргексидин. Возможно применение любых раневых антисептиков, антибиотиков, анестетиков (в жидкой форме), нативного физиологического раствора и сложных многокомпонентных растворов.

Рис. 5. Состояние после экзартикуляции пальца по поводу гнойного остеоартрита плюснефалангового сустава.



Рис. 6.



Рис. 7. УЗ-диссектор "Sonoca 180".

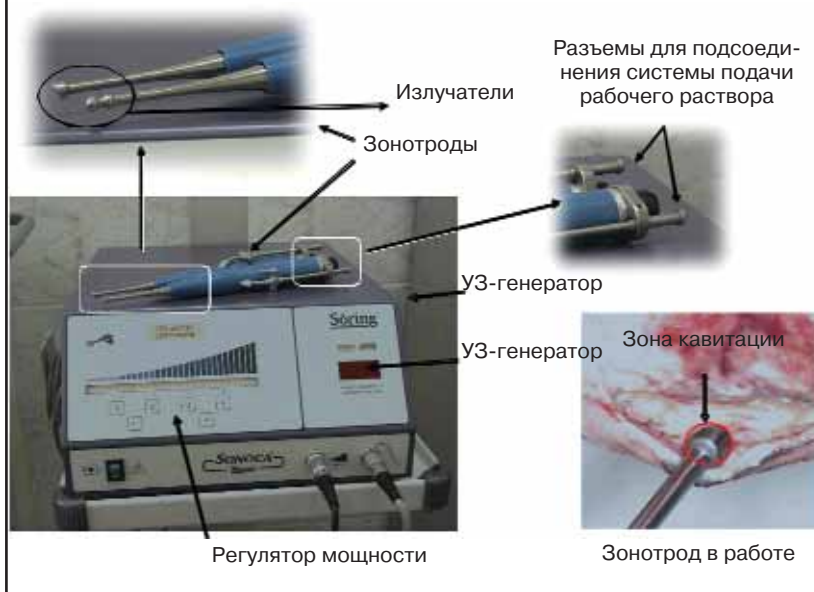
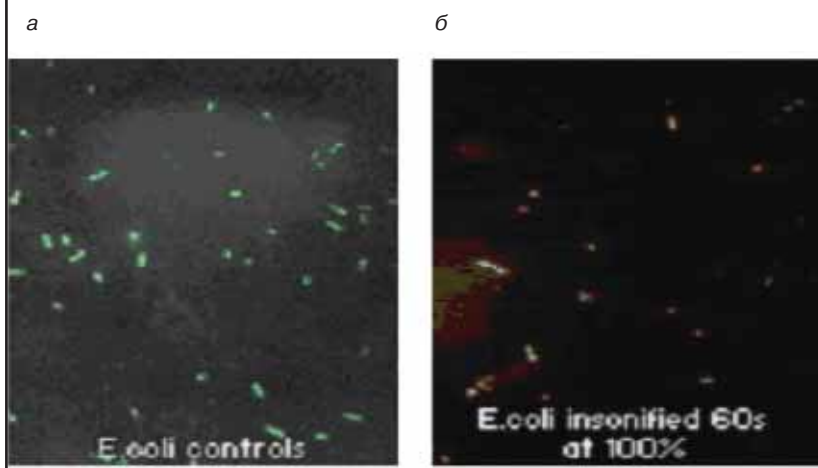


Рис. 8. Кавитация полостной раны с применением волновода "сдвоенный шарик".



Рис. 9. Флюоресцентная микроскопия. Фотографии демонстрируют бактерицидный эффект "Sonoca 180". а – до обработки (зеленое свечение имеют живые бактерии), б – после обработки (красное свечение имеют погибшие бактерии), большинство бактериальных тел разрушается под действием УЗ на мелкие частицы.



УЗ-лечение начинают с малой мощности (соответствует 1,5–2,5 ед. по шкале прибора), с постепенным ее повышением, учитывая болевые ощущения пациента. Средняя скорость обработки составляет примерно 1 см²/мин, при этом УЗ-воздействие распределяется по всей поверхности раны. В сильно загрязненных участках следует увеличивать мощность аппарата или уменьшать скорость движения волновода. Волновод непрерывно перемещается по поверхности раны для исключения повреждения тканей.

Подачу раствора из емкости осуществляем под действием силы тяжести. УЗ-обработка раны производится только при наличии жидкости между волноводом и обрабатываемой поверхностью.

Несколько иначе производится обработка глубоких ран и свищей. Для этой цели используется волновод типа "сдвоенный шарик". Принципиальное отличие от "копытца" в том, что кавитационные процессы происходят не под поверхностью наконечника волновода, а на сферических поверхностях шарика, благодаря чему становится возможной обработка стенок полости и карманов. Перед обработкой рана заполняется "рабочим" раствором, после чего в полость вводится наконечник волновода и начинается обработка (рис. 8).

Мощность УЗ подбирается индивидуально, в зависимости от уровня загрязнения раны, болевого порога пациента, объема озвучиваемой полости. Длительность сеанса не превышает 3–5 мин. При этом наконечник напрямую не должен контактировать с поверхностью раны и ни в коем случае с металлическими предметами (металлоконструкции, хирургические крючки и т.д.).

Важной особенностью метода является его универсальность и простота. Он не требует какого-либо особого подхода к ранам различного происхождения. Методика стандартна для любых ран.

Воздействие низкочастотного УЗ на ткани приводит к активации синтеза протеинов фибробластами и факторов роста макрофагами [13].

Также отмечено увеличение продукции NO эндотелиальными клетками под воздействием низкочастотного УЗ [9] и улучшение

перфузии ишемизированных тканей на этом фоне [12].

Интересны результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [10], показавшие высокую эффективность данной методики в лечении СДС. Частота эпителизации ран в группе УЗ-кавитации была на порядок выше (41%) по сравнению с контрольной группой (14,3%).

Антибактериальное действие УЗ-кавитации усиливается с увеличением мощности и/или времени экспозиции. Бактерицидный эффект УЗ-кавитации в настоящее время подтвержден целым рядом исследований [11].

Так, на рис. 9 показан бактерицидный эффект при применении аппарата "Sonoca 180".

Следует также отметить сокращение степени экссудации ран на фоне применения УЗ-кавитации, что в сочетании с активным дренажем и изменением раневого pH способствует активации собственных репаративных процессов.

Таким образом, УЗ-кавитация обладает целым рядом преимуществ: проведение минимально инвазивной обработки раны – щадящая УЗ-некрэктомия, глубокая дезинфекция раны благодаря бактерицидному действию УЗ в сочетании с активным дренажем раны, очищение/заживление раны в более короткий срок, безболезненность обработки, минимальные затраты времени на обработку (30–60 с/см²), проведение стационарного и амбулаторного лечения благодаря мобильности используемого оборудования, отсутствие местного раздражающего действия. Все это позволяет рассматривать УЗ-кавитацию как альтернативный метод ведения хронических ран в экссудативную фазу.

Опыт клинического применения УЗ-кавитации

Нами проведен анализ клинической эффективности применения метода УЗ-кавитации в комплексном лечении больных с осложненными формами СДС. В исследование вошли 44 пациента с СД типа 2 в возрасте от 43 до 75 лет. У всех имелся раневой дефект площадью не менее 25 см² и глубиной поражения не ниже 3–4-й степени, согласно разработанной нами классификации. Большая часть больных имели послеоперацион-

ные гнойно-некротические раны после экстренных операций (экзартикуляция пальцев, вскрытие и дренирование глубоких флегмон стоп), а также длительно существующие язвы дистальных отделов стоп. В табл. 1 представлена характеристика пациентов, участвовавших в исследовании.

Характеристика трофических нарушений у больных, получавших сеансы УЗ-кавитации, представлена в табл. 2.

Микробиологическая картина раневого процесса у описанных

пациентов соответствовала данным литературы. В подавляющем числе случаев имел место полимикробный характер гнойных очагов на стопе у больных СД с ассоциацией аэробов и анаэробов. Бактериологические исследования показывали, что в гнойных очагах на стопе при осложненных формах СДС присутствует смешанная аэробно-анаэробная флора в 82,4% случаев, аэробная – в 17,6%. Ассоциации микроорганизмов в гнойном очаге носят поливалентный характер и включа-

Таблица 1. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Показатель	Группа		p
	УЗ-кавитация (n=44)	контроль (n=38)	
Возраст (m±Std.Dev.), лет	65,7±8,2	64,1±8,9	>0,05
Длительность СД (m±Std.Dev.), годы	13,1±3,6	11,7±5,9	>0,05
Гликемия натощак (m±Std.Dev.)	8,63±1,03	8,92±1,71	>0,05
Ампутации в анамнезе, % (абс.)	20,45 (9)	18,42 (7)	χ ² =0,05; >0,05
Язвенные дефекты в анамнезе, % (абс.)	63,6 (28)	81,6 (31)	χ ² =2,53; >0,05
Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей, % (абс.)	29,5 (13)	44,7 (17)	χ ² =2,03; >0,05
Диабетическая периферическая полинейропатия, % (абс.)	100 (44)	100 (38)	

Таблица 2. Характеристика язвенных дефектов

Показатель	Группа	
	УЗ-кавитация	контроль
Число раневых дефектов	44	38
Гнойно-некротическая рана после экзартикуляции пальцев	16	14
Флегмона подошвенной поверхности стопы	16	17
Флегмона тыльной поверхности стопы	6	3
Некротическая язва резецированной стопы	4	4
Посттравматический некроз культи голени	2	0

Рис. 10. Динамика микробной обсемененности раны.

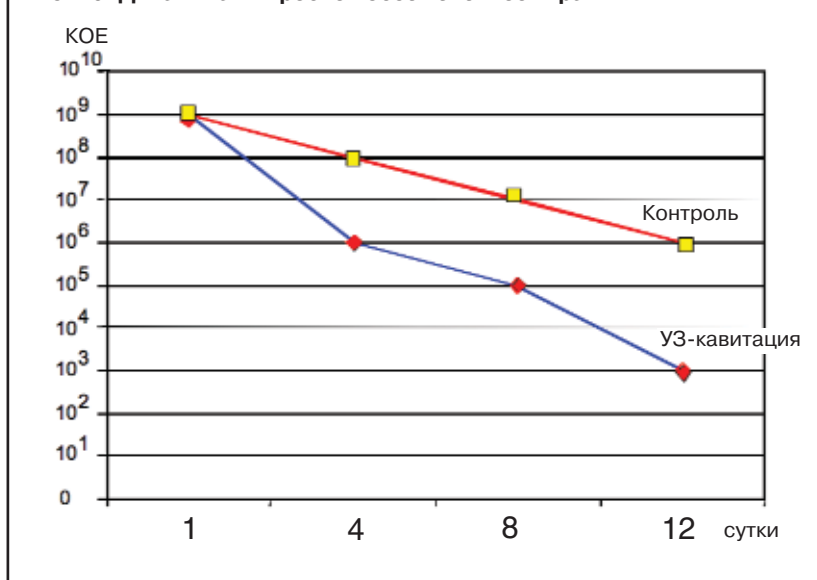
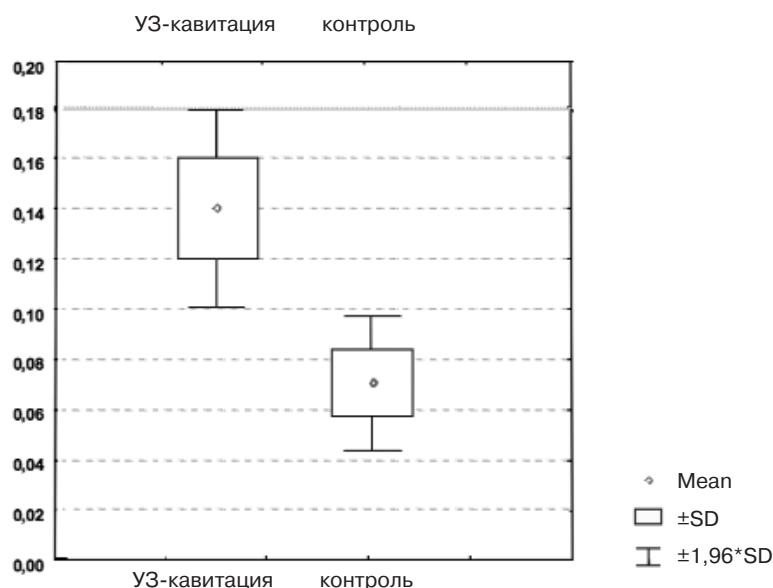


Рис. 11. Скорость очищения ран от некротической ткани (см²/сут).

ют от 2 до 10 видов аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных неспорообразующих бактерий.

Ассоциация микробных организмов сочеталась с высокой обсемененностью тканей раны – 10^6 – 10^{11} микроорганизмов в 1 г ткани, что в свою очередь коррелирует с общими проявлениями реакции организма на источник интоксикации, а также выраженностью воспалительной реакции окружающих тканей.

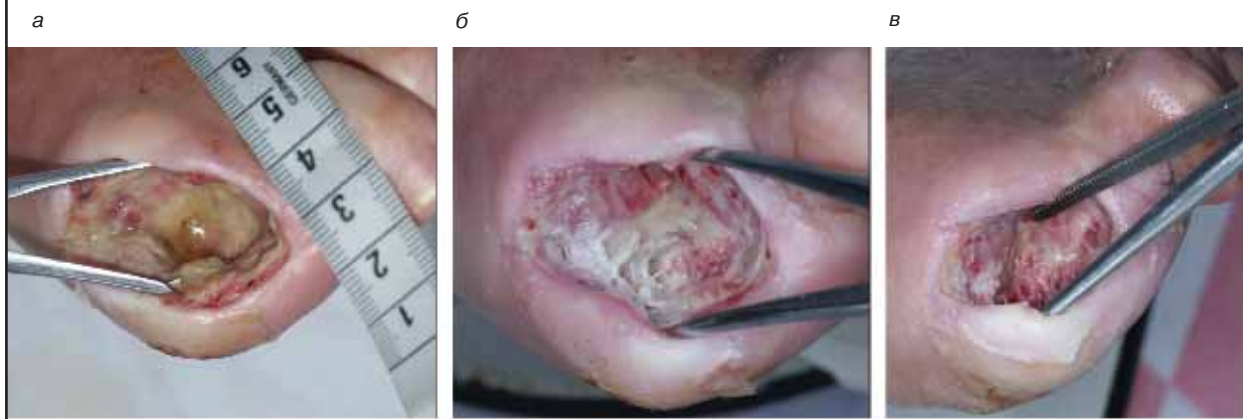
В результате хирургического лечения, заключавшегося в санации гнойных очагов (экзартикуляция пальцев, некрэктомия, вскрытие и дренирование) удавалось достигнуть уменьшения микробной контаминации, однако, учитывая невозможность первично-радикального пособия, в ранах сохраня-

Рис. 12. Нейроишемический позиционный язвенный дефект пяточной области у больной СД, развившийся в результате ишемического некроза за время нахождения в реанимационном отделении, на фоне последующих обработок УЗ (всего 5 обработок) прослеживается четкая тенденция к очистке раны.**Рис. 13. Пациент с диагнозом: СД типа 2 тяжелого течения, декомпенсация. Диабетическая периферическая полинейропатия. СДС, нейропатическая форма 4-й степени, пандактилит III пальца правой стопы, некротическая флегмона срединного подошвенного ложа правой стопы. Лечение: экстренно выполнена экзартикуляция III пальца с резекцией головки плюсневой кости, вскрытие и дренирование флегмоны правой стопы, некрэктомия. Проведено 8 сеансов УЗ-кавитации.**

лась достаточно высокая степень обсемененности, что требовало продолжения антибактериальной терапии и интенсификации местного лечения.

Применение метода УЗ-кавитации приводило к более быстрому переходу воспалительной фазы раневого процесса в репаративную, что характеризовалось появлением в ранах сочных грануляций уже на 6–7-е сутки, уменьшением площади раны, появлением краевой и островковой эпителизации к 10–12-му дню. Это становилось возможным за счет вымывания фибрина, некротически измененных тканей и экссудата из труднодоступных участков раны с минимальной травматизацией здоровых тканей. Такая динамика раневого процесса объясняется еще и тем, что при кавитации происходит улучшение регионарной микрогемодинамики. На ЛДФ-грамме в ране и ближайших участках отмечено возрастание амплитуды кровотока.

Рис. 14. Динамика раневого процесса на стопе: а – после экзартикуляции I пальца с резекцией головки плюсневой кости; б, в – после УЗ-кавитации (всего 6 сеансов) у больной 74 лет с диагнозом: СДС, нейропатическая форма 4-й степени, прогрессирующая влажная гангрена I пальца левой стопы.



литуды колебания кривой и увеличение индекса микроциркуляции в среднем на 0,2.

При цитологическом исследовании после 2–3 сеансов отмечено преобладание нейтрофильных лейкоцитов с нормальной структурой ядра и цитоплазмы, активной полибластической и фибробластической реакцией клеточных элементов соединительной ткани.

В контрольной группе пациентов, схожей по демографическим критериям и клиническим проявлениям с СДС, отмечено более длительное течение фазы воспаления в среднем на 4–5 дней.

При традиционном лечении в цитограмме отмечено более позднее появление клеток, характерных для фазы пролиферации и дифференциации.

Кроме того, уже после 2–4 сеансов кавитации значительно снижалась степень бактериальности обсемененности, в среднем с 10^{11} – 10^8 до 10^6 – 10^7 КОЕ. Это объясняется как непосредственным бактерицидным эффектом УЗ, так и глубоким проникновением рабочего раствора (рис. 10).

Основным параметром оценки эффективности УЗ-терапии и сравнения ее с контрольной группой была избрана скорость очистки раны от некроза в 1 см^2 за сутки наблюдения. Скорость очищения ран от некрозов в группе УЗ-кавитации по сравнению с группой контроля была достоверно выше и составила ($M \pm \text{Std.Dev.}$)

$-0,14 \pm 0,02$ и $-0,07 \pm 0,03 \text{ см}^2/\text{сут}$ соответственно, при $p < 0,05$ (рис. 11).

За время применения методики УЗ-кавитации тяжелых осложнений не было. Возникающее капиллярное кровотечение на границе некрозов и неизменной ткани останавливали прижатием марлевым шариком. Несколько раз приходилось отказаться от кавитации в связи с выраженными болевыми ощущениями пациентов.

Клинические примеры, приведенные на рис. 12–14, демонстрируют изменения внешнего вида гнойных ран до и после кавитации.

Выводы

Таким образом, на основании наших наблюдений можно сделать вывод, что метод УЗ-кавитации с использованием аппарата "Sonoca-180" в комплексном лечении пациентов с осложненными формами СДС является эффективным дополнением к имеющимся способам местного лечения ран. Он позволяет в более короткие сроки достигнуть очищения ран и подготовить их к пластическому хирургическому вмешательству, что в свою очередь позволяет сократить сроки пребывания больного в стационаре.

Литература

1. Брискин Б.С., Прошин А.В., Кузнецов Е.В. и др. Основные направления в комплексной терапии больных с осложненными

формами стопы диабетика. *Международный медицинский журнал*. 2001; 8: 49–52.

2. Горюнов С.В., Ромашинов Д.В., Бутивецкий И.А. Гнойная хирургия. Атлас. Москва, 2004.

3. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. М., 1998.

4. Руководство по эксплуатации аппарата ультразвуковой кавитации "Sonoca 180". Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы.

5. Светухин А.М., Земляной А.Б. Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. *Consilium medicum* 2002; 4(10).

6. Храмликин В.Н., Дедова И.Ю. Синдром диабетической стопы. Методические указания. М., 2005.

7. Шляпников С.А. Хирургические инфекции мягких тканей – старая проблема в новом свете. *Инфекция в хирургии*. 2003; 1(1): 14–21.

8. Abrenholz D.H. Necrotizing fasciitis and other infections. In: Rippe J.M., Irwin R.S., Alpert J.S., Fink M.P. (eds). *Intensive Care Medicine*, 2nd ed Boston, Little, Brown. 1991, p. 1334.

9. Allland O.D. et al. Low-intensity ultrasound increases endothelial cell nitric oxide synthase activity and nitric oxide synthesis. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 637–43.

10. Ennis W.J., Foreman P. et al. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a randomized, double-blind, controlled, multi-center study. *MIST Ultrasound Diabetic Study Group. Ostomy Wound Manage* 2005; 51(8): 24–39.

11. M. McCarty Stanisic et al. Wound debridement with 25 kHz ultrasound. *Advances in skin and wound care*. 18(9): 484–90.

12. Suchkova V.N., Baggs R.B. et al. Ultrasound improves tissue perfusion in ischemic tissue through a nitric oxide dependent mechanism. *J Thromb Haemost* 2002; 88: 865–70.

13. Wysocki A.B., Staiano-Coico L., Grinnell F. Wound fluid from leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol*. 1993; 101 (1): 64–8.

Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций

И.С.Крысанов, А.Ю.Куликов

Лаборатория фармакоэкономики ММА им. И.М.Сеченова

Кинтраабдоминальным инфекциям относятся заболевания различной этиологии (чаще бактериальной), локализующиеся в брюшной полости и характеризующиеся ограниченным или распространенным процессом. К ограниченным, или локализованным, интраабдоминальным инфекциям относятся [1]: острый деструктивный холецистит и холангит, абсцесс печени, дивертикулит и острый деструктивный аппендицит без перитонита. К распространенным, или осложненным, интраабдоминальным инфекциям относятся: перитонит, интраабдоминальный абсцесс и инфицированный панкреонекроз.

Наиболее частой формой интраабдоминальной инфекции явля-

ется перитонит, как правило, вторичный, развившийся на фоне перфорации внутренних органов, деструктивного холецистита или аппендицита, панкреонекроза; в эту же группу относят и послеоперационный перитонит [1].

Перитонит относится к тяжелым интраабдоминальным инфекциям с неудовлетворительным прогнозом: летальность при распространенном перитоните за рубежом составляет от 30 до 60% [2]. В России общая летальность при распространенном перитоните в 1999 г. составила 38,5% [3].

В настоящее время отмечается устойчивый рост числа больных с генерализованными формами хирургической инфекции (за последние 50 лет частота больных сепсисом увеличилась в 50 раз) [4,

5]. Общая летальность даже в крупных, хорошо оснащенных клиниках при абдоминальном сепсисе не опускается ниже 24–35%, при развитии септического шока достигает 60–70%, а при наличии у пациента полиорганной недостаточности составляет 80–90% [3–10].

Экономический аспект лечения интраабдоминальных инфекций переводит данную проблему из разряда чисто медицинских в число медико-социальных. Затраты на лечение одного пациента с хирургическим сепсисом в период нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии в Америке и Европе составляют от 15 000 до 100 000–300 000 дол. США [8, 11]. Анализ данных литературы выявил недостаток публикаций по расчету затрат на терапию интраабдоминальных инфекций для РФ (была обнаружена только одна публикация [12]). Таким образом, актуальным является проведение фармакоэкономического анализа по анализу затрат на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций.

Цель исследования: проведение фармакоэкономического анализа антибактериальной фармакотерапии интраабдоминальных инфекций в хирургическом отделении.

Задачи исследования:

1. Изучить современные подходы к антибактериальной фармакотерапии интраабдоминальных инфекций.

2. Оценить эффективность современных схем антибактериальной фармакотерапии интраабдоминальных инфекций на основании опубликованных данных о клинических исследованиях эффективности этих схем.

3. Рассчитать стоимость основной антибактериальной фармакотерапии интраабдоминальных инфекций (стоимость лекарственных

Таблица 1. Препараты выбора при абдоминальных инфекциях [14–16]

Инфицированный некроз поджелудочной железы и/или забрюшинная септическая флегмона

Препараты выбора:

– карбапенемы (тиенам или меропенем)

Альтернативные препараты:

– максипим + метронидазол

– цефоперазон + сульбактам (сульперазон)

Дополнительные препараты:

– флуконазол

Вторичный распространенный перитонит вследствие деструкции полового органа или запущенной непроходимости кишечника

Препараты выбора:

– фторхинолоны или цефалоспорины III поколения + метронидазол

– максипим + метронидазол

– карбапенемы (тиенам или меропенем)

– цефоперазон + сульбактам (сульперазон)

Дополнительно:

– пробиотики

Послеоперационный перитонит

Препараты выбора:

– карбапенемы (тиенам или меропенем)

– максипим + метронидазол

– цефоперазон + сульбактам (сульперазон)

– пиперацillin/тазобактам+метронидазол

Обязательно:

– пробиотики

Третичный перитонит

Препараты выбора:

– карбапенемы (тиенам или меропенем)

– фторхинолоны + аминогликозид (амикацин) + метронидазол

Обязательно:

– пробиотики

ных средств [ЛС] и их введения) для наиболее популярных схем.

4. Рассчитать стоимость ЛС для коррекции нежелательных лекарственных реакций, возникших при проведении антибактериальной фармакотерапии.

5. Рассчитать стоимость пребывания пациентов в стационаре.

6. Рассчитать разницу затрат на данные виды фармакотерапии.

Современные схемы антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций

К одной из особенностей интраабдоминальных инфекций относят их полимикробную этиологию, связанную с ассоциациями аэробов и анаэробов, это и определяет сложность клинической оценки микробиологических данных. По этим причинам основополагающий принцип антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций заключается в необходимости применения препаратов, активных в отношении аэробов семейства *Enterobacteriaceae* и анаэробов, среди которых наиболее часто встречается *Bacteroides fragilis*. Б.Р.Гельфанд и соавт. приводят спектр частоты встречаемости микроорганизмов, выделенных из перитонеального экссудата у больных с вторичным перитонитом [13]: *Enterobacteriaceae* – 58%, *Bacteroides spp.* – 17%, *Pseudomonas spp.* – 13%, *Streptococcus spp.* – 8%, *Staphylococcus spp.* – 7%.

В качестве основной антибактериальной терапии интраабдоминальных

инфекций отечественные авторы рекомендуют: карбапенемы (тиенам или меропенем), цефоперазон + сульбактам (сульперазон), максипим + метронидазол, фторхинолоны или цефалоспорины III поколения + метронидазол (табл. 1) [14–16].

Зарубежные рекомендации в целом совпадают с рекомендациями отечественных авторов [17].

Рекомендуемые для монотерапии интраабдоминальных инфекций препараты включают: ингибиторозащищенные β-лактамы (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем), цефалоспорины II поколения с антианаэробной активностью (цефокситин, цефотетан) [17]. Также возможно применение ингибиторозащищенного цефалоспорины – цефоперазона/сульбактама.

В качестве комбинированных режимов терапии рекомендуются следующие схемы: цефуроксим или цефалоспорины III–IV поколения + антианаэробный препарат (метронидазол или клиндамицин), ципрофлоксацин + метронидазол, аминогликозид + антианаэробный препарат [17].

Так как большинство режимов антибактериальной терапии обладает приблизительно одинаковой эффективностью у пациентов с интраабдоминальными инфекциями [12, 18–23], то в этой категории предпочтение следует от-

давать менее токсичным и менее дорогим препаратам, имеющим узкий спектр активности.

Для проведения фармакоэкономического анализа были выбраны наиболее распространенные схемы антибактериальной терапии, рекомендуемые в отечественной литературе для терапии интраабдоминальных инфекций (три вида монотерапии и одна комбинированная схема) [14–16]:

- Имипенем/цисплатин (тиенам)
- Меропенем (меронем)
- Цефоперазон/сульбактам (сульперазон)
- Цефепим (максипим) + метронидазол

Фармакоэкономический анализ

Материал и методы

Методика анализа эффективности

Данные по клинической эффективности были взяты из опубликованных статей и обзоров по клинической эффективности сравниваемых схем антибактериальной фармакотерапии интраабдоминальных инфекций [12, 18–23]. В ходе метаанализа по эффективности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций не выявлено различий в эффективности как между моно- и комбинированной терапией, так и между различными видами монотерапии (табл. 2). Так, эффективность терапии имипенемом составляет 86%, меропенемом – 87,5%, цефепимом в комбинации

Таблица 2. Частота (в %) клинических исходов, осложнений и побочных эффектов при лечении больных с интраабдоминальной инфекцией [12, 18–23]

Показатель	Имипенем/ ципластин	Меропенем	Цефепим + метронидазол	Цефоперазон/ сульбактам
Средняя продолжительность лечения, дни	8,4	8,3	8,8	8,6
Эффективность	86	87,5	85,3	86,8
Смена антибиотика	14,8	13,5	9,5	6,6
Раневая инфекция с лихорадкой	1,6	1,5	нд	нд
Дополнительное хирургическое вмешательство	7,4	7,8	2,1	8,0
Дополнительно возникшая инфекция мочевыводящих путей	8	5	13	нд
Дополнительно возникшая бактериемия	7	7,5	6	8
Дополнительно возникшая раневая инфекция	7	нд	4	5
Дополнительно возникшая пневмония	7	нд	5,0	3,0
Дополнительно возникший кандидоз слизистых оболочек или кожи	4,0	нд	2	2,3
Колит	4	нд	1	нд
Инфекция в месте венозного катетера	2	нд	1	нд
Другие инфекции	4	нд	2	4
Побочные эффекты				
тошнота	24	нд	24	21,2
диарея	20	нд	15	12
рвота	13	нд	13	6

Примечание. нд – нет данных.

с метронидазолом – 85,3%, цефоперазоном/сульбактамом – 86,8%.

Для метаанализа были отобраны 468 человек с патологиями: послеоперационный перитонит, абсцесс брюшной полости, панкреонекроз, аппендицит. Тяжесть состояния больных в среднем составляла 15 баллов по шкале APACHE II. Пациенты получали один из указанных антибиотиков в стационаре в стандартной рекомендуемой дозе внутривенно (цефепим 2 г + метронидазол 0,5 г 2 раза в день, имипенем/цисплатин 0,5 г 3 раза в день, цефоперазон/сульбактам 2 г 2 раза в день). Как видно из табл. 2, эффективность сравниваемых схем и продолжительность лечения достоверно не различались. Также в табл. 2 приведена частота развития побочных эффектов: тошноты, рвоты, диареи.

Методика анализа затрат

В данном исследовании были оценены прямые медицинские затраты на курс антибактериальной фармакотерапии интраабдоминальных инфекций средней тяжести. К прямым медицинским затратам были отнесены следующие затраты:

- на антибактериальные ЛС и

средства их введения (табл. 3–5);

- на дополнительные ЛС при смене схемы лечения (данные о затратах, связанных со сменой схемы лечения и назначением других антибактериальных ЛС, были взяты из исследования А.С.Бекетова и соавт. [12]);

- на лечение осложнений (для расчета стоимости возможных осложнений и связанных с этим возможных дополнительных хирургических вмешательств использовались расценки ФОМС за 2006 г. для релапаротомии – оперативное вмешательство 3-й категории сложности);

- на лечение побочных эффектов (для расчета затрат на лечение нежелательных лекарственных реакций была использована стоимость стандартных курсов для лечения тошноты, рвоты и диареи: метоклопромид 0,01 г 3 раза в день, лоперамид 0,02 г 2 раза в день, энтеродез 5 г 3 раза в день);

- на диагностику и пребывание в клинике (затраты на диагностику пациентов рассчитывались по стандартному набору диагностических процедур, стоимость которых по преискуранту ММА им. И.М.Сеченова приведена в табл. 6, там же приведена стоимость койки для расчета затрат на пре-

бывание пациентов в стационаре).

Источники данных о затратах – оптовые цены ЛС (ЦВ Протек, Сиа Интернешнл, Шрея Корпорэйшн за март 2007 г.), преискурант ММА им. И.М.Сеченова на оказание платных услуг от 01.01.2007.

Анализ "минимизации затрат"

В качестве фармакоэкономического метода был выбран анализ "минимизации затрат" (cost minimization analysis – CMA), так как сравниваемые схемы лечения имеют равную клиническую эффективность. Для корректного сравнения их фармакоэкономических преимуществ необходимо рассчитать разницу затрат на данные виды фармакотерапии.

Расчет проводят по формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где CMA – разница затрат сравниваемых вмешательств; DC_1 – прямые затраты при 1-м методе лечения; DC_2 – прямые затраты при 2-м методе лечения.

С целью более наглядного представления результатов была рассчитана экономия денежных средств при применении менее затратного ЛС и упущенных возможностей при лечении более затратным ЛС (Q) по формуле:

Таблица 3. Стоимость антибиотиков при лечении больных с интраабдоминальной инфекцией (по данным крупнейших российских дистрибьюторов ЛС)

Название препарата	Дозировка	Производитель	Стоимость	
			дол. США	руб.
Тиенам для внутримышечных инъекций	Флакон 500 мг	Merk Sharp&Dohme	22,23	589,42
Меронем для внутривенного применения	Флакон 1 г №10	AstraZeneca	675,45	17 909,29
Меронем для внутривенного применения	Флакон 500 мг №10	AstraZeneca	321,57	8526,3
Максипим, порошок для инъекций	Флакон 500 мг	Bristol Myers Squibb	9,14	242,34
Максипим, порошок для инфузий	Флакон 1 г	Bristol Myers Squibb	15,58	413,1
Сульперазон, порошок для инъекций	Флакон 2 г	Pfizer	17,58	466,13
Метронидазол, раствор для инфузий	0,5% раствор 100 мл	Ahlcon Parenterals	0,6	15,91

Таблица 4. Стоимость вспомогательных материалов для проведения инъекций/инфузий

Расходуемые материалы	Производитель	Стоимость, руб.
Система для инфузионного введения	Telets Pharmaceuticals	5,57
Шприц одноразовый с иглой 5 мл	Восток ОАО	1,86
Периферический катетер	Apexmed International B.V	20,22
Раствор глюкозы 5% (250 мл)	ЮграФарм ОАО	23,60
Раствор хлорида натрия 0,9% (250 мл)	Рестер ЗАО	26,78
Итого...		78

Таблица 5. Стоимость курса антибиотиков

Стоимостный показатель	Меронем	Тиенам	Сульперазон	Цефепим + метронидазол
Среднее количество дней лечения	8,3	8,4	8,6	8,8
Суточная доза, г	1,5	1,5	Цефоперазон 4/ Сульбактам 2	Цефепим 4/ Метронидазол 1
Стоимость курса, руб.	21 230,49	14 853,38	8 017,44	14 821,14

$$Q = CMA/C_{low}$$

где: C_{low} – затраты на лечение менее затратным ЛС, руб./чел.

Показатель "упущенных возможностей" показывает, сколько дополнительно пациентов можно пролечить при переходе на менее затратное ЛС.

Результаты

В результате проведенных расчетов установлено, что прямые медицинские затраты на лечение одного случая интраабдоминальной инфекции для группы пациентов, получавших меропенем, составили 37 652 руб., имипе-

нем/циластатин – 32 205 руб., цефепим + метронидазол – 28 935 руб., цефоперазон/сульбактам – 21 385 руб. (табл. 7).

На рисунке показано, что в структуре прямых медицинских затрат от 40 до 60% приходится на стоимость собственно антибакте-

Таблица 6. Стоимость медицинских услуг, оказываемых при интраабдоминальной инфекции

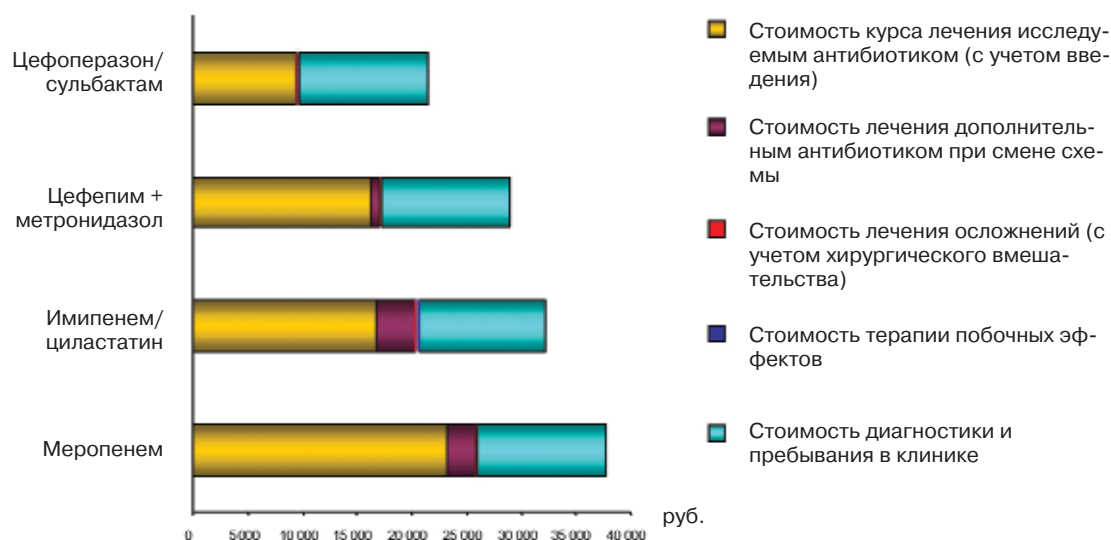
Вид лабораторной диагностики	Стоимость услуги по прейскуранту, руб.	Количество применений в процессе лечения	Стоимость услуги в процессе лечения, руб.
Общий анализ крови	300	3	900
Биохимический анализ крови (общий белок, альбумины/глобулины, холестерин, триглицериды, билирубин)	890	2	1780
общий, прямой, мочевины, креатин, мочевиная кислота, калий, натрий, железо, АСТ, АЛТ, γ -ГТП, щелочная фосфатаза, КФК)			
Копрологическое исследование	220	2	440
Исследование биологического материала на флору с изучением свойств возбудителя и определением чувствительности к антибиотикам	500	1	500
УЗИ брюшной полости	400	2	800
Рентгенообзорная брюшная полость без латерографии	800	1	800
Консультация ведущего специалиста	800	3	2400
Стоимость койкодня (в общей 3-, 4-местной палате)	500	8	4000
Итого...	4410		11 620

Таблица 7. Расчет стоимости (в руб.) терапии исследуемыми препаратами

Прямые медицинские затраты на терапию, руб.	Меропенем	Имипенем/циластатин	Цефоперазон/сульбактам	Цефепим + метронидазол
Стоимость курса лечения исследуемым антибиотиком (с учетом введения)	23 173	16 820	9 360	16 194
Стоимость лечения дополнительным антибиотиком при смене схемы	2 703	3 477	121	935
Стоимость лечения осложнений (с учетом хирургического вмешательства)	156	148	159	40
Стоимость терапии побочных эффектов	нд	141	125	146
Стоимость диагностики и пребывания в клинике	11 620	11 620	11 620	11 620
Итого...	37 652	32 205	21 385	28 935

Примечание. нд – недостоверно.

Структура прямых медицинских затрат на антибактериальную терапию.



риальных ЛС. Стоимость диагностики и пребывания в стационаре для всех групп равна и составляет 11 620 руб.

Обсуждение

В данном исследовании оценены прямые медицинские затраты на курс антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций и проведен анализ "минимизации затрат".

Анализ минимизации затрат показал, что при переходе с более затратных схем (меропенем, имипенем/дисплатин, цефепим + метронидазол) на менее затратную (цефоперазон/сульбактам) возможно снижение прямых медицинских затрат от 7550 до 16 267 руб. (от 57 до 74%). Таким образом, при равной клинической эффективности приведенных схем антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций переход на использование схемы цефоперазон/сульбактам гипотетически позволяет снизить прямые медицинские затраты более чем в 1,5 раза, при условии что антибиотикорезистентность возбудителей совпадает с таковой в условиях клинических исследований. Необходимо отметить, что полученные результаты не могут считаться всеобъемлюще достоверными и окончательными, тем не менее, они в некоторой степени отражают затраты на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций и могут

служить прообразом для проспективного рандомизированного клинико-экономического исследования.

Литература

1. Ефименко НА, Яковлев СВ. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций. *Consilium medicum*. 2004; 6(1).
2. Bobnen JM. Antibiotic therapy for abdominal infection. *World J Surg* 1998; 22(2): 152–7.
3. Гельфанд БР, Филимонов МИ, Бурневич СЗ. Абдоминальный сепсис. *Рус. мед. журн.* 1999; 5: 6–7.
4. Гринев МВ, Громов МИ. Сепсис. Полемика аспекты проблемы. *Вестн. хирургии* 1997; 4: 56–9.
5. Глузов ВЯ, Кириянов НА, Баженов ЕЛ. Острый перитонит: Органопатология, пато- и танатогенез. Изд-во Удмуртского ун-та, 1993.
5. Гринев МВ, Баженко С.Ф., Кулибаба ДМ, Громов МИ. Септический шок. *Вестн. хирургии* 2004; 163(2): 12–7.
6. Алексеев СА. Абдоминальный хирургический сепсис. Минск: Юнипак, 2005.
7. Гельфанд БР, Гологорский ВА, Бурневич СЗ. и др. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. *Стратегия и тактика лечения. Вестн. интенсив. тер.* 1997; 1: 10–6.
8. Ерюхин ИА, Шляпников СА. Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы). *Хирургия*, 2000; 3: 44–6.
9. Руднов ВА. Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса. *Антибиот. и химиотер.* 2000; 45(7): 3–5.
10. Parillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1471–7.
11. Zimmerman II, Ringer TV. Inflammatory responses in sepsis. *Crit Care Clin* 1992; 8: 163–89.
12. Бекетов АС, Сидоренко СВ, Писарев ВВ. и др. Клинико-экономическая оценка антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций. *Качествен. клин. практика* 2002; 3:
13. Гельфанд БР, Бурневич СЗ, Гельфанд ЕБ. Антибактериальная терапия абдоминального сепсиса. *Вестн. интенсив. тер.* 1998; *Сборник "Антибактериальная терапия"*.
14. Белоусов ЮБ, Шатунов СМ. Антибактериальная химиотерапия. М., Ремедиум, 2001.
15. Гельфанд ЕБ, Филимонов МИ, Бурневич СЗ. Абдоминальный сепсис. *Рус. мед. журн.* 1998; 6(11): 697–706.
16. Гельфанд ЕБ. и др. Антибиотики и химиотерапия. 1999; 44(11): 17–22.
17. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect* 2002; 3: 175–233.
18. Jauregui LE, Appelbaum PC, Fabian TC et al. A randomized clinical study of cefoperazone and sulbactam versus gentamicin and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1990; 3: 423–33.
19. Greenberg RN, Cayavec P, Danko LS et al. Comparison of cefoperazone plus sulbactam with clindamycin plus gentamicin as treatment for intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1994; 3: 391–401.
20. Jaspers CA, Kieft H, Speelberg B et al. Meropenem versus cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious infections in elderly patients. *Antimicrobial Agents & Chemother* 1998; 5: 1233–8.
21. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. Verwaest C, Belgian Multicenter Study Group. *Clinical Microbiology & Infection* 2000; 6: 294–302.
22. Solomkin JS, Reinhardt HH et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996; 233(3): 303–15.
23. Barie PS et al. *Arch Surg* 1997; 132: 1294–302.

— * —

Фторхинолоны в лечении инфекций в хирургии и интенсивной терапии: место и эффективность левофлоксацина

Б.З.Белоцерковский, Е.Б.Гельфанд, Т.В.Попов, В.И.Карабак, Б.Р.Гельфанд
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ
Российского государственного медицинского университета,
Городская клиническая больница №1, Москва

Введение

Общая характеристика фторхинолонов

Фторхинолоны на сегодняшний день являются единственной группой антимикробных средств, которая может сравниться с β -лактамами по значению в лечении инфекций у хирургических больных.

Фторированные хинолоны (ФХ) обладают рядом существенных преимуществ, которые объясняют их высокую эффективность в лечении наиболее тяжелых инфекций, в том числе у хирургических больных. Это, во-первых, уникальный механизм бактерицидного действия этих препаратов на микробную клетку, который связан с ингибированием двух ключевых ферментов из класса топоизомераз, ответственных за ранние стадии биосинтеза и репликации ДНК: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. В результате ФХ сохраняют активность в отношении микроорганизмов, резистентных к другим классам антибиотиков. Несмотря на повреждение ДНК бактерий, на клетки эукариотов ФХ не оказывают мутагенного действия. Во-вторых, ФХ обладают выгодными особенностями фармакокинетики: большим объемом распределения, высокой степенью проникновения в органы и ткани, длительным периодом полувыведения, клинически значимым постантибиотическим эффектом в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, низким связыванием с сывороточными белками. Кроме того, ФХ отличаются высокой биодоступностью при приеме внутрь. Это позволяет применять пероральные формы препаратов и проводить ступенчатую терапию при наличии клинических показаний.

В-третьих, ФХ обладают низкой токсичностью и хорошей переносимостью, в том числе при длительном применении [8, 11].

При терапии ФХ наиболее часто (в диапазоне от 3 до 20%, по данным разных авторов) наблюдают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и кожные реакции. Также отмечают тендиниты и тендовагиниты, преимущественно ахиллова сухожилия.

Классификация.

Эволюция фторхинолонов

Согласно современной классификации [13] выделяют четыре поколения хинолонов-ФХ:

I. Налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая кислота

II. Ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин

III. Левофлоксацин, спарфлоксацин

IV. Моксифлоксацин, гатифлоксацин

Первый хинолон был получен в 1962 г. случайно в процессе очистки хлорохина – вещества с антималярийными свойствами. Это была налидиксовая кислота, которую более 40 лет применяют для лечения инфекций мочевых путей.

Дальнейший поиск фармакологов был направлен на разработку соединений, обладающих достаточной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, атипичных и анаэробных возбудителей. Последние полтора десятилетия характеризуются созданием новых представителей ФХ (III–IV поколение), обладающих значимыми фармакодинамическими и фармакокинетическими преимуществами.

В 1993 г. после многоцентровых клинических испытаний рекомендован для применения левофлоксацин – левовращающийся изомер офлоксацина. Последний представляет собой рацемическую смесь D- и L-оптических изомеров, причем антимикробное действие препарата определяется именно L-изомером. Левофлоксацин (L-офлоксацин) в 8–128 раз более активен, чем D-офлоксацин, и в 2–4 раза более активен, чем рацемат. В России левофлоксацин (Таваник) зарегистрирован и разрешен для применения в 2000 г.

Мы не ставим своей целью подробный анализ свойств и особенностей левофлоксацина, его безопасности и переносимости, тем более что этому посвящен целый ряд оригинальных и обзорных работ, в том числе отечественных авторов [4, 6–8, 11, 18–20]. С практической точки зрения большой интерес представляет сравнение левофлоксацина и наиболее часто применяемого в хирургической клинике ФХ – цiproфлоксацина (табл. 1).

Левофлоксацин не уступает цiproфлоксацину по активности в отношении грамотрицательных энтеробактерий. Проведенное в Японии масштабное многоцентровое исследование продемонстрировало более чем 90% чувствительность грамотрицательных возбудителей к левофлоксацину, по которой препарат значительно превосходил цiproфлоксацин и офлоксацин [41]. По нашим наблюдениям, штаммы клебсиелл, протеев и кишечной палочки, резистентные к цiproфлоксацину, сохраняют высокую чувствительность к левофлоксацину [12]. Следует особо остановиться на антисинегнойной активности двух ФХ.

Ципрофлоксацину традиционно приписывается лидерство по действию на *P. aeruginosa* среди всех ФХ. Однако в связи с ростом резистентности псевдомонад к ципрофлоксацину в настоящее время этот препарат не может рассматриваться в качестве надежного антисинегнойного средства. Левофлоксацин проявляет вариабельную активность против синегнойной палочки, его МПК₅₀ и МПК₉₀ составляют 2 и 8 мкг/мл соответственно. Описаны воздействия левофлоксацина на цефтазидим-резистентные штаммы *P. aeruginosa*, его синергизм при комбинации с другими антипсевдомонадными антибиотиками (цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемами) [4]. По сообщению A.Lanzaferme и соавт. (2005 г.), активность левофлоксацина против грамотрицательных палочек, включая полирезистентные штаммы, равна или превышает таковую ципрофлоксацина. В частности, чувствительность *P. aeruginosa* к левофлоксацину и ципрофлоксацину была одинаковой (75%), тогда как активность левофлоксацина в отношении *S. maltophilia* была значительно выше (90,6% по сравнению с 31,2%) [30]. Левофлоксацин обладает значительно более выраженной, чем у

ципрофлоксацина, активностью в отношении грамположительных возбудителей. По данным многоцентрового изучения 879 штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных в различных регионах России, МПК левофлоксацина в отношении 584 метициллиночувствительных штаммов (MSSA) колебалась от 0,06 до 16 мг/л, а МПК₉₀ равнялась 0,5 мг/л; в отношении MRSA эти показатели составляли 0,125–16 и 8 мг/л. В отношении обоих видов стафилококков активность левофлоксацина была выше, чем ципрофлоксацина, но уступала моксифлоксацину [29]. Этот факт весьма важен для планирования антибактериальной терапии хирургическим больным с перитонитом, нозокомиальной пневмонией, инфекциями кожи и мягких тканей, бактериемией, в этиологии которых значительное место принадлежит стафилококкам и стрептококкам. Есть данные о том, что левофлоксацин может действовать в отношении чувствительных к нему штаммов MRSA даже быстрее, чем ванкомицин. Доказано также, что левофлоксацин проникает в формируемые стафилококками биопленки, в которых ванкомицин малоактивен. Это актуально для лечения катетер-ассоциирован-

ных инфекций и инфекций имплантатов [4]. Наконец, левофлоксацин проявляет значительную активность против возбудителей с внутриклеточной локализацией, что позволяет с успехом применять препарат при инфекциях, вызванных микоплазмами, хламидиями и легионеллами [6, 11, 42].

Благоприятный фармакокинетический профиль позволяет применять левофлоксацин 1 раз в сутки. При инфекциях средней степени тяжести допустим прием препарата per os. Немаловажно, что левофлоксацин можно применять в режиме ступенчатой терапии, причем при переходе на пероральный способ введения не требуется коррекция дозы.

Показания к назначению левофлоксацина.

Возможности применения у хирургических больных

Левофлоксацин уже давно не рассматривают как исключительно "респираторный" антибиотик. В настоящее время определено множество показаний для его применения в соответствии с широтой антимикробного спектра и достаточным проникновением препарата в большинство тканей и сред организма. В России Тава-ник разрешен для лечения остро-

Таблица 1. Сравнение фармакодинамических и фармакокинетических свойств ципрофлоксацина и левофлоксацина [4, 7, 11, 21, 23, 25, 26, 28, 33, 40, 43]

Характеристика	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин
Характер действия	Бактерицидный	Бактерицидный
Спектр антимикробной активности	Энтеробактерии MSSA	Энтеробактерии Стрептококки (в том числе пенициллин- и эритромицин-резистентные штаммы) Стафилококки
Необходимость сочетания с антианаэробными препаратами при смешанных инфекциях	+	+
Биодоступность, %	63–77	99
C _{max} , мкг/мл (доза 500 мг)	2,2	5
AUC, мкг/л × ч	10	44
Отношение AUC свободной фракции/МПК (оптимально ≥25)	7	35
T _{1/2} , ч	3,0–3,4	6–8
Выведение с мочой, %	27–34, метаболит 10 (после приема внутрь) 53–61 (после внутривенного введения)	75–90, метаболит 5
Среднее число пассажей патогенов, приводящее к повышению МПК в 4 раза	9,1	24,1
Кратность приема, раз в сутки	2–3	1
Рекомендуемая суточная доза при тяжелых инфекциях, внутривенное введение, мг	800–1600	500–750
Необходимость коррекции дозы при переходе с внутривенного на пероральный путь введения	+	–
Количество генериков на отечественном рынке	Свыше 65	3 в России, 1 на Украине

МПК – минимальная подавляющая концентрация.

го синусита, обострений хронического бронхита, внебольничной пневмонии, неосложненных и осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатита, инфекций кожных покровов и мягких тканей, септицемии/бактериемии, связанной с перечисленными выше показаниями, интраабдоминальной инфекции, а также для комплексного лечения лекарственно-устойчивой формы туберкулеза.

Широкий спектр бактерицидной активности, высокая биодоступность препарата при пероральном приеме, хорошее проникновение в органы и тканевые жидкости, стабильность молекулы левофлоксацина в организме, длительный период полувыведения и его хорошая переносимость пациентами, а также обширный опыт применения препарата в клинике по уже утвержденным показаниям позволяют рассматривать возможность лечения левофлоксацином значительно более широкого круга инфекций, чем это предусмотрено в инструкции. К настоящему времени опубликованы клинические наблюдения об успешном применении левофлоксацина при бактериемии, инфекциях костей и суставов; для профилактики и лечения инфекций у больных с нейтропенией; при брюшном тифе, паратифах, генерализованном салмонеллезе, шигеллезе, холере и сибирской язве; легионеллезе и хламидиозе; микоплазменной инфекции (туберкулез, нетуберкулезные микобактериозы, лепра); гнойно-воспалительных процессах полости малого таза у гинекологических больных; в офтальмологической практике перорально и местно [5, 9, 10, 14, 15, 19, 20, 22, 24, 27, 34, 36]. Большой интерес представляет изучение возможности применения левофлоксацина для лечения вторичных гнойных бактериальных менингитов [4, 6].

Благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики левофлоксацина, высокий профиль безопасности препарата позволяют рекомендовать его для лечения инфекций различной локализации и степени тяжести у больных хирургического профиля. Нам известно лишь небольшое число сообщений об опыте применения

левофлоксацина при хирургических интраабдоминальных инфекциях. В многоцентровом исследовании было установлено, что при лечении левофлоксацином 137 больных с интраабдоминальными инфекциями клинический эффект составил 93,4%, а при лечении 129 больных ципрофлоксацином с метронидазолом – 90,7% [38].

Н.А.Ефименко указывает на высокую клиническую эффективность левофлоксацина при внебольничном перитоните вследствие деструкции и перфорации органа [2]. Предварительные данные свидетельствуют о сокращении длительности терапии левофлоксацином при внебольничном перитоните по сравнению со стандартными схемами лечения, что снижает общую стоимость терапии. В настоящее время в Европе проходят два крупных исследования в этой области, результаты которых еще не опубликованы.

Применение левофлоксацина для лечения различных инфекций у хирургических больных выглядит обоснованным с микробиологических позиций.

Известно, что ведущую роль в этиологии "внебольничных" интраабдоминальных инфекций (ИАИ) играют грамотрицательные возбудители, главным образом энтеробактерии (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*), псевдомонады, а также неспорообразующие анаэробы (особенно *B. fragilis*). Частота выделения грамположительных микроорганизмов приближается к 30%. В настоящее время при внебольничном перитоните наиболее часто применяют ингибитор-защищенные β-лактамы (амоксиклав/клавуланат, тикарциллин/клавуланат), а также комбинации цефалоспоринов II–III поколения с метронидазолом или аминогликозидов с линкозамидами. Указанные режимы не лишены существенных недостатков из-за увеличения числа штаммов энтеробактерий, устойчивых к цефалоспорином и гентамицину. Кроме того, указанные препараты лишены природной активности в отношении энтерококков. Из альтернативных режимов терапии предлагается использовать ФХ в сочетании с метронидазолом [1, 3]. Первым ФХ, показавшим хорошие результаты при лечении

больных с ИАИ, был ципрофлоксацин. Препарат весьма активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий, действует на стафилококки и микроорганизмы с внутриклеточной локализацией. Ципрофлоксацин обладает достаточно высокой природной активностью в отношении *P. aeruginosa*, сравнимой с таковой наиболее действенных в отношении этого возбудителя препаратов – меропенема и цефтазидима [17]. К сожалению, ципрофлоксацин характеризуется низкой активностью в отношении стрептококков и отсутствием действия на анаэробы. Ципрофлоксацин, как и другие ФХ, реальным эффектом против энтерококков не обладает, однако в отличие от цефалоспоринов не является фактором риска суперинфекции *E. faecium* и *E. faecalis*, поэтому рациональна периодическая замена β-лактамов на ФХ, значительно уменьшающая частоту выделения энтерококков в стационаре [4].

В работах, опубликованных во второй половине 80-х годов, сообщалось, что клиническая и бактериологическая эффективность ципрофлоксацина при лечении различных форм перитонита и инфекций желчевыводящих путей приближалась к 90% [31, 35]. В последнее десятилетие наблюдали неуклонное снижение чувствительности госпитальной микрофлоры, в том числе псевдомонад, к ципрофлоксацину, что явилось следствием его неоправданно широкого лечебного и профилактического применения в различных областях медицины, в том числе и в амбулаторной практике [4]. Определенную роль в распространении резистентности к ципрофлоксацину сыграл выход на фармацевтических рынок многочисленных генериков препарата. По данным исследования, проведенного в клинике факультетской хирургии РГМУ в 2002–2004 гг., чувствительность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину не превышает 45%, *Acinetobacter spp.* – 7%, *K. pneumoniae* – 30%, *E. coli* – 50% [12]. Основным механизмом развития устойчивости бактерий к ципрофлоксацину являются мутации по ДНК-гиразе.

Левофлоксацин может быть хорошей альтернативой "ранним" ФХ в лечении перитонита, учиты-

вая более высокую активность против энтерококков и стрептококков, при этом его активность в отношении грамотрицательных энтеробактерий существенно не отличается от ципрофлоксацина и офлоксацина. Левофлоксацин следует назначать для эмпирической терапии ИАИ в комбинации с метронидазолом [1, 2].

В микробиологической структуре ИАИ, развивающихся в послеоперационном периоде или во время пребывания больного в стационаре, особое значение приобретают коагулазонегативные стафилококки, нозокомиальные штаммы энтерококков, а также *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*. Эти микроорганизмы отличаются высокой резистентностью к антибиотикам. Левофлоксацин рекомендован при нозокомиальном перитоните у пациентов, не получавших антибиотиков длительно [3].

Наиболее частыми возбудителями нозокомиальной пневмонии у хирургических больных являются золотистый стафилококк, ацинетобактер, синегнойная палочка и клебсиеллы. Реже из секрета нижних дыхательных путей у больных с нозокомиальными пневмониями выделяют другие энтеробактерии (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*), а также коагулазонегативные стафилококки. По нашим наблюдениям, факторами риска развития пневмонии, вызванной полирезистентными грамотрицательными неферментирующими микроорганизмами, являются проведение многодневной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), предшествующая антибиотикотерапия и синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Данные о чувствительности основных возбудителей нозокомиальной пневмонии к левофлоксацину приведены в табл. 2.

Значения МПК для стафилококков приведены согласно данным российского многоцентрового

исследования активности хинолонов в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus*, опубликованным в 2002 г. [29]. Таким образом, левофлоксацин проявляет достаточную активность в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии. Согласно данным многоцентрового проспективного рандомизированного исследования монотерапия левофлоксацином при нозокомиальной пневмонии у взрослых не уступала по клинической эффективности лечению имипенемом/циклостатином (58,1 и 60,6%) [39]. Что касается больных с нозокомиальной пневмонией, связанной с ИВЛ, то клиническая эффективность при лечении левофлоксацином составила 58,6 и 63,1% – при лечении имипенемом/циклостатином [37].

Левофлоксацин (наряду с другими антибактериальными препаратами) рекомендован для эмпирического лечения нозокомиальной пневмонии у больных хирургических отделений, а также включен в формуляр терапии госпитальной пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии (в том числе связанной с ИВЛ) [1].

Собственные наблюдения Материал и методы

В клинике факультетской хирургии лечебного факультета РГМУ на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с 2000 по 2006 г. накоплен большой опыт применения левофлоксацина для лечения и профилактики инфекций различной локализации и степени тяжести у хирургических больных. Основными показаниями для назначения препарата были: неосложненные формы ИАИ (без распространенного перитонита: хирургические инфекции желчевыводящих путей, дивертикулит, деструктивные формы аппендицита); вторичный

внебольничный перитонит вследствие деструкции органов брюшной полости, нозокомиальные ИАИ-осложнения (деструктивный панкреатит, послеоперационный перитонит), нозокомиальная пневмония, а также целлюлит на фоне трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью. Кроме того, мы применили левофлоксацин для периоперационной антибиотикопрофилактики у 28 больных с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином, оперированных в плановом порядке. Подробная нозологическая характеристика пациентов, получавших левофлоксацин, представлена в табл. 3.

Возраст больных колебался от 19 до 82 лет (54,1±17,7 года). Оценка тяжести состояния по APACHE II в начале лечения была от 2 до 15 баллов, в среднем 11,5±3,6 балла. У большинства больных присутствовали три признака и более системного воспаления, что свидетельствовало о наличии сепсиса: 3 признака (SIRS III) – у 49 больных, 4 признака (SIRS IV) – у 76 больных. Проявления органной недостаточности, гипоперфузии или гипотензии, которые свидетельствовали о наличии тяжелого сепсиса, мы выявили у 23 (15%) больных. Пациентам с септическим шоком и APACHE II > 15 баллов левофлоксацин обычно не назначали, поскольку в данном случае показана антибактериальная терапия в "максимальном", деэскалационном режиме.

При назначении левофлоксацина (Таваник) учитывали установленные противопоказания: гиперчувствительность к ФХ, судорожный синдром, надрыв сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами/ФХ, беременность, период лактации, подростковый возраст (до 18 лет). Пожилым больным препарат назначали с осторожностью в связи с высокой вероятностью сопутствующего снижения почечной функции, в процессе лечения показатели креатинина и мочевины контролировали ежедневно.

Эффективность лечения левофлоксацином оценивали в первые 48–72 ч по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями Европейского руководства по клинической оценке противомикробных

Таблица 2. Активность левофлоксацина в отношении основных возбудителей нозокомиальной пневмонии [29, 44]

Возбудитель	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
MSSA	0,25	0,5	0,06–16
MRSA	0,25	8	0,125–16
<i>K. pneumonia</i>	0,25	0,5	0,06–18
<i>A. baumannii</i>	0,12	16	0,06≥16
<i>P. aeruginosa</i>	1	8	0,03≥16
<i>Citrobacter freundii</i>	0,06	1	0,015–8
<i>P. mirabilis</i>	0,06	0,12	0,015–4

ных лекарственных средств (1993 г.). Пациентам с положительной динамикой введение препарата продолжали, а при отсутствии клинического улучшения в первые 3 сут производили смену режима антимикробного лечения.

У 65 больных определили концентрацию прокальцитонина – объективного маркера системной воспалительной реакции бактериальной этиологии – до начала и в процессе лечения левофлоксацином. Для экспресс-диагностики применяли полуколичественный иммунохроматографический метод определения концентрации PCT в плазме или сыворотке крови (BRAHMS PCT-Q).

Применяли Таваник ("Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ", Германия) в дозе 500–750 мг 1 раз в сутки в виде инфузии продолжительностью 1 ч. У больных с ИАИ левофлоксацин комбинировали с метронидазолом в дозе 1,5 г в сутки внутривенно.

Больным с целлюлитом на фоне трофических язв назначали только таблетированную форму левофлоксацина в дозе 500 мг в сутки.

Продолжительность лечения левофлоксацином при неосложненных ИАИ не превышала 3–5 дней, а в остальных случаях составила от 7 до 14 дней. У 65% больных препарат применяли в режиме ступенчатой терапии: в течение 3–7 дней вводили парентеральную форму, затем переходили на таблетированную без изменения дозировки.

Для периоперационной профилактики у плановых абдоминальных и сосудистых больных первую дозу (500 мг) левофлоксацина вводили внутривенно капельно за 30 мин до кожного разреза, препарат в такой же дозе однократно вводили парентерально и в ближайшие 2 сут послеоперационного периода.

Результаты и обсуждение

Наши наблюдения свидетельствуют о высокой клинической эффективности лечебного и профилактического применения левофлоксацина у хирургических больных.

Как и ожидалось, наилучшие результаты были получены при лечении неосложненных внебольничных ИАИ – у 95% больных на фоне короткого курса лечения левофлоксацином отмечено гладкое течение

послеоперационного периода. Лишь у 2 больных развилось нагноение операционной раны.

Левофлоксацин продемонстрировал высокую клиническую эффективность в лечении вторичного внебольничного перитонита и нозокомиальной пневмонии – 83,3% благоприятных результатов. У четверых больных с внегоспитальным перитонитом потребовалась смена режима антимикробной терапии, однако 2 из них умерли, несмотря на лечение карбапенемами и повторные оперативные вмешательства.

Терапия левофлоксацином позволила добиться выздоровления или клинического улучшения у 30 из 36 больных с нозокомиальной пневмонией. У 4 больных с нозо-

комиальной пневмонией, связанной с ИВЛ, и у 2 больных с нозокомиальной пневмонией, связанной с ОИТ, вне ИВЛ мы были вынуждены сменить режим антибиотикотерапии. У 2 пациентов к лечению добавили ванкомицин в связи с выделением MRSA из секрета нижних дыхательных путей, 4 больных с инфекцией, вызванной грамотрицательными неферментирующими палочками, назначили карбапенемы или цефоперазон/сульбактам в комбинации с амикацином. Несмотря на коррекцию режима антимикробного лечения в соответствии с результатами микробиологического исследования, 3 из этих больных с нозокомиальной пневмонией умерли.

Таблица 3. Нозологическая характеристика больных, получавших левофлоксацин

Показания к антибиотикотерапии/профилактике	Число больных
Неосложненные ИАИ	40
Хирургические инфекции желчевыводящих путей	8
Дивертикулит	3
Перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки без перитонита	12
Проникающие ранения передней брюшной стенки без перитонита	5
Острый аппендицит без перитонита	12
Внебольничный вторичный перитонит	24
Перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	10
Травматические повреждения полых органов брюшной полости	9
Перфорации кишечника у больных с кишечной непроходимостью	5
Нозокомиальные ИАИ-осложнения	26
Послеоперационный вторичный перитонит	8
Межкишечные абсцессы	5
Гнойные осложнения панкреонекроза	13
Нозокомиальная пневмония	36
У больных хирургического отделения	12
У больных ОИТ без ИВЛ	14
У больных нозокомиальной пневмонией, связанной с ИВЛ, без СПОН (APACHE II < 15 баллов)	10
Целлюлит на фоне трофических язв	10
Периоперационная профилактика в плановой хирургии	28
Операции на желудке	5
Операции на желчном пузыре и желчевыводящих путях	9
Операции на толстой кишке	8
Операции по поводу посттромботической болезни нижних конечностей	4
Операции на брюшной аорте и магистральных артериях нижних конечностей	2
Всего...	164

Примечание. ОИТ – отделение интенсивной терапии.

Таблица 4. Клиническая эффективность лечебного применения левофлоксацина у хирургических больных

Нозологическая характеристика больных	Число больных	Выздоровление или улучшение	
		абс.	%
Неосложненные ИАИ	40	38	95,0
Вторичный внебольничный перитонит	24	20	83,3
Нозокомиальные ИАИ-осложнения	26	19	73,1
Нозокомиальная пневмония	36	30	83,3
Целлюлит на фоне трофических язв	10	10	100,0
Всего...	136	117	86,0

С наибольшим числом клинических неудач (26,9%) мы столкнулись при лечении левофлоксацином нозокомиальных ИАИ-осложнений. Вероятнее всего, это объясняется высокой резистентностью возбудителей послеоперационного перитонита и гнойных осложнений панкреонекроза к антибиотикам, а также наличием множественных очагов инфекции в брюшной полости, которые невозможно радикально ликвидировать в один этап. Всем больным с нозокомиальным перитонитом показано микробиологическое исследование выпота из брюшной полости, полученного интраоперационно. В случае выделения полирезистентных грамотрицательных неферментирующих микроорганизмов целенаправленную антибиотикотерапию следует проводить цефоперазоном/сульбактамом, цефалоспорины IV поколения или карбапенемами (табл. 4).

Распределение больных в зависимости от концентрации прокальцитонина до начала и в процессе лечения представлено в табл. 5.

На фоне лечения бактериальных инфекций левофлоксацином уровень РСТ вернулся или приблизился к норме у большинства пациентов в течение первых 3 сут терапии. Следует отметить, что 10 из 12 больных с концентрацией РСТ > 2 нг/мл через 72 ч лечения скончались, несмотря на адекватную интенсивную терапию и коррекцию режима антибиотикотерапии в соответствии с данными микробиологического исследования. Таким образом, стойкое повышение концентрации РСТ на фоне проводимого лечения можно рассматривать в качестве предиктора летального исхода.

Мы применили левофлоксацин в дозе 500 мг per os у 10 больных с трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности, осложненными перифокальным целлюлитом. При ми-

кробиологическом исследовании язвенных дефектов *S. aureus* обнаружили в 43% случаев, *S. epidermidis* – в 25%, *P. aeruginosa* – в 10% и *P. vulgaris* – в 7% случаев. Антимикробное лечение проводили в течение 7–10 дней до полного разрешения явлений целлюлита. Наряду с антибиотикотерапией в комплексе лечебных мер у больных с трофическими язвами применяли эластическую компрессию, фармакологические средства (микронизированный диосмин, антистакс, пентоксифиллин), а также местное лечение. В результате проведенной комплексной терапии отметили эпителизацию язвенного дефекта у всех 10 больных. В дальнейшем 8 из 10 пациентов выполнили радикальную операцию с применением видеоэндоскопической хирургической технологии.

Значительный интерес, по нашему мнению, представляют данные об эффективности левофлоксацина для периоперационной антибиотикопрофилактики в плановой хирургии сосудов и органов брюшной полости. В литературе нам удалось найти лишь единичные работы о профилактическом применении левофлоксацина. Так, сообщают об успешном использовании препарата для профилактики послеоперационных осложнений после лапароскопической холецистэктомии [32], а также при аортокоронарном шунтировании [16]. Мы применили препарат у 28 пациентов с аллергией к β-лактамам в анамнезе. Ни у одного из них в послеоперационном периоде не наблюдали развития инфекций в области операции. Количество наших наблюдений мало для того, чтобы делать окончательные выводы и рекомендовать включение левофлоксацина в стандартные схемы антибиотикопрофилактики, однако уже сегодня можно заключить, что применение препарата с этой целью может быть оправдано у определенной группы больных.

Наши больные хорошо перенесли лечение левофлоксацином. Лишь у 1 пациента с нозокомиальной пневмонией наблюдали тошноту и рвоту, связанные с приемом препарата. У этого больного мы были вынуждены продолжить антибиотикотерапию защищенным цефалоспорином.

Заключение

Наш многолетний опыт применения ФХ для лечения и профилактики инфекций у хирургических больных позволяет сделать ряд практически важных выводов.

1. ФХ обладают широким спектром бактерицидной активности, благоприятными фармакокинетическими характеристиками и хорошей переносимостью, что делает их неотъемлемой составляющей формул лечения инфекций различной этиологии, локализации и степени тяжести у хирургических больных.

2. В связи с распространением энтеробактерий–продуцентов β-лактамаз расширенного спектра целесообразна циклическая смена режимов антимикробной терапии с чередованием цефалоспоринов и препаратов других групп, в частности ФХ.

3. В последние годы наблюдается неуклонный рост резистентности нозокомиальных штаммов возбудителей к ципрофлоксацину, что не позволяет рассматривать этот препарат в качестве надежного средства лечения госпитальных инфекций у хирургических больных.

4. Левофлоксацин обладает рядом значимых достоинств по сравнению с "ранними" ФХ: высокая активность в отношении грамположительных и грамотрицательных, а также атипичных возбудителей, улучшенные фармакокинетические характеристики, обеспечивающие возможность однократного применения и проведения ступенчатой терапии.

5. Левофлоксацин продемонстрировал высокую эффективность в лечении внебольничных и нозокомиальных ИАИ, нозокомиальной пневмонии, а также целлюлита на фоне трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью.

6. Имеющиеся наблюдения позволяют сделать заключение о целесообразности применения ле-

Таблица 5. Стратификация больных в зависимости от концентрации прокальцитонина (РСТ)

Концентрация РСТ	До начала лечения	Через 48 ч*	Через 72 ч**
<0,5	0	10	40
0,5–2,0	17	35	11
2–10	38	12	6
>10	10	6	4

* Умерли 2 больных, ** умерли 4 больных.

вофлоксацина для периоперационной антибиотикопрофилактики у абдоминальных и сосудистых больных с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином.

Литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия. Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. М.: Литтерра, 2006.
2. Ефименко НА. Перспективы применения левофлоксацина при интраабдоминальных инфекциях. В сб: "Левофлоксацин: Современное значение и перспективы применения". Круглый стол, Aventis Pharma. 2004; 9–10.
3. Ефименко НА, Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальной инфекции. *Consilium Medicum* 2004; 6 (1): 23–6.
4. Зайцев АА. Левофлоксацин в лечении хирургических и генерализованных инфекций. *Инфекции в хирургии*. 2004; 2(1): 17–9.
5. Маймуж Ю.Ф. Левофлоксацин (Таваник) в лечении язвенных поражений роговицы. *Антибиотики и химиотер.* 2003; 48 (6): 16–9.
6. Падейская Е.И. Левофлоксацин (Таваник): возможности расширения показаний к применению. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2005; 7 (4): 146–9.
7. Падейская Е.И. Левофлоксацин (Таваник) – препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению. *Качествен. клин. практика*. 2002; 2: 80–95.
8. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов; редкие и очень редкие нежелательные явления. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2001; 3 (1): 4–13.
9. Падейская Е.Н. Таваник – возможности в терапии туберкулеза. *Качествен. клин. практика*. 2003; 1: 4–12.
10. Падейская Е.Н. Фторхинолоны в клинике инфекционных заболеваний. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2005; 7: 107–14.
11. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логос, 1998.
12. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2005.
13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова. М.: Борзес, 2002.
14. Руднов ВА. Место левофлоксацина в лечении тяжелых инфекций в стационаре. *Левофлоксацин: современное значение и перспективы применения*, Круглый стол, 11.
15. Соколова Г.Б. Левофлоксацин (таваник) в комплексной терапии туберкулеза. Информационное письмо для врачей-фтизиатров. М., 2004.
16. Шевченко Ю.Л., Борисов И., Гороховатский Ю., Григорян Б. Химиопрофилактика левофлоксацином гнойно-воспалительных осложнений после операций аорто-коронарного шунтирования. *Врач*. 2004; 2: 49–50.
17. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций. *РМЖ*. 2003; 11 (8): 434–7.
18. Яковлев В.П., Литовченко К.Б. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. *Больница*. 2002; 2: 14.
19. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2002; 4 (4).
20. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Изучение левофлоксацина в России. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2004; 4 (6): 108–14.
21. Bauernfeid A. Antimicrobial activity of ciprofloxacin: an overview. *Except Med Curr Clin Pract* 1986; 34: 7–11.
22. Baum H, Botter S, Abel R et al. Tissue and serum concentration of levofloxacin in orthopedic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 335–40.
23. Bergan T, Thorstensson SB, Solberg R et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin intravenous and increasing oral doses. *Amer. J Med*, 1987; 82 (Suppl. 4A): 97–102.
24. Cornely OA, Wicke T, Seifert H. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol* 2004; 79 (1): 74–8.
25. Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Activity in vitro of the quinolones. In: *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2nd ed., eds. Hooper DC, Wolfson JS. Washington, 1993; 161–93.
26. Fu KP, Lafredo SC, Foleno BO et al. In vitro and in vivo antimicrobial activities of levofloxacin (L-ofloxacin), an optically active ofloxacin. *Antimicrob Ag Chemother* 1992; 36: 860–6.
27. Geddas A, Thaler M, Schonwald S et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *JAC* 1999; 44: 799–810.
28. Hoffken G, Lode H, Prinzing C et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 27: 375–9.
29. Kretchikov VA, Dekbnich AV, Startchounski LS. Comparative activity of old and new quinolones against nosocomial *Staphylococcus aureus*. 12th ECCMID; 2002, Apr. 24–27; Milan, Italy; p. 261.
30. Lanzafame A, Bonfiglio G, Santoni L, Mattina R. In vitro activity of levofloxacin against recent Gram-negative nosocomial pathogens. *Chemotherapy* 2005; 51 (1): 44–50.
31. Lode H. Pharmacokinetics and clinical results of parenterally administered new quinolones in humans. In: *Ciprofloxacin, selected of papers at the Intern. Symp. On new Quinolones*, Geneva, 1988. *Rev Inf Dis* 1989; 121 (suppl. 5): 41–9.
32. Mizumoto K, Shimizu S, Eguchi T et al. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (Suppl. 1): abstr: NP 128.
33. Moellering BC. Overview of new quinolones. *Levofloxacin. Symp. 19th Intern. Congr. Chemother Montreal* 1995; 45–58.
34. Rimmel T, Boselli E, Breilh D et al. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (3): 533–5.
35. Schacht P, Bruch H, Shysky V et al. Overall clinical results of ciprofloxacin. *Proc. 14th Intern. Congr. Chemother Cyoto* 1985; 81–4.
36. Schwab IR, Friedlaender M, McCulley J et al. A phase III clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0.3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110 (3): 457–65.
37. Shorr AF, Zadeikis N, Jackson WL et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl. 2): S123–9.
38. Simpson I, Jones N. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001. In: *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (suppl. 1): abstr: NP20.009.
39. West M, Boulanger B, Fogarty C et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomised, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25 (2): 485–506.
40. Wilson APR, Grunberg RN. *Ciprofloxacin: 10 years of clinical experience*. Maxim Medical, Oxford, 1997.
41. Yamaguchi K, Miyazaki S. Activities of levofloxacin and other antimicrobial agents clinical isolates during 2000 in Japan. 22nd Intern. Congr. Chemother Amsterdam 2001; Abstracts: P27053.
42. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest* 2004; 125 (6): 2135–9.
43. Zhang YY, Wang F, Zhang J et al. In vitro antibacterial activity of levofloxacin. *Drugs* 1995; 49 (Suppl. 2): 274–5.
44. *Levaquin Product Monography*, revised on 25th February, 2004.

Диагностическая значимость мониторинга внутрибрюшного давления в выборе лечебной тактики у больных перитонитом

В.Ф.Зубрицкий, А.Л.Щелоков, А.А.Крюков, М.В.Забелин

Кафедра военно-полевой (военно-морской) хирургии ГИУВ МО РФ, Санкт-Петербург

Отсутствие четких клинических критериев оценки состояния органов брюшной полости в ранние сроки после операции по поводу перитонита почти в 50% случаев приводит к запоздалым оперативным вмешательствам [1–3].

Целью исследования явилось определение диагностической достоверности мониторинга внутрибрюшного давления для своевременного распознавания послеоперационных внутрибрюшных осложнений у больных перитонитом.

Материалы и методы

Основу настоящего исследования составили результаты наблюдений за 108 больными перитонитом, находившимися на лечении в Городской клинической больнице №29 им. Н.Э.Баумана (Москва) в период с 2004 по 2007 г. Мужчин было 65 (60%), женщин 43 (40%), из них трудоспособного возраста 78 (72%) человек.

Различными сопутствующими заболеваниями страдали 67 пациентов: болезнями сердечно-сосудистой системы 19 (28%), дыхательной системы – 20 (30%), заболеваниями почек – 10 (15%), ожирением III–IV степени – 15 (22%), сахарным диабетом – 3 (5%) чело-

века. Распространенный перитонит был у 75 (70%) больных.

Определение распространенности и тяжести перитонита осуществляли согласно классификации, принятой на объединенном Пленуме проблемных комиссий "Неотложная хирургия" и "Гнойная хирургия" Межведомственного научного совета по хирургии РАМН РФ и Минздрава РФ от 1999 г. в Ростове-на-Дону. В работе использована балльная система оценки тяжести перитонита (Мангеймский индекс перитонита). Тяжесть состояния больных оценивали по шкале APACHE II.

Всем больным проведено измерение внутрибрюшного давления (ВБД) при поступлении и его мониторинг в до- и послеоперационном периоде. ВБД оценивали в мочевом пузыре и в свободной брюшной полости с использованием тонометра низких давлений. Измерение ВБД осуществляли по наиболее широко используемому в клинической практике методикам: в мочевом пузыре по методу I.Kron и соавт. (1989 г.), M.Cheatham и соавт. (1998 г.); по методу G.Collee и соавт. (1993 г.) в желудке.

Для оценки степени внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) применяли классификацию D.Mel-

drum и соавт. (1997 г.), согласно которой при I степени ВБГ ВБД составляет 10–15 мм рт. ст.; II степени – 15–25 мм рт. ст.; III степени – 25–35 мм рт. ст. и при IV степени – более 35 мм рт. ст.

ВБД оценивали каждые 8 ч, если оно было ниже 15 мм рт. ст. во время первого измерения, и каждые 4 ч при ВБД > 15 мм рт. ст. (норма 0–3 мм рт. ст.).

Все больные были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 33 пациента с местным перитонитом, у которых тяжесть состояния составила по Мангеймскому индексу перитонита 10 ± 2 балла, по шкале APACHE II при поступлении $10 \pm 2,1$ балла.

Во 2-ю группу были включены 75 пациентов с распространенным перитонитом. Тяжесть состояния по Мангеймскому индексу у них была 32 ± 5 баллов, по шкале APACHE II 23 ± 5 баллов.

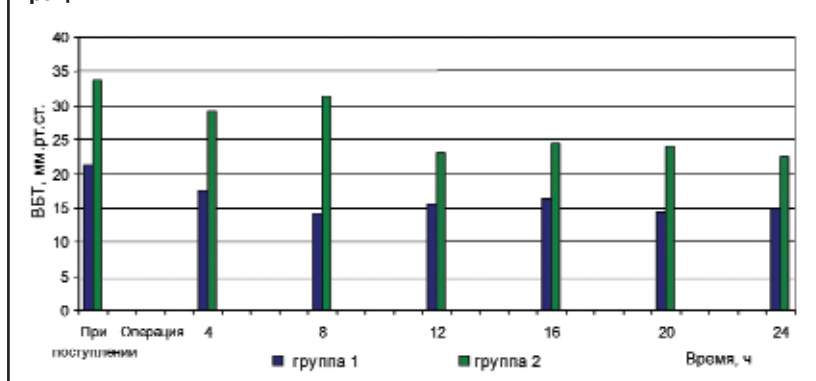
Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у всех больных отмечено повышение ВБД. В 1-й группе ВБД составило $16,3 \pm 9,7$ мм рт. ст., во 2-й – $23 \pm 11,2$ мм рт. ст. После выполнения операции при первом измерении отмечено снижение уровня ВБД на $5,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. в 1-й группе и на $9 \pm 1,8$ мм рт. ст. во 2-й.

Динамика ВБД у больных перитонитом в 1-е сутки после операции представлена на рис 1.

В 1-й группе при поступлении I степень гипертензии выявлена у 24 человек ($13,4 \pm 1,5$ мм рт. ст.), II степень – у 9 ($17 \pm 1,7$ мм рт. ст.) Тяжесть состояния по Мангеймскому индексу перитонита при гипертензии I степени составила 14 ± 2 балла, при II степени – до 22 ± 2 балла, тяжесть состояния по шкале APACHE II при гипертензии I степени составила 10 ± 2 балла, при гипертензии II степени – 12 ± 2 балла.

Рис. 1. Динамика ВБД у больных перитонитом в 1-е сутки после операции.



Во 2-й группе II степень ВБГ установлена у 24 больных и составила $21,5 \pm 2$ мм рт. ст., III степень – у 36 человек ($30 \pm 1,5$ мм рт. ст.), IV степень – у 15 пациентов и составила 37 ± 2 мм рт. ст. Тяжесть состояния по Мангеймскому индексу перитонита при гипертензии II степени достигала 24 ± 2 балла, III степени – 33 ± 2 балла, IV степени – свыше 35 ± 6 баллов. Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II при гипертензии II степени составила до 18 ± 2 балла, III степени – 20 ± 2 балла, IV степени – 26 ± 2 балла. У больных с неосложненным послеоперационным периодом отмечено постепенное снижение показателей ВБД, что коррелировало с данными общеклинического обследования, результатами лабораторных тестов и балльной оценкой по шкале АРАСНЕ II. Динамика ВБД у больных перитонитом с неосложненным течением представлена на рис. 2.

У пациентов 1-й группы ВБД достигало нормы к 6–7-м суткам. При распространенном перитоните внутрибрюшная гипертензия сохранялась в течение 9–10 сут.

В 14 случаях отмечено прогрессирование послеоперационного перитонита. Динамика ВБД у больных перитонитом с осложненным течением представлена на рис. 3.

Несостоятельность швов, приведшая к эвентрации, была у 3 пациентов, внутрибрюшные абсцессы – у 8, желчный перитонит – у 2, каловый перитонит вследствие недиагностированного повреждения стенки толстой кишки – у 1 пациента. При этом ВБД у боль-

ных с прогрессирующим послеоперационным перитонитом неуклонно повышалось в первые 3 сут и достигало $33,8 \pm 1,5$ мм рт. ст. При формирующихся внутрибрюшных абсцессах показатели давления нарастали к 6–8-м суткам, достигая $26,3 \pm 2$ мм рт. ст.

Высокие цифры и быстрое нарастание ВБД до операции в сочетании с признаками сердечно-сосуди-

стой, дыхательной и почечной недостаточности у 13 (12%) больных позволили сделать вывод о развитии синдрома ВБГ (абдоминальный компартмент-синдром). У этих больных лапаротомия была завершена наложением декомпрессионной лапаростомы с закрытием лапаротомной раны синтетической заплатой (рис. 4).

Площадь имплантируемой в де-

Рис. 2. Динамика ВБД у больных перитонитом с неосложненным течением.

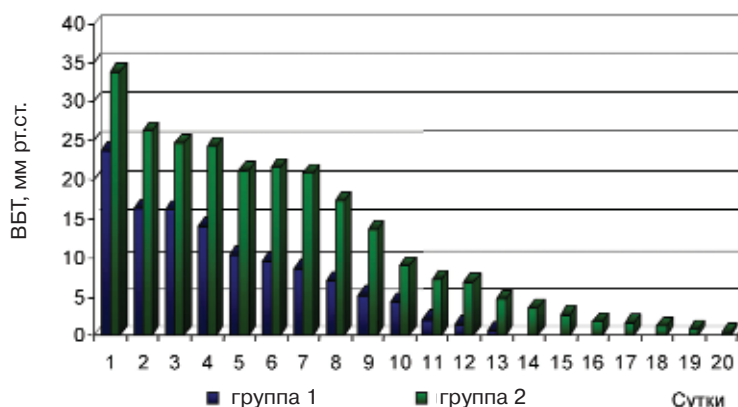


Рис. 3. Динамика ВБД у больных перитонитом с развившимися послеоперационными осложнениями.

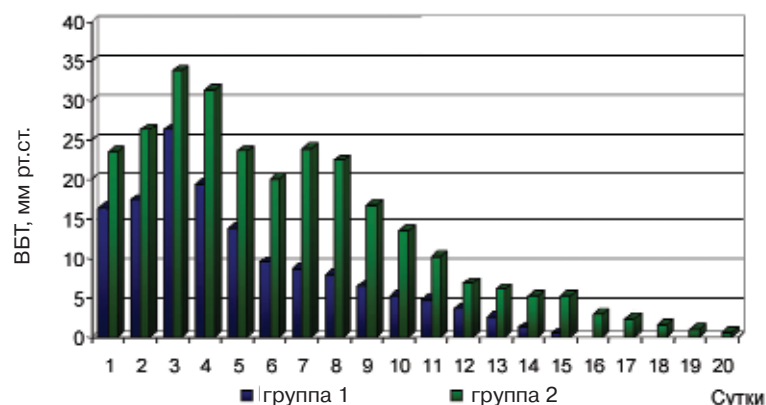


Рис. 4. Вид лапаротомной раны после закрытия синтетической заплатой у больного с распространенным каловым перитонитом.



фект передней брюшной стенки целлофановой заплаты варьировала от 250 до 625 см². В послеоперационном периоде у этих больных отмечено значительное снижение ВБГ и явлений полиорганной недостаточности в отличие от пациентов, которым декомпрессионную лапаротомию не производили, а операционную рану ушивали наглухо либо накладывали спицевую лапаростомию. При этом у больных с наложенной декомпрессионной лапаростомой купирование признаков перитонита потребовало в 2 раза меньшего количества программных санаций.

В результате исследования динамики ВБД у больных перитонитом было установлено, что уровень ВБГ достоверно указывал на сти-

хание или прогрессирование воспалительно-деструктивного процесса в брюшной полости, что подтверждалось наличием клинических признаков перитонита и данными лабораторных тестов. Это позволило нам своевременно принимать решение о дальнейшей тактике лечения: релапаротомия; повторная санация; декомпрессия брюшной полости; временное увеличение объема брюшной полости с помощью синтетических материалов.

Таким образом, при анализе взаимосвязи уровня ВБГ, степени распространенности воспалительного процесса в брюшной полости и тяжестью состояния больных установлена статистически значимая положительная корреляционная связь ($p < 0,05$). Увели-

чение показателей ВБД совпадало с ухудшением тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II, было связано с прогрессированием воспалительного процесса в брюшной области, забрюшинном пространстве и развитием признаков полиорганной недостаточности.

Литература

1. Брюсов П.Г., Ефименко Н.А. Послеоперационный перитонит, актуальная проблема абдоминальной хирургии. *Воен.-мед. журн.* 1997; 3: 26–34.
2. Исаев Г.Б. Диагностика послеоперационного перитонита. *Хирургия* 2002; 6: 41–3.
3. Саввин Ю.Н., Зубрицкий В.Ф., Осипов И.С. и др. Является ли внутрибрюшная гипертензия причиной полиорганной недостаточности при деструктивном панкреатите? *Воен.-мед. журн.* 2006; 11: 26–30.

Послеоперационная аналгезия: эффективность парацетамолсодержащих препаратов

П.А.Кириенко, О.А.Мамонтова, М.И.Ширяев, Б.Р.Гельфанд

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ Российского государственного медицинского университета, ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, ГКБ № 31, Москва

Несмотря на современные достижения медицинской науки, приведшие к созданию целого ряда эффективных анальгетиков, и развитие высокотехнологичных методик обезболивания, проблема послеоперационной боли по-прежнему стоит весьма остро и привлекает пристальное внимание клиницистов.

Масштабное многоцентровое исследование, проведенное в Великобритании 16 лет назад, показало, что адекватность аналгезии, по субъективным оценкам пациентов, не превышала 50% [1]. Выполненное 5 лет назад в Испании исследование наглядно демонстрирует, что только 28% анестезиологов удовлетворены качеством обезболивания в своих стационарах [2].

Не менее 35% пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от острой боли; в 17%

случаев интенсивность боли превышает ожидаемую (J.Svensson, 2003).

Перечень анальгетиков, которыми располагают клиницисты в настоящее время, весьма обширен. По данным опроса российских врачей, большинство для послеоперационного обезболивания применяют метамизол (34%). Промедол применяют 20%, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (кеторолак, кетопрофен и диклофенак) – 35% и 2% применяют трамадол (А.М.Овечкин, 2005).

Традиционная практика внутримышечного введения опиатов и опиоидов "по требованию" не оправдала себя, так как концентрация препарата в плазме крови колеблется от неэффективной, субанальгетической до пиковой, вызывающей депрессию дыхания [3].

Достаточно сложно добиться адекватного послеоперационного обезболивания лишь одним

препаратом. Это связано с тем, что передача и модуляция болевого импульса – сложный, зависящий от многих факторов процесс. Не вызывает сомнений то, что необходим мультимодальный подход к аналгезии, т.е. достижение адекватного обезболивания за счет синергического эффекта различных анальгетиков, что позволяет назначать их в минимальных дозах и снизить частоту проявления побочных эффектов препаратов [4].

Всемирной федерацией обществ анестезиологов (ВФОА) была разработана "анальгетическая лестница" для лечения острой боли (рис. 1). Вначале при ожидаемой сильной боли назначают сильные анальгетики в сочетании с регионарными блокадами и ненаркотическими анальгетиками (НПВП, парацетамол). На этом этапе препараты обычно вводят парентерально, зачастую в связи с невозможностью перорального

приема. На 2-й ступени осуществляют переход к пероральному приему анальгетиков. Мощные опиоиды уже не требуются, и адекватная аналгезия может быть обеспечена комбинацией ненаркотических анальгетиков и слабых опиоидов. Финальной ступенью является контроль боли с помощью одних ненаркотических анальгетиков.

Препятствием для широкого использования НПВП является потенциальный риск развития серьезных нежелательных явлений в раннем послеоперационном периоде. Их применение ограничивают нарушения в системе гемостаза, наличие у пациентов в анамнезе язвенной болезни, бронхиальной астмы.

В этой связи интерес представляет парацетамол, который применяется в клинике с 1894 г. Препарат быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Селективно подавляет синтез простагландинов в ЦНС [5, 6]. Другие центральные механизмы действия парацетамола связаны с бульбоспинальными нисходящими серотонинергическими тормозными путями [7, 8].

К положительным моментам парацетамола относится также отсутствие нежелательных явлений со стороны ЦНС – седативного эффекта, тошноты, рвоты, угнетения дыхания [9]. Не влияет парацетамол и на такие важные показатели, как агрегация тромбоцитов и время свертываемости крови [10], отсутствие нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [11].

С появлением внутривенной формы парацетамола (Перфалган) стало возможным применение этого препарата на всех ступенях анальгетической лестницы, что расширило показания к его применению в качестве основы мультимодальной послеоперационной аналгезии.

Особый интерес вызывают комбинированные анальгетики, созданные на основе парацетамола.

Зарегистрированный в России в 2004 г. препарат Залдиар содержит трамадол (37,5 мг) и парацетамол (325 мг) – анальгетики, давно используемые в лечении острой и хронической боли различного генеза. Залдиар служит анальгетиком 2-й ступени анальгетической лестницы ВОЗ и ВФОА.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности сочетанной терапии парацетамолом и опиоидом болевого синдрома после различных оперативных вмешательств.

Основные задачи заключались в определении качества и продолжительности анальгетического эффекта, а также частоты, характера и выраженности побочных эффектов изучаемых препаратов.

Материал и методы

36 пациентов, которым производились плановые и экстренные оперативные вмешательства в клинике факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого (ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова) и ГКБ №31. Средний возраст больных составил $44,16 \pm 17,28$ года (от 17 до 70 лет), среди них было 15 мужчин и 21 женщина. Распределение по группам проводили по характеру оперативных вмешательств (см. таблицу).

Операции холецистэктомии и аппендэктомии выполняли в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава – в условиях субарахноидальной анестезии и внутривенной седации.

В первые сутки послеоперационного периода пациентам всех исследуемых групп проводили внутривенную инфузию парацетамола (Перфалган) в дозе 4 г. Схема проведения анестезии: инфузия 1 г препарата за 30 мин до окончания операции и далее каждые 6 ч до окончания первых су-

ток послеоперационного периода. Перфалган не назначали в случаях непереносимости парацетамола, а также при почечной и печеночной недостаточности.

На вторые сутки после операции начинали терапию комбинацией парацетамола и трамадола (Залдиаром). Режим дозирования и продолжительность лечения залдиаром подбирали индивидуально в зависимости от выраженности и продолжительности болевого синдрома. Разовая доза составляла 1–2 таблетки, интервал между приемами превышал 6 ч. Максимальная доза – 8 таблеток в сутки (300 мг трамадола и 2,6 г парацетамола). Залдиар не назначали в случаях непереносимости компонентов препарата, а также при наличии дыхательной, почечной, печеночной недостаточности.

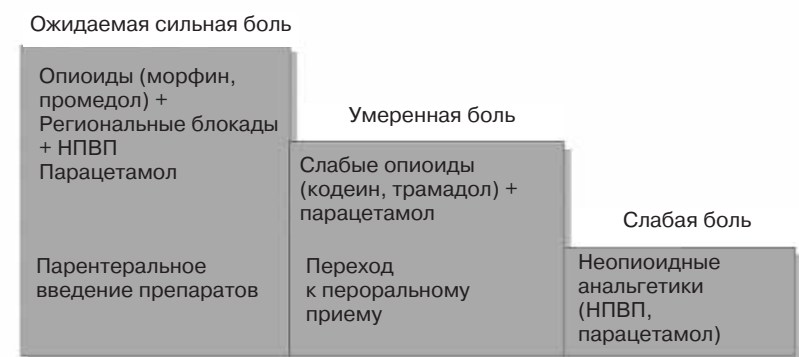
При недостаточной эффективности аналгезии к используемой схеме добавляли наркотические анальгетики.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по ВАШ, оценку качества аналгезии – по ВШ Likert. У всех пациентов учитывали минимальную, среднюю и максимальную суточные дозы применяемых препаратов. Кроме того, проводили регистрацию нежелательных явлений.

Результаты

На первые сутки после холецистэктомии однократная инъекция промедола потребовалась 3 (27,3%) больным. В течение 2 и 3 сут после операции ни один из пациентов в дополнительном введе-

Рис 1. Анальгетическая лестница ВФОА.



Характер оперативного вмешательства у исследуемых пациентов

Вмешательство	Абс.	%
Холецистэктомия	10	27,8
Аппендэктомия	15	41,7
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава	11	30,5

нии наркотических анальгетиков не нуждался. На 2-е сутки больные принимали в среднем 4,6 таблетки Залдиара. Большинству пациентов (70%) было необходимо 4 таблетки в сутки. Максимальная суточная доза составила 7 таблеток у 10% больных. На 3-и сутки все больные принимали по 4 таблетки.

Оценка болевого синдрома по ВАШ показала хороший уровень анальгезии в течение всех 3 сут наблюдения (рис. 2). Первую оценку уровня боли производили сразу после доставки пациента из операционной, именно с этим связан уровень ВАШ в покое $4,05 \pm 0,97$ см. Спустя 6 ч после операции ВАШ составила $3,42 \pm 0,56$ см в покое и $4,3 \pm 0,5$ см при движении и кашле; через 72 ч – $2,2 \pm 0,42$ см в покое и $3,19 \pm 0,43$ см при кашле.

Оценка качества анальгезии по ВШ Likert у пациентов после холецистэктомии (рис. 3) составила в течение 1-х суток в среднем в покое 2,7 балла, при движении и кашле 3 балла, что соответствовало "умеренному качеству анальгезии". На 2-е сутки – в среднем 1,9 балла в покое и 2,4 балла при движении и кашле – "хорошее качество анальгезии". Хорошим качеством анальгезии было и на 3-и сутки: через 72 ч после операции – 1,6 балла в покое и 2,19 балла – при движении и кашле.

В целом большинство пациентов хорошо переносили терапию. В 1-е сутки послеоперационного периода тошнота была зарегистрирована у 4 больных, рвота – у 3 больных. На 2-е сутки всего у 1 больного отмечена тошнота, не потребовавшая отмены препара-

та. Значительная частота тошноты и рвоты в 1-е послеоперационные сутки характерна для холецистэктомии и по всей видимости не связана с препаратом исследования.

Пациенты после аппендэктомии в первые сутки получали Перфалган по 1 г 3 раза, однократная инъекция промедола потребовалась 1 (6,7%) больному. Во 2-е и 3-и сутки после операции дополнительного введения наркотических анальгетиков не потребовалось. На 2-е сутки больные принимали в среднем 4,5 таблетки Залдиара. Большинство пациентов приняли 4 (66,7%) таблетки. Максимальное количество – 6 таблеток – приняли 20% больных. На 3-и сутки все больные принимали по 4 таблетки.

Оценка болевого синдрома по ВАШ показала хороший уровень анальгезии в течение всех 3 сут наблюдения (рис. 4). Спустя 6 ч после операции ВАШ составила $3,54 \pm 0,71$ см в покое и $4,3 \pm 1,19$ см при движении и кашле; через 72 ч – $2,06 \pm 0,64$ см в покое и $2,91 \pm 0,45$ см при кашле.

Оценка качества анальгезии по ВШ Likert у пациентов после аппендэктомии (рис. 5) составила в течение 1-х суток в среднем 2,4 балла в покое (хорошее качество анальгезии) и 2,9 балла при движении и кашле – "умеренное качество анальгезии". На вторые сутки – в среднем 1,9 балла в покое и 2,4 балла при движении и кашле – "хорошее качество анальгезии". Хорошим качеством анальгезии было и на 3-и сутки – через 72 ч после операции – 1,67 балла в покое и 2,19 балла при движении и кашле.

У 2 больных была зарегистрирована тошнота в течение первых 2 сут, у 1 – рвота в 1-е сутки. У 2 пациентов на 3-и сутки отмечена сонливость.

После тотального эндопротезирования тазобедренного сустава больные получили в первые сутки 4 г Перфалгана; однократная инъекция промедола 20 мг потребовалась у 2 (18,2%) больных; однократная инъекция промедола 20 мг + однократная инъекция трамадола 100 мг – у 2 (18,2%) больных; однократная инъекция промедола 20 мг + двукратная трамадола 100 мг – у 4 (36,3%) больных; двукратная инъекция промедола 20 мг + двукратная трамадола 100 мг – у 3 (27,3%) больных.

Рис. 2. Динамика болевого синдрома (визуально-аналоговая шкала – ВАШ) у пациентов после холецистэктомии.

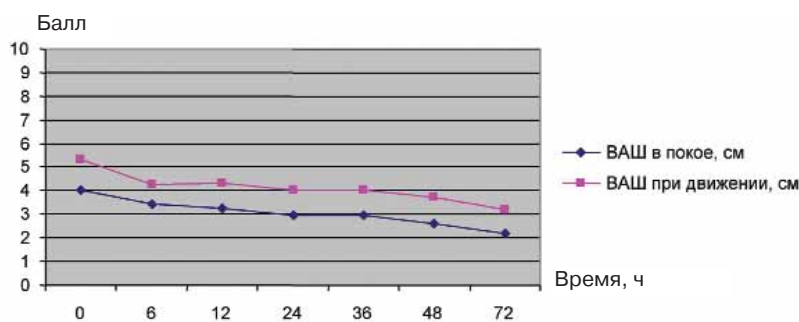


Рис. 3. Качество анальгезии (вербальная шкала Likert – ВШ) у пациентов после холецистэктомии.

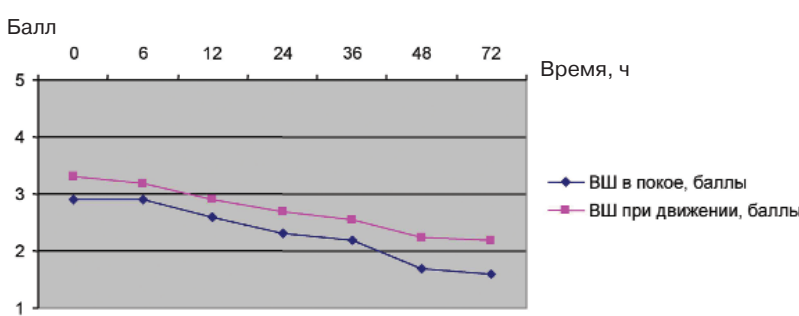
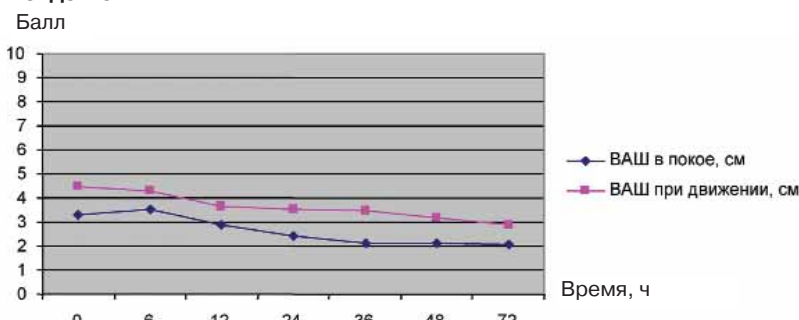


Рис. 4. Динамика болевого синдрома (ВАШ) у пациентов после аппендэктомии.



На 2-е и 3-и сутки после операции отсутствовала необходимость в дополнительном введении анальгетиков. На 2-е сутки все больные принимали по 8 таблеток Залдиара.

На 3-и сутки 1 (9%) больному пришлось отменить Залдиар в связи с выраженной тошнотой. В течение 3 сут: 7 (63%) больных принимали по 8 таблеток Залдиара; 2 (18%) пациента – по 6 таблеток и 1 (9%) пациент – 4 таблетки.

Оценка болевого синдрома по ВАШ показала хороший уровень анальгезии в течение всех 3 сут наблюдения (рис. 6). Первую оценку уровня боли производили на фоне сохраняющегося сенсорного блока (субарахноидальная анестезия) именно с этим связан уровень ВАШ в покое и при движении, равный 0 см.

Спустя 6 ч после операции ВАШ составила $3,2 \pm 1,02$ см в покое и $4,27 \pm 1,43$ см при движении; через 72 ч – $2,07 \pm 1,62$ см в покое и $2,54 \pm 1,06$ см при движении.

Оценка качества анальгезии по ВШ Likert у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (рис. 7) составила в течение 1-х суток в среднем 2,28 балла в покое (хорошее качество анальгезии) и 3,4 балла при движении (умеренное качество анальгезии). На 2-е сутки этот показатель составил в среднем 2,2 балла (хорошее качество анальгезии) в покое и 2,6 балла при движении. Хорошим качеством анальгезии было и на 3-и сутки – через 72 ч после операции значение шкалы составило $2,2 \pm 0,81$ балла в покое и $2,51 \pm 0,98$ балла – при движении.

Как мы уже упоминали, у 1 больного на 3-и сутки пришлось отменить Залдиар в связи с выраженной тошнотой, сопровождавшейся рвотой, которая прошла после отмены препарата. Тошнота, не требующая отмены препарата, отмечена у 1 пациента на 2-е сутки послеоперационного периода.

Обсуждение

У больных всех трех групп при использовании в 1-е сутки перфалгана (в комбинации с опиоидными анальгетиками) был отмечен хороший уровень анальгезии. Наши результаты соответствуют данным других исследований (S.Sindet-Pedersen, 1997), согласно которым внутривенная форма па-

рацетамола демонстрирует быстрое и эффективное развитие обезболивающего эффекта в 1-й час после введения.

Весьма приемлемым является также и профиль безопасности парацетамола. Известно, что парацетамол через цитохром Р-450 подвергается N-гидроокислению, что приводит к образованию высокоактивного метаболита. При передозировке парацетамола возможны токсическое поражение печени, гипогликемия и острый некроз почечных канальцев. Случаи гепатотоксического действия парацетамола были зарегистрированы (D.Whitcomb, 1994) у 49 (0,04%) пациентов из 126 779. Все случаи были связаны с приемом препарата в дозе более 4 г/сут.

Парацетамол в дозе 4 г/сут практически не оказывает влияние на функцию почек и остается аналь-

гетиком "первой линии" у пациентов с заболеваниями почек, в тех случаях, когда прием НПВП и специфических ингибиторов ЦОГ-2 относительно противопоказан [12–14].

По данным разных авторов, терапевтические дозы парацетамола не оказывают выраженного влияния на функцию почек (A.Whelton, 2000) и печени (D.Whitcomb, 1994). Препарат характеризует также незначительное количество противопоказаний и лекарственных взаимодействий. Он может применяться у беременных, кормящих грудью женщин, пациентов пожилого возраста.

В нашем исследовании симптомов гепатотоксичности, возможной при применении парацетамола, отмечено не было.

С появлением внутривенной

Рис. 5. Качество анальгезии (ВШ Likert) у пациентов после аппендэктомии.

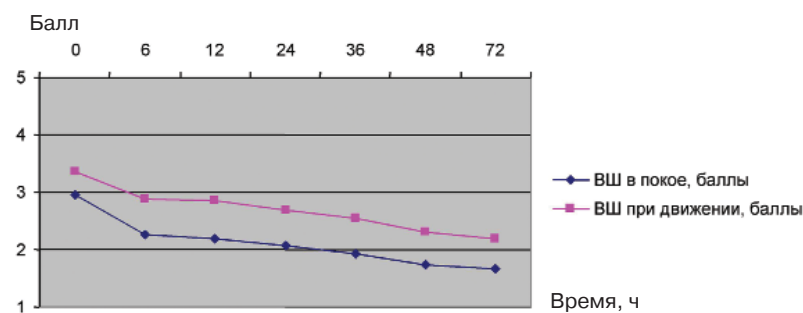


Рис. 6. Динамика болевого синдрома (ВАШ) у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

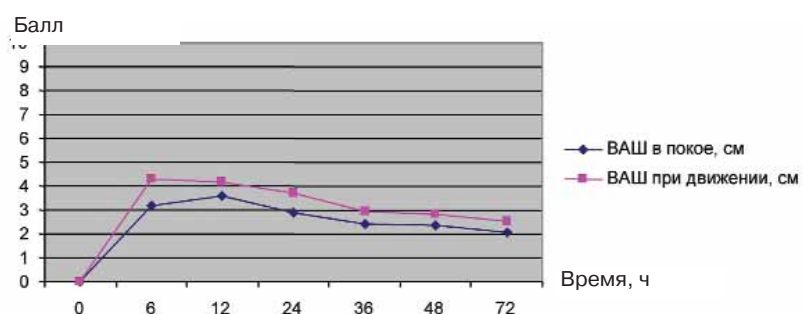
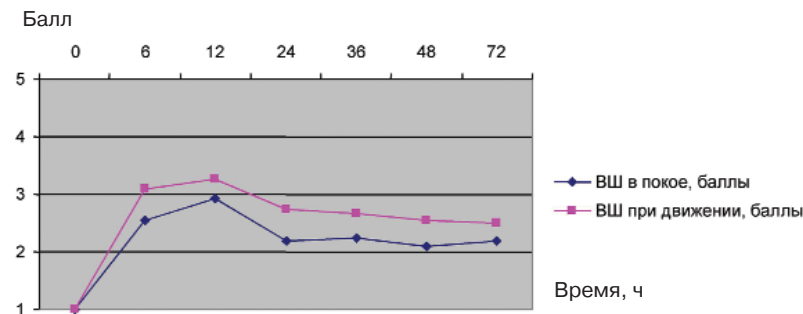


Рис. 7. Качество анальгезии (ВШ Likert) у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.



формы парацетамола (Перфалган) расширились возможности мультимодального подхода к послеоперационной анальгезии. Появилась возможность использования неопиоидного компонента анальгезии у больных с противопоказаниями к НПВП.

Рациональный переход с парентеральной формы парацетамола и опиоидов на пероральный прием препаратов возможен с использованием комбинированного Залдиара (трамадол/парацетамол). К преимуществам таких препаратов относятся: воздействие на несколько звеньев передачи болевого импульса; усиление анальгетической активности; сокращение дозы активных ингредиентов, уменьшение частоты нежелательных реакций.

Залдиар содержит наряду с парацетамолом трамадол – синтетический опиоидный анальгетик, представляющий собой смесь двух изомеров, обладающих разными, но взаимодополняющими механизмами действия. Изомер (+) трамадола взаимодействует с опиоидными m-, d- и k-рецепторами (с большей тропностью к m-рецепторам). Изомер (–) угнетает нейрональный захват норадреналина и серотонина, активируя центральную нисходящую тормозную норадренергическую систему и нарушая передачу болевых импульсов в желатинозную субстанцию головного мозга. Синергизм двух механизмов действия трамадола обуславливает его высокую эффективность.

Таким образом, комбинация трамадол/парацетамол, обладающая тремя различными механизмами действия, значительно более эффективна, чем каждый из компонентов – эффект синергизма механизмов действия (1+1=3). Быстрое начало действия парацетамола сочетается с длительным действием трамадола.

Вероятность успеха лечения боли Залдиаром почти в 4 раза выше по сравнению с монотерапией трамаделом и более чем в 1,5 раза

выше по сравнению с монотерапией парацетамолом [15].

В нашем исследовании у пациентов всех трех групп при использовании на 2-е и 3-и сутки комбинации парацетамола и трамадола (Залдиар) был отмечен хороший уровень анальгезии.

Процент нежелательных явлений, связанных с опиоидным компонентом (случаи тошноты, рвоты, сонливости и головокружения), соответствует данным других исследователей [11, 16–18], однако частота, выраженность и длительность этих явлений была небольшой, что привело к отмене препарата лишь в 1 случае.

Парацетамолсодержащие препараты Перфалган и Залдиар заслуживают пристального внимания и более широкого использования в фармакотерапии послеоперационного болевого синдрома.

Перфалгану отводится важное место в комбинированной терапии послеоперационной боли, когда монотерапия неэффективна. В этих случаях препарат можно сочетать с опиоидными анальгетиками и НПВП.

Выводы

1. Парацетамол – эффективный анальгетик, который можно применять в разных формах в послеоперационном периоде, изолированно или в комбинации с опиоидами (в зависимости от выраженности болевого синдрома).

2. Внутривенная форма парацетамола (Перфалган) отличается высокой безопасностью. Нами не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с использованием этого препарата.

3. Сочетание трамадола и парацетамола (Залдиар) представляет собой целесообразную анальгетическую комбинацию взаимодополняющих средств, имеющую хороший обезболивающий эффект, быстрое начало и достаточно большую продолжительность действия.

4. Залдиар должен применяться

со 2-х суток послеоперационного периода, когда пациенты способны принимать препарат перорально, а боль уже не такая острая, как в 1-е сутки.

Литература

- Owen H, McMillan V, Rogowski D. Postoperative pain therapy: a survey of patients' expectations and their experiences. *Pain* 1990; 41: 303–9.
- Puig MM, Montes A, Marrugat J. Management of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 Apr; 45 (4): 465–70.
- Hopf H, Weitz J. Postoperative pain management. *Arch Surg* 1994; 129 (2): 128–32.
- Kebler H et al. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048–56.
- Carlsson KH et al. *Pain* 1988; 32: 313–26.
- Flower RJ et al. *Nature* 1972; 240: 410–1.
- Tjylsen A et al. *Eur J Pharmacol* 1991; 193: 193–201.
- Peblissier T et al. *JPET* 1996; 278: 8–14.
- Lechat P et al. *The Brapic* 1989; 44: 337–54.
- Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman & Gilman eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, 9th edition, 1996; 617–57.
- Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002; 24 (2): 282–97 – CAPSS–105 Study Group.
- Whelton A. *Am J Therapeut* 2000; 7 (2): 63–74.
- Blantz RC. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (1): 53–6.
- Henrich WL et al. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (1): 162–5.
- Edwards JE et al. Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23: 121–30.
- Бунятян АА, Никода ВВ. Залдиар в терапии послеоперационной боли. *Consilium medicum, экстравыпуск. Новый подход к терапии боли: Залдиар – комбинация успеха*. 16–18.
- Никода ВВ, Макарова ВВ, Николаев АП, Бондаренко АВ. Клинические аспекты применения анальгетика на основе трамадола и парацетамола в терапии послеоперационной боли. *Consilium medicum*. 2004; 6(6).
- Grunenthal GmbH. Zaldiar: product monograph. Aachen: Grunenthal GmbH. 2002; 111–54.

— * —

Эффективность применения перевязочного материала AQUACEL® Ag в лечении инфицированных ран различной ЭТИОЛОГИИ

В.С.Савельев¹, Б.Р.Гельфанд¹, В.Ш.Раишвили², А.В.Дубровский³

¹Кафедра факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого ГУО РГМУ, ГКБ №1;

²ГКБ №7; ³ГКБ №4, Москва

Эффективность антимикробных повязок AQUACEL® Ag фирмы “ConvaTec” (“Bristol-Myers Squibb”, UK, USA) была оценена в трех крупных лечебных учреждениях Москвы: Городской клинической больнице №1 им. Н.И.Пирогова (клиническая база кафедры факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого лечебного факультета и кафедры анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета), Городской клинической больнице №7, Городской клинической больнице №4. В исследование было включено 76 пациентов (54 мужчины и 22 женщины) в возрасте от 20 до 90 лет. Основную группу составили 47 пациентов, 33 из которых мужчины, 14 – женщины, средний возраст $57,6 \pm 15,9$ года. Для сравнения мы использовали марлевые повязки с мазью Левомеколь, которые применяли у 29 пациентов (21 мужчина и 8 женщин; средний возраст $55,5 \pm 22$ года). В своем исследовании мы отдельно рассматривали пациентов с ограниченными гнойными полостями (абсцессами) и венозными трофическими язвами.

У пациентов гнойно-септической подгруппы после хирургической обработки ран перевязку заканчивали тампонированием полости раны перевязочным материалом AQUACEL® Ag. Турунды меняли по мере промокания повязок экссудатом. Однако первые 2–3 перевязки старались выполнять не позже 48 ч.

Больным с венозными трофическими язвами после туалета раны и обработки антисептиками производили аппликацию повязки AQUACEL® Ag на язвенный дефект.

Частота перевязок зависела от выраженности экссудации и чувства дискомфорта у пациента. Местное лечение проводили на фоне флеботропной терапии и эластической компрессии. Пациентам

гнойно-септической подгруппы в интраоперационном периоде проводили антибактериальную профилактику, а в послеоперационном периоде – антибактериальную терапию.



Мягкая форма, суровое содержание

AQUACEL® Ag единственная повязка с антимикробными свойствами использующая технологию Hydrofiber®.

- Принимает гелевую консистенцию при контакте с экссудатом – абсорбирует и удерживает экссудат, задерживает вредные компоненты, содержащиеся в экссудате¹⁻³
- Является эффективным антимикробным средством – низкая концентрация ионов серебра действует на широкий спектр патогенных микроорганизмов, находящихся в ране, включая MRSA⁴
- Комфортна для пациентов – мягкая и моделируемая
- Может быть безболезненно удалена – без повреждения свежих грануляций
- Способствует процессам заживления раны – обеспечивая влажную раневую среду

AQUACEL Ag

Ссылки: 1. Walker M, Hobot JA, Newman GR, Bowler PG. Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in a carboxymethyl cellulose (AQUACEL®) and alginate dressings. Biomaterials, 2003;24:883-890. 2. Bowler PG, Jones SA, Davies BJ, Coyne E. Infection control properties of some wound dressings. J Wound Care, 1999;8(10):499-502. 3. Walker M, Cochrane CA. Protease sequestration studies: a comparison between AQUACEL and Promogran in their ability to sequester proteolytic enzymes. WNR12494 WA139, May 27, 2003. Data on file, ConvaTec. 4. Jones SA, Bowler PG, Walker M, Parsons D. Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber® dressing. Wound Rep Reg. 2004;12:288-294.

©/TM Следующие торговые знаки принадлежат E.R. Squibb & Sons, L.L.C.: AQUACEL Ag и Hydrofiber. ConvaTec имеет право использования.

©2007 E.R. Squibb & Sons, L.L.C.



The Queen's Award for Technological Achievement

ConvaTec
A Bristol-Myers Squibb Company

Эффективность перевязочного материала AQUACEL® Ag оценивали на основании клинических данных и результатов микробиологического исследования. Забор биоматериала, в частности экссудата, раневого отделяемого производили на 3, 5 и 7-е сутки.

У пациентов с венозными язвами на фоне использования AQUACEL® Ag раневая поверхность быстро очищалась от фибрина и некротических тканей. Кроме того, уменьшалась экссудация и изменялся характер отделяемого (от мутного серозно-гнойного до прозрачного серозного). Тенденция перехода во II стадию раневого процесса намечалась с 3-го дня лечения и в целом завершалась на 3–4 дня раньше, чем при стандартной терапии. Всего в этой подгруппе за 1 мес лечения язвы зажили у 5 больных, размер язвенного дефекта уменьшился вдвое у 4. Площадь осталась прежней, но при этом язва стала поверхностной и заполнилась грануляционной тканью у 8 пациентов.

В гнойно-септической подгруппе на фоне применения повязок

AQUACEL® Ag уже на 5-е сутки отмечалось значительное снижение бактериальной обсемененности раневой поверхности. Через неделю у 1/3 пациентов отмечена полная элиминация возбудителей. К 3–4-м суткам у пациентов с пролежнями и гнойными полостями происходило очищение ран и их активная грануляция. Удаление турунд было безболезненным, единым конгломератом, не травмируя нежную гранулирующую ткань и, следовательно, не вызывая контактной кровоточивости. Однако у 3 пациентов в 1-е сутки лечения отмечалось чувство жжения в области повязки, что заставило нас продолжить лечение Левомеколем.

В сравнительной группе очищение операционной раны происходило на 7–10-е сутки лечения, причем у 6 пациентов развилось повторное нагноение послеоперационной раны, что потребовало применения повязок с Левомеколем еще в течение 5 дней. Кроме того, у 10 больных марлевая повязка достаточно плотно прилипала к ране, что сопровождалось болезненным ее удалением и, естественно, высокой кровоточивостью.

На основании данных проведенного исследования следует признать, что перевязочный материал AQUACEL® Ag обладает выраженным антимикробным действием как на грамположительную, так и грамотрицательную микрофлору. Его использование в комплексном лечении хирургической инфекции безопасно и позволяет избежать многих осложнений местного (травматического) и общего (резорбтивного) характера. Благодаря применению повязки AQUACEL® Ag сокращаются сроки санации гнойных ран и полостей, продолжительность пребывания больных в стационаре и достигается существенный экономический эффект.

Таким образом, перевязочный материал AQUACEL® Ag может быть рекомендован для широкого использования в хирургических учреждениях Российской Федерации.

клиническая практика

Профилактика и лечение инфекционных осложнений при катетеризации магистральных вен

А.В.Бабаянц, А.И.Ярошецкий, Е.Б.Гельфанд

Отделение анестезиологии с послеоперационной палатой

Городской клинической больницы №7, Москва

Введение

Катетеризация магистральных вен – наиболее распространенная процедура в отделениях общей реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В США (с учетом отсутствия четкой статистической базы по этому вопросу в Российской Федерации) ежегодно выполняется более 5 млн катетеризаций магистральных вен. В настоящее время считается, что абсолютных противопоказаний для выполнения катетеризации центральных вен не существует, поскольку эта процедура часто является жизненно необходимой. Однако осложнения, в том числе летальные, могут возникать как на

этапе установки катетера, так и отсрочено, когда возрастает в первую очередь риск инфекционных осложнений.

На сегодняшний день существует большое количество методических рекомендаций по профилактике осложнений катетеризации магистральных вен. Одна из таких рекомендаций (David C et al. N Engl J Med 2003; 12, march 20: 348) приведена в качестве примера (табл. 1).

В основу практикума положены данные из Руководства по профилактике инфекционных осложнений катетеризации сосудов. Эти рекомендации создавались большой группой специалистов из

различных областей медицины. В нее входили: Society of Critical Care Medicine (SCCM) в сотрудничестве с Infectious Disease Society of America (IDSA), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Surgical Infection Society (SIS), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS), American Society of Critical Care Anesthesiologists (ASCCA), Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC), Infusion Nurses Society (INS), Oncology Nursing Society (ONS), Society of Cardiovascular and Interventional Radiology (SCVIR), American Academy of Pediatrics (AAP), and the Healthcare

Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Morbidity and mortality weekly report. <http://www.cdc.gov/mmwr/index.html>. Centers for disease control and prevention. August 9, 2002; 51(RR10): 1–26].

Профилактика осложнений катетеризации центральных вен

Использование центральных венозных катетеров связано с опасными осложнениями, которыми сопровождаются более 15% всех катетеризаций. К ним относятся механические осложнения в 5–19% случаев, инфекционные осложнения в 5–26%, и тромботические осложнения в 2–26%.

I. Практическая и теоретическая подготовка медицинского персонала

А. Обучение медперсонала таким навыкам, как: определение показаний для катетеризации, владение техникой установки катетера, уход за катетером и профилактика инфекционных осложнений. Категория IA (табл. 2).

В. Контроль методологии мероприятий, связанных с катетеризацией магистральных сосудов, всем медицинским персоналом. Категория IA.

С. Обеспечение ОРИТ средним медицинским персоналом соответствующего уровня подготовки

способствует снижению инфекционных осложнений, связанных с катетеризациями центральных вен. Категория IB.

II. Наблюдение

А. Регулярный визуальный и пальпаторный контроль места установки катетера. При возникновении болезненности в области пункции, лихорадки без очевидного источника или других симптомов, предполагающих местную или системную воспалительную реакцию, защитную пленку следует удалить для более тщательного осмотра места пункции. Категория IB.

В. Убедить пациентов в необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых изменениях в области установки катетера, а также о других причинах дискомфорта. Категория II.

С. Ведение стандартизированных форм записей с указанием оператора, даты и времени смены асептических наклеек, установки и удаления катетера. Категория II.

Д. Не следует делать рутинных микробиологических анализов с кончика катетера. Категория IA.

III. Гигиена рук

А. Необходимо соблюдать правила обработки рук с применением общепринятых антисептических средств (на основе мыла, геля или спирта). Производить об-

работку рук до и после пальпации места установки катетера, а также до и после его установки, замены, обработки и смены повязок. После обработки антисептиком не следует производить пальпацию места установки, даже при соблюдении асептики. Категория IA.

В. Использование перчаток не исключает необходимость обработки рук. Категория IA.

IV. Соблюдение асептики при установке катетера и при уходе за ним

А. Соблюдение стерильности при установке и уходе за катетером. Категория IA.

В. Установку центральных венозных и артериальных катетеров производить в стерильных одноразовых перчатках. Категория IA.

С. Замену асептических наклеек производить в перчатках (чистых или стерильных). Категория IC.

V. Установка катетера

Не следует производить надрез кожи для установки артериального или венозного катетера, если в этом нет необходимости. Категория IA.

VI. Антисептическая обработка кожи

1. Перед установкой катетера необходимо производить антисептическую обработку кожи. Хотя многие специалисты для этой цели предпочитают 2% раствор

Таблица 1. Профилактика инфекционных осложнений

Разновидность осложнений	Обоснование
Использование катетеров, пропитанных антибактериальным препаратом	Использование катетеров, пропитанных антибактериальным препаратом, уменьшает риск катетер-ассоциированных бактериемий (частота в среднем более 2%) и уменьшает затраты на лечение
Предпочтение доступа для катетеризации	При катетеризации подключичной вены риск инфицирования ниже по сравнению с доступами через внутреннюю яремную или бедренную вены
Максимальное соблюдение правил асептики и антисептики при установке катетера	Использование маски, шапочки, стерильного белья и перчаток уменьшает частоту инфекций и снижает затраты
Использование мазей с антибиотиками	Применение мазей с антибиотиками увеличивает частоту колонизации грибами, способствует развитию резистентности бактерий к антибиотикам и не снижает частоту катетер-ассоциированных инфекций
Дезинфекция портов катетера	Показано проведение дезинфекции портов катетера, которые могут являться входными воротами инфекции
Замена катетеров в плановом порядке	Плановая замена центральных венозных катетеров не уменьшает риск катетер-ассоциированных бактериемий, плановая замена катетера по проводнику увеличивает риск инфицирования
Своевременность удаления катетера	Вероятность колонизации бактерий и частота бактериемий пропорциональна длительности нахождения катетера в вене

хлоргексидина, можно также использовать настойку йода, йодофор или 70% спиртовой раствор. Категория IA.

2. В настоящее время нет доказательств безопасности использования хлоргексидина у младенцев в возрасте до 2 мес. Нерешенная проблема.

3. Необходимо выдерживать экспозицию до полного высыхания кожи после нанесения антисептика. Категория IB.

4. Нельзя применять органические растворители (например, ацетон и эфир) для обработки кожи перед установкой катетера и для ухода за ним. Категория IA.

VII. Уход за катетером

A. Место входа катетера должно быть закрыто стерильной марлевой повязкой либо стерильной прозрачной полупроницаемой пленкой. Категория IA.

B. Туннельные катетеры можно не закрывать повязками. Категория II.

C. В случаях, когда у пациента отмечается гипергидроз или из места пункции наблюдается отделяемое (геморрагическое, серозное), полупроницаемым наклейкам следует предпочесть марлевые повязки. Категория II.

D. Замену наклейки следует производить по мере загрязнения, промокания, но не реже 1 раза в неделю. Категория IB.

E. Не следует применять аппликации мазей с антибиотиками на место установки катетера, поскольку это повышает частоту колонизации катетера грибами, способствует развитию резистентности бактерий к антибиотикам и не снижает частоту ангиогенных инфекций. Категория IA.

VIII. Выбор катетеров и их замена

A. Точку пункции, модель катетера, технику его установки следует выбирать по принципу наименьшего риска возможных осложне-

ний (инфекционных и неинфекционных), а также с учетом продолжительности предстоящей инфузионной терапии. Категория IA.

B. Следует немедленно удалить любой внутрисосудистый катетер, как только в нем исчезнет необходимость. Категория IA.

C. Нельзя производить плановую замену венозных и артериальных катетеров только из соображений потенциального инфицирования. Категория IB.

D. С целью профилактики флебитов у взрослых пациентов заменить периферических венозных катетеров следует производить не реже чем каждые 72–96 ч. У детей периферические венозные катетеры при отсутствии флебита следует оставлять до окончания инфузионной терапии. Категория IB.

E. В случаях, когда во время катетеризации не может быть гарантировано полное соблюдение асептики (например, в экстренных ситуациях), катетер следует заменить как можно скорее, но не позднее чем через 48 ч. Категория II.

F. Замену катетера необходимо производить на основании клинической ситуации (например, не следует сразу заменять катетер, если единственным симптомом инфекции является лихорадка). Также не следует производить плановую замену катетера у пациентов с генерализованной бактериальной или грибковой инфекцией, если катетер не служит ее источником. Категория II.

G. Следует заменить центральный венозный катетер при появлении признаков нагноения. Категория IB.

H. При нестабильной гемодинамике у пациентов с подозрением на катетер-ассоциированную бактериемию все катетеры подлежат замене. Категория II.

I. При подозрении на ангиогенную инфекцию нельзя производить замену катетера по проводнику. Категория IB.

IX. Замена расходных материалов, применяемых во время инфузионной терапии

A. Системы и магистраль для внутривенной инфузии

1. При отсутствии признаков ангиогенной инфекции следует заменять инфузионные системы и дополнительные устройства (краны, магистраль) не чаще 1 раза в 72 ч. Категория IA.

2. Замену систем, через которые проводится трансфузия компонентов донорской крови или жировых эмульсий (в том числе растворов для парентерального питания "3 в 1"), следует производить не позднее 24 ч от начала инфузии. Категории IB. Если раствор содержит только декстрозу и аминокислоты, то систему для внутривенной инфузии не следует менять чаще чем каждые 72 ч. Категория II.

3. Во время инфузии пропосола магистраль следует менять каждые 6–12 ч или же в соответствии с рекомендациями изготовителя. Категория IA.

B. Дополнительные аксессуары

1. Замена дополнительных аксессуаров (краны, трансдюссеры, адаптеры и т.п.) осуществляется одновременно с заменой инфузионной системы. Категория II.

2. Замена колпачков производится не чаще чем каждые 72 ч или согласно рекомендациям изготовителей. Категория II.

3. Чтобы минимизировать риск утечки или выхода системы из строя, необходимо убедиться, что все компоненты системы совместимы. Категория II.

4. Антисептическая обработка портов системы и соблюдение асептики при подключении дополнительных устройств. Категории IB.

C. Инфузионные растворы

1. Длительность инфузии жиродержащих эмульсий (например, "3 в 1") не должна превышать 24 ч. Категория IB.

2. Длительность инфузии жировых эмульсий не должна превы-

Таблица 2. Категории доказательности

Категория IA	Рекомендовано для выполнения и убедительно доказано фундаментальными экспериментальными, клиническими или эпидемиологическими исследованиями
Категории IB	Рекомендовано для выполнения и подтверждено некоторыми экспериментальными, клиническими или эпидемиологическими исследованиями, имеются убедительные теоретические объяснения
Категория IC	Требования государственных или федеральных инструкций, правила или стандарты
Категория II	Подтверждено предварительными клиническими или эпидемиологическими исследованиями или имеется теоретическое объяснение
Нерешенная проблема	Нет данных относительно эффективности

шать 12 ч. Если же времени требуется больше (при больших объемах), то вливание должно быть закончено в течение 24 ч. Категория IB.

3. Продолжительность трансфузии компонентов крови не должна превышать 4 ч. Категория II.

4. Временных ограничений для инфузии других сред пока не установлено. Нерешенная проблема.

X. Порты для внутривенных инъекций

А. Перед подключением инфузионной системы необходимо производить обработку инъекционных портов 70% спиртом или йодиформом. Категория IA.

В. Все неиспользуемые краны должны быть закрыты крышками. Категория IB.

XI. Подготовка и проверка качества внутривенных сред

А. Необходимо соблюдение асептики при добавлении сред к инфузионным растворам. Категория IB.

В. Нельзя использовать растворы, если поврежден контейнер, отмечается помутнение или выпадение осадка, а также после истечения срока годности, указанного производителем. Категория IB.

С. При добавлении к основному раствору других компонентов желательнее набирать их из флаконов, содержащих одну дозу препарата. Категория II.

Д. Нельзя использовать остатки препаратов из флаконов, содержащих одну дозу препарата. Категория IA.

Е. Если используются флаконы, содержащие несколько доз препарата:

1. Такие флаконы следует хранить в холодильнике. Категория II.

2. Крышку флакона необходимо обрабатывать 70% спиртом перед каждым использованием. Категория IA.

3. При работе с флаконом, содержащим несколько доз препарата, необходимо пользоваться стерильными иглами, а также сле-

дует избегать контаминации. Категория IA.

4. Флакон не подлежит дальнейшему использованию, если есть сомнения в его стерильности. Категория IA.

XII. Инфузионные фильтры

Не следует рутинно использовать фильтры в профилактических целях. Категория IA.

XIII. Персонал

К установке центральных катетров и дальнейшему уходу за ними следует допускать только подготовленный персонал. Категория IA.

XIV. Профилактическое введение антибактериальных препаратов

С профилактической целью не следует назначать антибактериальные препараты как перед установкой катетера, так и во время его использования. Категория IA.

клинические разборы

Эффективная терапия менингита, развившегося в раннем послеоперационном периоде (клиническое наблюдение)

И.А.Савин, К.А.Попугаев, К.М.Горшков, Ш.У.Кадыров, М.А.Краснов
ГУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН, Москва

Развитие нозокомиального менингита после удаления опухолей головного мозга значительно ухудшает течение послеоперационного периода и может являться причиной летального исхода. Эффективность терапии менингита определяется своевременностью диагностики и начала терапии, возможностью выявления возбудителя, наличием лабораторных критериев, позволяющих оценивать эффективность терапии.

В настоящее время основными лабораторно-диагностическими проблемами являются своевременная диагностика менингита в условиях неспецифических сис-

темных воспалительных реакций раннего послеоперационного периода и выделение достоверных лабораторных маркеров, позволяющих оценивать динамику воспалительного процесса (менингита). Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее особенности клинической и лабораторной диагностики менингита, развившегося в раннем послеоперационном периоде вследствие раневой ликвореи, вызванного внутрибольничным (нозокомиальным) возбудителем *Klebsiella pneumoniae*.

Больной К., 3 года. Диагноз: астроцитомы левой половины мозга и продолговатого мозга.

История заболевания: после острой респираторной вирусной инфекции, протекавшей с высокой лихорадкой (до 40°C), развилась слабость лицевой мускулатуры, слезотечение из левого глаза. Также отмечены головные боли с тошнотой, рвотой, приносящей облегчение. Затем присоединилась шаткость походки. При МРТ-исследовании выявлена диффузно-узловая опухоль ствола мозга, окклюзионная гидроцефалия.

При поступлении в Институт нейрохирургии выявлены: гипертензионно-гидроцефальный синдром, парез VII нерва слева, дизартрия, расстройства глотания, ослабление глоточного рефлекса.

Также отмечены: вынужденное положение головы (наклон влево), снижение слуха на левое ухо, правосторонний гемипарез.

Операция: остеопластическая трепанация задней черепной ямки. Опухоль занимала затылочную цистерну, располагалась слева от продолговатого мозга, нижних отделов моста. Нижний полюс ее доходил до уровня 2-го шейного позвонка. При удалении верхней медиальной части опухоли обнаружено, что граница между опухолью и мозгом отсутствует. После удаления опухоли образовалась значительных размеров полость, резко уменьшилась деформация ствола мозга. Результат биопсии: астроцитарная глиома.

В 1-е сутки после операции: с ребенком возможен ограниченный речевой контакт, сомнолентен, выявляется тетрасиндром. Адекватно реагирует на осмотр, фиксирует взор, выполняет инструкции, артикулирует. Зрачки средней величины. Фотореакция снижена, роговичные рефлексы угнетены. Язык выходит за линию зубов. Сохраняются бульбарные нарушения (в полости рта скопление слюны, резко снижена реакция на интубационную трубку и кашлевой рефлекс).

Температура тела повышалась до 38°C. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили через оротрахеальную интубационную трубку в режиме SIMV + PS, спонтанное дыхание соответствовало брадипноэ. Нарушений газового состава крови не было. Гемодинамические показатели: артериальное давление (АД) 110/60 мм рт. ст., частота сердечных сокраще-

ний (ЧСС) 110–140 уд/мин, центральное венозное давление 5 см вод. ст. Кормление зондовое, пищу усваивал. Диурез был адекватен, электролитных нарушений не выявлено. Выполнена контрольная компьютерная томография (КТ) головного мозга. Для периперационной антибиотикопрофилактики и в последующие 5 сут использовали цефазолин в дозе 80 мг/кг/сут. В период с 1-х по 6-е сутки отмечена положительная динамика неврологической симптоматики. Регрессировало двигательное беспокойство. Бодрствование стало устойчивым, общался с мамой. Отчетливо и быстро выполнял простые инструкции. Сохранялись грубые расстройства глотания (слюна вытекала из носовых ходов и ротовой полости). Эпизодически температура тела повышалась до фебрильных цифр, но преобладал субфебрилитет или нормальные показатели температуры тела. Продолжали ИВЛ во вспомогательном режиме (SIMV + PS). Гемодинамические показатели оставались стабильными, соответствовали возрастным физиологическим нормам. (АД 110/60 мм рт. ст., ЧСС 90–120 уд/мин, ритм синусовый). Основные гомеостатические параметры оставались в пределах нормы.

На 7-е сутки пациент стал более сонлив, вял, преобладала фебрильная температура. На 8–9-е сутки состояние резко ухудшилось, появился устойчивый фебрилитет (до 38,5°C), снизился уровень бодрствования до сопора, нарастала орально-стволовая симптоматика. Контрольная КТ показала умеренное увеличение раз-

меров боковых желудочков. Установлен наружный вентрикулярный дренаж. В вентрикулярном ликворе выявлено снижение уровня глюкозы до 1,6 ммоль/л и повышение уровня лактата до 7,9 ммоль/л. Сняты швы, из раны выделилось небольшое количество гнойного отделяемого. Установлен диагноз менингита, который впоследствии подтвержден микробиологическим исследованием – из ликвора выделена *Klebsiella pneumoniae*. Учитывая развитие менингита, была модифицирована антибактериальная терапия, назначены меронем (2 г/сут) и ванкомицин (1 г/сут). После выявления возбудителя был оставлен только меронем, учитывая чувствительность *Klebsiella pneumoniae* к этому антибиотику (табл. 1).

В течение последующих 9–16 сут состояние больного оставалось крайне тяжелым. Преобладала сомнолентия, но контакт был возможен, очаговая неврологическая симптоматика оставалась без принципиальной динамики, сохранялись расстройства глотания, мягкий тетрасиндром. Из-за сохраняющегося брадипноэ продолжали ИВЛ в режиме SIMV+PS, нарушений газового состава крови не отмечено. При рентгенографии органов грудной клетки данных, свидетельствующих о развитии пневмонии, не получено. Остальные витальные и гомеостатические показатели оставались в пределах возрастных норм. Выраженность лабораторных проявлений менингита постепенно уменьшалась (табл. 2). Сохраняется выраженная лихорадка с повышением температуры тела до 40°C.

На 21-е сутки была выполнена трахеостомия, учитывая сохраняющиеся расстройства глотания и необходимость продленной ИВЛ.

На 24-е сутки значительно возрос уровень бодрствования. Состояние больного с положительной динамикой. Восстановились нормальные частота и ритм спонтанного дыхания, пациент переведен в режим ИВЛ – CPAP + PS. Отмечена нормализация температурной реакции. В ликворе сохранялись умеренно выраженные изменения – глюкоза 1,8 ммоль/л (норма 2,4–4,0), цитоз 128/3. Учитывая это, было решено продолжить антибактериальную терапию. Так как пациент более 14 сут

Таблица 1. Результаты микробиологических исследований

Сутки	Биопатат	Возбудитель
8	Кровь	Роста нет
8	Вентрикулярный ликвор	Через 3 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
8	Раневое отделяемое	Через 3 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
8	Моча	Через 1 сут <i>Enterococcus spp.</i> (10 ²)
9	Вентрикулярный ликвор	
10	Люмбальный ликвор	Через 6 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
11	Вентрикулярный ликвор	Через 6 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
12	Вентрикулярный ликвор	Роста нет
13	Вентрикулярный ликвор	Через 9 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
16	Вентрикулярный ликвор	Через 6 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
17–27	Вентрикулярный ликвор (ежедневные пробы)	Роста нет

получал карбопенымы (меронем), были назначены цефалоспорины IV поколения – цефепим (150 мг/кг/сут) в сочетании с гентамицином (5,1 мг/кг/сут). Выделенный из ликвора возбудитель *Klebsiella pneumoniae* был чувствителен к цефепиму, по данным исследования in vitro.

Однако на фоне этой схемы отмечено резкое нарастание лабораторных маркеров менингита (глюкоза ликвора снизилась до 0,1 ммоль/л), затем появились эпизоды фебрилитета до 38,5°C и несколько narocла обшемозговая симптоматика. Это явилось обоснованием возвращения на 27-е сутки к терапии меронемом с повышением первоначальной дозы (3 г/сут). На фоне этой антибактериальной терапии состояние больного стабилизировалось.

На 31–35-е сутки отмечена окончательная нормализация лабораторных показателей в ликворе (см. табл. 2). На 37-е сутки вы-

полнено вентрикулоперитонеальное шунтирование (табл. 3). В дальнейшем неврологический статус без отрицательной динамики: бодрствование у пациента устойчивое, дышит самостоятельно. На 40-е сутки переведен в нейрохирургическое отделение. Ребенок в сознании, контактен, играл, сидел с поддержкой, пытался встать, проведена лечебная физкультура. Кормление осуществлено через зонд, глотал небольшие порции протертой пищи. Дыхание адекватное через канюлю Бисальски. На 55-е сутки ребенок был выписан из Института нейрохирургии.

Обсуждение

В приведенном клиническом наблюдении описываются типичные проблемы лабораторной диагностики и интенсивной терапии тяжелого бактериального (нозокомиального) менингита, осложнившего течение раннего

послеоперационного периода после удаления опухоли головного мозга. "Воротами" для проникновения возбудителя и развития менингита являлась раневая ликворея.

С позиции лабораторной диагностики можно выделить следующие основные проблемы:

- Необходимость раннего выявления менингита на фоне сохраняющейся стрессорной реакции (системной воспалительной реакции раннего послеоперационного периода) при отсутствии проб ликвора.

- Необходимость выявления наиболее достоверных лабораторных критериев менингита.

- Разработка критериев эффективности антибактериальной терапии.

- Минимизация погрешностей преаналитического этапа диагностики менингита.

Из приведенного клинического наблюдения становится очевид-

Таблица 2. Лабораторные показатели, характеризующие выраженность инфекционно-воспалительного процесса в ликворе и крови

Сутки	Лейкоциты общее количество, тыс/мкл	Палочкоядерные нейтрофилы, %	ЦРБ	ПКТ	Т, °C	Глюкоза/ ликвор	Лактат/ ликвор	Цитоз/ ликвор
1	20	14			38,8			
2	11	13	53,3	0,7	37,8			
3	12	12	60,0	0,7	37,5			
4	10	9	17,0		38,2			
5			25,0		37,8			
6			37,0		37,5			
7	11	8	30,0		38,6			560/3
8			41,0		37,5			
9	18	17	357,0	1,2	38,1	1,6	7,9	8912/3
10	13,9	16	171,7	9,92	38,6	1,3	6,0	9120/3
11	20	11	113,8	6,9	40,0	1,3	6,0	3920/3
12	16,2	5	61	6,51	38,8	1,9	5,4	10050/3
13					37,6			
14	15,7	9	13,7	3,22	38,6	1,3	5,0	2368/3
15				1,5	37,2	1,6		1552/3
16					38,7			
17	17,3	7	10,5	0,21	36,7	2,0/2,1	4,6	188/3
18	15,8	6			36,4	0,4/2,1	6,6/4,6	1050/3
19			6,4		36,9			
20					37,0			
21	11,2	1	8,8			1,8	3,8	18/3
22						1,8	3,6	36/3
24						1,9/0,5	4,2/6,2	128/3
25	6,2	1	4,6			0,1	0,1	468/3
26						1,8	4,8	780/3
27	6,3	4				1,8	4,8	2080/3
28						2,0	4,2	102/3
29						2,0	3,5	90/3
30						2,0	3,4	67/3
31						2,6	3,3	
32	5,8	4	6,1			2,6	3,6	44/3
33						2,8	2,6	
34						3,0	1,8	18/3
36	6,1	5	8,7			4,4	2,2	10/3

Примечание. ЦРБ – С-реактивный белок (нг/мл), ПКТ – прокальцитонин (нг/мл). Температура тела: приводятся максимальные значения в течение суток; уровни глюкозы и лактата в ликворе приводятся в ммоль/л, норма глюкозы в ликворе 2,4–4,2 ммоль/л, при нормальном уровне глюкозы в ликворе; норма лактата в ликворе менее 2,8 ммоль/л. Полужирным выделены сутки после операции, соответствовавшие развитию менингита и повторному эпизоду усугубления менингита.

Таблица 3. Результаты микробиологических исследований

Сутки	Биоптат	Возбудители
8	Кровь	Роста нет
8	Вентрикулярный ликвор	Через 3 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
8	Раневое отделяемое	Через 3 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
8	Моча	Через 1 сут <i>Enterococcus spp.</i> (10**2)
9	Вентрикулярный ликвор	
10	Люмбальный ликвор	Через 6 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
11	Вентрикулярный ликвор	Через 6 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
12	Вентрикулярный ликвор	Роста нет
13	Вентрикулярный ликвор	Через 9 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
16	Вентрикулярный ликвор	Через 6 сут <i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>
17–27	Вентрикулярный ликвор (ежедневные пробы)	Роста нет

ным, что клинически выявить менингит крайне сложно. Так, у пациента общемозговая симптоматика и температурная реакция были обусловлены удалением очень распространенной опухоли ствола мозга. Такие показатели, как С-реактивный белок, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, отражали в большей степени общее страдание организма и реакцию на стресс. Также умеренно выраженный лейкоцитоз и повышение С-реактивного протеина объяснялись, в том числе, проведением агрессивной терапии (катетеризация нескольких вен, мочевого пузыря, интубации и т.д.), которая была необходима пациенту.

Ретроспективно оценивая хронологию событий, нужно подчеркнуть, что менингит развился у пациента, наиболее вероятно, на 7–8-е сутки. Первыми клиническими проявлениями было относительное снижение бодрствования (пациент стал чуть более сонлив и вял) в сочетании с фебрильной температурой тела. Другие лабораторные показатели, оценивающие выраженность инфекционно-воспалительного процесса, принципиально не изменились. Очевидно, что целостное состояние ребенка изменилось не принципиально. Когда же вследствие бурного развития менингита клиническое состояние ребенка резко ухудшилось на 8–9-е сутки после операции, только тогда резко выросли такие показатели, как С-реактивный протеин, прокальци-

тонин и лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом в лейкоцитарной формуле.

В дальнейшем был установлен вентрикулярный дренаж, позволяющий технически просто получать пробы ликвора для проведения исследований. После выявления возбудителя менингита (*Klebsiella pneumoniae*) и начала антибактериальной терапии (с учетом чувствительности возбудителя) такие показатели системного воспаления, как С-реактивный протеин, прокальцитонин и лейкоцитоз, нормализовались в течение 7–10 сут и затем оставались нормальными даже на фоне повторной "вспышки" менингита на 25–27-е сутки (неадекватная смена препарата). Таким образом, наиболее достоверными лабораторными критериями менингита и эффективности терапии являлись уровни глюкозы и лактата в ликворе. Эти показатели нормализовались только к 30-м суткам после операции (терапия менингита продолжалась 21 сут).

Значимость таких маркеров, как прокальцитонин и С-реактивный протеин, очевидна при генерализации процесса, крайне тяжелом течении менингита, особенно в младшем возрасте, когда барьерные функции, в том числе гематоэнцефалический барьер, еще функционально незрелы. В этой ситуации динамика этих лабораторных показателей также характеризует эффективность антибактериальной терапии. Но оцени-

вать эффективность окончательного регресса воспалительных изменений ЦНС по этим показателям нельзя.

С позиции лабораторной диагностики принципиальное значение имеет преаналитическая стадия. Так, для получения адекватной информации необходимы одновременно пробы крови и ликвора для исследования глюкозы (исключить гипергликемию), время доставки этих проб в лабораторию не должно превышать 3 мин.

Необходимо отметить, что при отсутствии дренажных систем (вентрикулярной или люмбальной) получение проб ликвора может быть технически затруднительно и приводить к различного рода стрессорным реакциям, особенно у детей, что может вызывать относительную гипергликемию и последующую неправильную интерпретацию соотношения уровней глюкозы в ликворе и крови.

В ряде ситуаций, когда осуществляется подбор эффективной схемы антибактериальной терапии, исследования ликвора необходимо осуществлять несколько раз в сутки, в том числе и в ночные часы. Очевидно, что это связано с целым спектром проблем, таких как необходимость многократных люмбальных пункций (при отсутствии дренажных систем), потребность в квалифицированном лаборанте, который в состоянии работать с различными биологическими средами и даже помогать в интерпретации результатов исследования.

В целом анализ уровня лактата и глюкозы в ликворе очень удобен, так как фактически является экспресс-тестом (скорость получения результатов не более 10 мин с момента получения пробы), позволяющим установить диагноз менингита и начать соответствующую терапию максимально рано.

Особой проблемой с позиции преаналитического этапа является выполнение микробиологических исследований ликвора (желательно рассмотреть на отдельном клиническом наблюдении).

Комплексная интенсивная терапия тяжелого сепсиса у хирургических больных (клинические случаи)

Т.В.Попов, А.В.Глушко, О.В.Лукашин, О.А.Мамонтова, Е.Б.Гельфанд
Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова,
Российский государственный медицинский университет, Москва

Абдоминальный сепсис, осложняющий течение различных внутрибрюшных воспалительных и деструктивных процессов, представляет наиболее сложную проблему как в диагностическом и лечебном плане, так и в экономическом отношении [1, 2]. В нозологической структуре абдоминального сепсиса приоритетное место занимают различные формы перитонита и гнойно-воспалительные осложнения деструктивного панкреатита [3, 4]. Большая частота развития сепсиса объясняет весьма высокую летальность при этих заболеваниях. Отличительные особенности абдоминального сепсиса, связанные со сложнейшей анатомией, физиологией и биоэкологией органов брюшной полости, сформулированы следующим образом.

- Наличие многофокусных и крупномасштабных очагов деструкции и инфекции в брюшной полости и забрюшинном пространстве, топография которых сложна для выполнения "идеального" хирургического вмешательства. Поэтому источник (очаг) инфекции при абдоминальном сепсисе не всегда может быть радикально ликвидирован в один этап, на одной операции.

- При абдоминальном сепсисе длительно существуют синхронные (брюшная полость, желудочно-кишечный тракт, забрюшинное пространство) и "растянутые во времени" (метахронные) – гнойная рана, пневмонический очаг, пролежни, дренажи, тампоны – источники эндогенной интоксикации.

- Множественные источники инфицирования при всех формах абдоминального сепсиса обладают мощным интоксикационным потенциалом, включающим эндотоксинемию бактериального происхождения, цитокиногенез, об-

разование вазоактивных субстанций и продуктов дисметаболизма организма больного.

- Для абдоминального сепсиса характерно быстрое включение механизма эндогенного инфицирования, сверхактивация медиаторов и других каскадов системной воспалительной реакции, ускоренное развитие полиорганной недостаточности и септического шока, трудности топической и дифференциальной диагностики.

- Частое возникновение при абдоминальном сепсисе дистантных и метахронных очагов инфекции, в частности нозокомиальной пневмонии и ангиогенного инфицирования, вносят свою лепту в танатогенез этой формы хирургического сепсиса.

- Очаги деструкции и инфекции при абдоминальном сепсисе характеризуются как манифестирующим клиническим течением, так и оккультной формой проявления, что обуславливает трудности диагностического поиска резидуальных и рекуррентных источников (ре)инфицирования и суперинфицирования.

- Существенные трудности дифференциального диагноза между абактериальным воспалительным процессом в тканях/органах и инфицированным, гнойным процессом (панкреонекроз, дисбактериоз, лекарственная болезнь и другие системные заболевания).

- Быстрое развитие потенциально "фатальных" проявлений сепсиса – септического шока и некорректируемой полиорганной недостаточности. Полиорганная недостаточность, патогномичная для сепсиса, особенно абдоминального, включает поражение различных систем и органов практически у 60% больных.

Особенности приоритетного спектра возбудителей, путей инфицирования, динамики развития патологического процесса

определяют стратегию и тактику основных направлений лечения:

1. Неоднократные оперативные вмешательства и анестезиолого-реаниматологические пособия являются инвазивными и травматичными вмешательствами для крайне тяжелого контингента больных абдоминальным сепсисом. Поэтому при соответствующих условиях и показаниях целесообразно прибегать к малоинвазивным санационным вмешательствам.

2. Обязательным компонентом лечебной программы абдоминального сепсиса является адекватная антибактериальная терапия с учетом степени тяжести состояния больного.

3. Компетентная и индивидуальная интенсивная терапия [1, 5, 6] и анестезиологическое пособие являются не менее важным компонентом лечебной программы, чем хирургическое вмешательство, и в стратегическом плане значение их состоит в том, чтобы обеспечить больному "дожитие" до момента, когда хирургическая и лекарственная санация очага окажут переломное действие в течении абдоминального сепсиса.

Наблюдение I.

Больная Л., 91 год, страдает сопутствующими заболеваниями: ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом, стенокардией напряжения II функционального класса, гипертонической болезнью II степени, нарушением кровообращения IIА, поступила в клинику 02.09.05, через 12 ч от начала заболевания. На момент поступления клиническая картина не позволяла исключить острый аппендицит, также нельзя было исключить острый дивертикулит, острое нарушение мезентериального кровообращения. 03.09.05 выполнена лапароскопия, выявлены признаки местного

перитонита, причиной развития которого послужил острый аппендицит. В связи с этим 03.09.05, через 30 ч от начала заболевания (операция задержана в связи с неясным диагнозом, дообследованном больной), в условиях эпидуральной анестезии, выполнена нижнесрединная лапаротомия. Интраоперационно случай расценен как острый гангренозно-перфоративный аппендицит, местный перитонит, кроме того, выявлена параовариальная киста справа. Выполнены аппендэктомия, санация брюшной полости, дренирование, тампонада правой подвздошной ямки. В отделение реанимации и интенсивной терапии хирургического корпуса после оперативного вмешательства пациентка доставлена в тяжелом состоянии (АРАСНЕ II 16 баллов) с клинико-лабораторными признаками абдоминального сепсиса (частота сердечных сокращений – ЧСС – 110 уд/мин, артериальное давление – АД – 115/60 мм рт. ст., частота дыхательных движений – ЧДД – 20 в 1 мин, лейкоциты $15,3 \times 10^3$ /мл, $t = 35,5^\circ\text{C}$). В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) начата многокомпонентная интенсивная терапия:

- инфузионно-трансфузионная терапия в объеме, соответствующем возрастным изменениям сердечно-сосудистой системы и капиллярной проницаемости, под контролем показателей гемодинамики, состояния легочного интерстиция и объема мочевого выделения. В составе инфузионной терапии использовали как кристаллоидные, так и коллоидные растворы, включая низкомолекулярные крахмалы и 20% раствор альбумина;
- антимикробная терапия (цефотаксим 6 г/сут + метронидазол 1,5 г/сут);

- респираторная терапия;
- профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с использованием ингибиторов протонной помпы (омепразол 40 мг/сут, внутривенно);
- профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей с использованием низкомолекулярных гепаринов;
- эпидуральное обезбоживание.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, через 72 ч пребывания в ОРИТ (06.09.07) состояние больной остается тяжелым, клиническая ситуация расценена как тяжелый абдоминальный сепсис. Прогрессирование полиорганной недостаточности: дыхательной (респираторный индекс < 150), миокардиальной (САС < 90 мм рт. ст., ЦВД 190 мм вод. ст.), церебральной (ШКГ = 10 баллов), АРАСНЕ II 23 балла, SOFA 10 баллов – потребовало включения в комплекс интенсивной терапии:

- применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в режиме IPPV: V_t – 6 мл/кг, V_e – 9 л/мин, FiO_2 – 0,4, РЕЕР – 7 см вод. ст. [0, 0];
- гемодинамической поддержки катехоламинами (добутамин 10 мкг/кг/мин и норадреналин 5 мкг/мин);
- использования малых доз гидрокортизона с целью коррекции относительной адреналовой недостаточности, повышения чувствительности катехоламиновых рецепторов (гидрокортизон 200 мг/сут);
- с целью иммунозаместительной терапии мы применяли Пентаглобин (фирма "Biotest Pharma") в дозе 5 мг/кг в течение 3 дней [1, 8];
- метаболической терапии – неотон 4 г/сут (в течение 4 сут);
- режим антимикробной терапии изменен на сульперацеф 8 г/сут, флуконазол 100 мг/сут.

Состояние больной оставалось крайне тяжелым еще в течение 24 ч (АРАСНЕ II 28 баллов). Антимикробная терапия дополнена линезолидом (600 мг/сут).

Через 3 сут на фоне проводимой терапии в состоянии больной наметилась положительная динамика, гемодинамические показатели удалось стабилизировать, была отменена катехоламиновая поддержка, регрессировали признаки церебральной недостаточности: уровень сознания – 15 баллов по GCS, пациентка доступна продуктивному контакту, выполняет инструкции. Однако сохраняющиеся признаки дыхательной недостаточности потребовали продолжения инвазивной респираторной терапии. Для продолжения ИВЛ 08.09.05 пациентке выполнена трахеостомия. Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II 18 баллов.

В последующие 20 дней, несмотря на регресс признаков синдрома системной воспалительной реакции и восстановление функции ЖКТ, состояние больной оставалось тяжелым. Тяжесть состояния в тот момент определяла миокардиальная недостаточность, связанная с декомпенсацией сопутствующей кардиальной патологии, дыхательной недостаточностью вследствие гнойного трахеобронхита. 30.09.05 манифестировали клинико-рентгенологические признаки нозокомиальной пневмонии (НП_{ИВЛ}). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлены двусторонние инфильтративные изменения, больше выраженные справа в нижних отделах, правосторонний гидроторакс. Выполнено микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа. В диагностическом титре получен рост *K. pneumoniae*. Результаты чувствительности к антимикробным препаратам представлены в табл. 1.

До получения результатов микробиологического исследования режим антимикробной терапии изменен: назначен меропенем 3 г/сут в комбинации с ванкомицином 2 г/сут. Комплекс интенсивной терапии включал инотропную поддержку (добутамин 5–7 мкг/кг/мин), респираторная поддержка проводилась во вспомогательном режиме – CPAP + Pressure support, энтеральное питание, лечебная физкультура, ежедневно

Таблица 1. Результаты микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа

Антимикробный препарат	Чувствительность
Амикацин	S
Амоксициллин/клавуланат	R
Имипенем	S
Меропенем	S
Цефепим	S
Цефоперазон	R
Цефотаксим	R
Цефтриаксон	R
Ципрофлоксацин	R

Примечание. S – стандартная флора, R – резистентная флора.

выполнялись санационные бронхоскопии.

Через 10 сут от момента диагностики пневмонии в состоянии пациентки отмечена положительная динамика: регресс клинико-лабораторных и рентгенологических признаков НП_{инв.}. При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (13.10.05) инфильтративных изменений не выявлено. В последующем мы постепенно ступенчато снижали респираторную поддержку с последующим переводом больной на самостоятельное дыхание через трахеостомическую канюлю. Проведена кардинальная терапия, направленная на улучшение инотропной функции миокарда, улучшение кровоснабжения сердца. Через 43 дня от начала ИВЛ у пациентки удалось полностью исключить респиратор и инотропную поддержку. Больная переведена в хирургическое отделение. Динамика клинико-лабораторных показателей представлена в табл. 2.

Время пребывания в ОРИТ составило 60 дней. В последующем пациентка выписана домой. В настоящее время ведет активный образ жизни.

Наблюдение II.

Больной И., 30 лет, поступил в ОРИТ с диагнозом: тяжелая сочетанная травма. Закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга. Перелом правого плеча. Перелом правого бедра со смещением. Тупая травма груди. Множественные переломы ребер

слева (V–VII). Ушиб легкого. Переломы лонных и седалищных костей с обеих сторон. Ушибленная рана головы. Ушибы, гематомы мягких тканей. Тупая травма живота. Ушиб почек. Ушиб мочевого пузыря. Разрыв селезенки. Геморрагический шок.

Рентгенологические исследования:

- черепа: костной травмы не выявлено;
- правой верхней конечности: оскольчатый перелом плечевой кости с угловым смещением;
- органов грудной клетки: легочные поля прозрачны, плевро-кардиальные спайки, множественные переломы ребер слева (V–VII);
- костей таза и нижних конечностей: оскольчатый перелом лобковых, седалищных костей с обеих сторон, чрезвертельный перелом правого бедра с отрывом вертелов со смещением.

В тот же день выполнена первичная хирургическая обработка ран. Выполнена иммобилизация перелома правого плеча. Под местной анестезией проведена спица за проксимальный метафиз большеберцовой кости справа и наложено скелетное вытяжение с грузом.

В условиях эндотрахеальной анестезии выполнено лапароскопическое исследование брюшной полости – выявлен гемоперитонеум. Выполнена операция: лапаротомия, спленэктомия, санация и дренирование брюшной полости. При ревизии брюшной полости выявлено: до 1,7 л крови со сгустками, огромная гематома в области мочевого пузыря, травма се-

лезенки. Было выполнено ушивание раны мочевого пузыря, в предпузырное пространство установлен дренаж.

Несмотря на проводимую в послеоперационном периоде многокомпонентную интенсивную терапию, состояние больного прогрессивно ухудшалось, что было связано с развитием тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью: респираторной – острый респираторный дистресс-синдром, гнойный трахеобронхит, левосторонний плеврит; церебральной – энцефалопатия смешанного генеза; печеночно-почечной; интестинальной – парез ЖКТ. На 5-е сутки послеоперационного периода манифестировала НП_{инв.}.

Состояние тяжелое: APACHE II = 22 балла, SOFA = 10 баллов, Hb 43 г/л, лейкоциты 27,2 тыс./мкл, ЧСС 140 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст., мочевины 26,5 ммоль/л, креатинин 335 мкмоль/л, общий белок 53 г/л, амилаза 808 ммоль/л, прокальцитонин более 2 нг/л, положительный тест на определения содержания трипсиногена 2 в моче. При микробиологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа выявлен рост *A. baumannii*.

Больному проведена многокомпонентная интенсивная терапия, включающая:

- респираторную поддержку – ИВЛ, в режиме IPPV: V_t – 6 мл/кг, V_e – 9 л/мин, PIP < 30 см вод. ст., FiO_2 – 0,4, РЕЕР – 7 см вод. ст.;
- гемодинамическую поддержку, направленную на оптимизацию транспорта кислорода:

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей у больной Л.

Показатель	Сутки пребывания в ОРИТ									
	1	3	6	9	17	20	24	29	33	46
Гемоглобин, г/л	150	134	128	103	90	81	89	90	85	93
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	16,1	17,5	17,3	22,9	7,9	6,6	6,0	6,6	7,0	7,5
Мочевина, ммоль/л	4,4	7,7	15,0	15,1	7,1	11,2	12,2	–	–	7,1
SOFA	5	10	5	5	5	3	3	3	2	0
APACHE II, балл	16	23	18	18	17	13	10	10	7	6

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациента И.

Показатель	Сутки пребывания в ОРИТ														
	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Гемоглобин, г/л	43	85	94	81	75	63	72	58	96	86	84	86	74	73	98
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	27,2	11,6	28,9	18,3	17,0	30,9	19,8	18,0	19,6	12,9	13,8	13,7	20,3	17,9	14,3
Мочевина, ммоль/л	26,5	11,3	2,9	6,0	5,6	24,2	24,9	28,7	16,1	16,1	16,8	17,5	36,8	7,9	9,3
Креатинин, ммоль/л	332	219	–	62	–	518	405	526	138	354	413	292	1617	310	402
SOFA, балл	10	12	12	12	12	10	7	7	7	7	7	5	5	2	0
APACHE II, балл	22	26	24	25	23	20	18	15	16	15	16	13	12	11	10

- инфузионно-трансфузионная терапия с использованием как кристаллоидных, так и коллоидных растворов (растворы ГЭК и концентрированные растворы альбумина);

- с целью коррекции анемии трансфузия эритроцитной массы;

- антибактериальную терапию (цефоперазон/сульбактам 12 г/сут);

- развитие острой почечной недостаточности потребовало применения заместительной почечной терапии (непрерывная вено-венозная гемодиализация и вено-венозная гемодиализация с последующим переходом в интермиттирующий режим);

- профилактику стресс-повреждений ЖКТ (с применением ингибиторов протонной помпы);

- профилактику тромбозов глубоких вен (применяли низкомолекулярные гепарины);

- нутритивную поддержку;

- проведено 3 курса заместительной иммунной терапии препаратом Пентаглобин® (фирма "Biotest Pharma") из расчета 5 мл/кг;

- антиоксидантную защиту (применяли пентагидрат селенита натрия – препарат Selenase® фирмы "Biosyne", 200 мкг/сут);

- коррекцию дефицита факторов свертывания, на фоне ДВС-синдрома – трансфузия свежезамороженной плазмы, инфузия активированного рекомбинантного фактора коагуляции VIIa (препарат НовоСэвен® фирмы "Novo Nordisk").

Состояние пациента стабилизировалось через 20 дней: ясное сознание (15 баллов по GCS), стабилизировались показатели гемодинамики, разрешился парез кишечника. АРАСНЕ II 12 баллов, Hb 96 г/л, лейкоциты $12,3 \times 10^3$ /мл, общий белок 65 г/л, мочевины 16 ммоль/л, креатинин 138 мкмоль/л. Еще через 5 дней, после перевода больного на вспомогательную вентиляцию легких, он был деканюлирован. Суточный диурез 1000 мл, однако в связи с повышением уровня остаточного азота в крови больному продолжали проводить вено-венозную гемодиализацию в интермиттирующем режиме.

Через 47 сут пребывания в ОРИТ больной переведен в травматологическое отделение. Динамика клинико-лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Заключение

Почему мы вновь привлекаем внимание к проблеме интенсивной терапии сепсиса? Лечение сепсиса – длительный, весьма дорогостоящий и часто неэффективный процесс. Недаром в конце прошлого века было образно сказано – "сепсис – это бермудский треугольник медицины, или черная дыра здравоохранения", в которых исчезают материальные ресурсы и погибают пациенты. Действительно, промедление со своевременным началом многокомпонентной компетентной терапии, как правило, не приводит к выздоровлению пациентов. Одна-

ко соблюдение принципа стандартной операционной процедуры, т.е. четкого взвешенного алгоритма, и использование всего арсенала современных средств могут не только спасти жизнь больным в крайне тяжелом состоянии, но и вернуть их к активной жизни, даже в весьма пожилом возрасте.

Литература

1. Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. Под. ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. М.: Литтерра, 2006.
2. Mitchell M, Levy et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit Care Med 2003; 31 (4).
3. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия. Практическое руководство. Под. ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. М.: Литтерра, 2006.
4. Перитонит. Практическое руководство. Под. ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, М.И.Филимонова. М.: Литтерра, 2006.
5. Phillip Dellinger R et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32 (3).
6. Laterre P-F, Wittebode X. Clinical review: Drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis – practical aspects at the bedside and patient identification. Critical Care 2003; 7.
7. Richard H. Kallet Evidence-based management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Resp Care 2004; 49 (7).
8. Rodríguez A, Rello J, Neira J et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. Shock 2005; 23 (4): 298–304.

— * —

1

Ванкомицин: клиническая эффективность в анестезиологии и интенсивной терапии

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

2

***S. aureus* – один из наиболее частых возбудителей
нозокомиальных инфекций в отделении
интенсивной терапии:**

- 16,4 % случаев нозокомиальной пневмонии
- 17,8% – инфекций в области хирургического вмешательства
- 70% – ангиогенных инфекций

3

**Результаты микробиологического мониторинга в
отделениях интенсивной терапии ГКБ №1 и ГКБ №7
г. Москвы**

Возбудители	Частота выделения, %		
	ОРИТ хирургического корпуса ГКБ №1	ОРИТ травматологи- ческого корпуса ГКБ №1	ОРИТ ГКБ №7
<i>S. aureus</i> MSSA*	1,3	3,3	2,6
<i>S. aureus</i> MRSA**	20,1	20,1	17,0
<i>A. baumannii</i>	16,0	16,8	9,6
<i>K. pneumoniae</i>	12,4	8,6	12,9
<i>P. aeruginosa</i>	12,0	4,9	15,6
<i>E. coli</i>	10,0	2,0	4,2
<i>S. epidermidis</i>	2,3	8,6	3,1
<i>S. haemolyticus</i>	1,7	9,8	1,7
Другие (<i>Proteus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter</i> spp.)	24,2	25,9	33,3

*MSSA – метицилинчувствительные *S. aureus*

**MRSA – метицилинрезистентные *S. aureus*

4

**Проспективное многоцентровое исследование
активности антимикробных препаратов в отношении
госпитальных штаммов *S. aureus* в России
(17 стационаров, 879 штаммов):**

- Резистентность к метициллину: 33,5% (от 0 до 89,5%)
 - в ожоговых отделениях – 77,5%
 - в травматологических отделениях – 42,1%
 - в реанимационных отделениях – 54,8%
 - в терапевтических отделениях – 7,7%
 - в хирургических отделениях – 10,9%

А.В. Дехнич, И.А. Эйдельштейн, 2002 г.

5

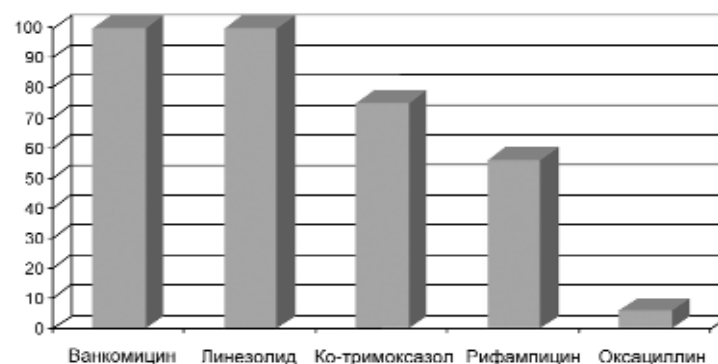
**Чувствительность госпитальных штаммов
S. aureus к антибиотикам**

	Все штаммы <i>S. aureus</i> (n=879)	MRSA (n=294)
Оксациллин	66,5	0
Ванкомицин	100	100
Линезолид	100	100
Эритромицин	60,4	24,5
Клиндамицин	72,8	27,5
Мупироцин	99,7	100
Гентамицин	69,3	14,6
Ципрофлоксацин	86,9	67,7
Левифлоксацин	90,9	76,0
Рифампицин	93,0	82,7
Триметоприм/сульф	99,2	97,6
Тетрациклин	62,9	26,2
Фузидиевая кислота	100	100
Хинупристин/дальф	98,2	98,3
Хлорамфеникол	43,1	15,6

А.В. Дехнич, И.А. Эйдельштейн, 2002 г.

6

**Чувствительность к антибиотикам
S. aureus (%)**



Клиника факультетской хирургии РГМУ, 2005 г.

7

Препараты для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами

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



ЭДИЦИН®

ванкомицин

**Высокоочищенный ванкомицин.
Содержание ванкомицина В более 93%**

Показания к применению

Внутривенно: Эдицин® применяется для лечения тяжелых, угрожающих жизни инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, резистентными к прочим антимикробным препаратам.

Внутрь: стафилококковый энтероколит, псевдомембранозный колит.

Формы выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий:
500 мг № 1, 1 г № 1.

**Перед назначением препарата ознакомьтесь
с инструкцией по применению.**



группа «Сандоз»

Представительство Лек д.д. (Словения) в РФ:
123104, Москва, Б. Палашевский пер., д. 15, стр. 1
Тел. (495) 258 7455. Факс: (495) 258 7458
www.lekpharma.ru

Литература: Данные компании «Лек»

Запомни ИМЯ ЖИЗНИ

8

Ванкомицин (от англ. *vanquish* – побеждать)

- Синтезирован в 50-х годах XX в. в связи с катастрофическим ростом резистентности *S. aureus* к пенициллину. Применяется с 1958 г.
- Через 2–3 года применение ванкомицина значительно сократилось в связи с появлением метициллина, цефалоспоринов и линкомицина.
- 80-е годы XX в. – вторая волна интереса к гликопептидам в связи с ростом резистентности грамположительной флоры к β -лактамам
- 1992 г. – ванкомицин зарегистрирован в России

9

Спектр антимикробной активности ванкомицина

Грамположительные аэробные микроорганизмы

- Коагулазоположительные стафилококки (*S. aureus*, *S. intermedius*, *S. hyicus*)
- Коагулазоотрицательные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. warnei* и др.), включая метициллин-резистентные штаммы
- Стрептококки (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*), включая штаммы, резистентные к пенициллину
- Энтерококки
- Листерии
- Коринебактерии

Грамположительные анаэробные микроорганизмы

- Пептострептококки
- Клостридии (включая *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*)

10

Показания для применения ванкомицина

- Инфекционные процессы различной локализации, вызванные MRSA (пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, костей и суставов, перитонит, инфекционный эндокардит, сепсис)
- Инфекции различной локализации, вызванные MSSA, при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином
- Тяжелые инфекции, вызванные чувствительными штаммами *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium jeikeium*
- Инфекционный эндокардит, вызванный *Streptococcus viridans* и *S. bovis* (при аллергии к β -лактамным антибиотикам)

11

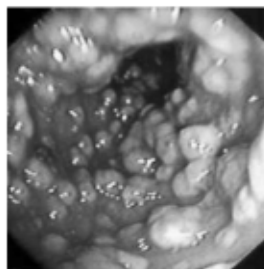
Показания для применения ванкомицина

- В качестве средства эмпирической терапии жизнеугрожающих инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию
- Инфекционный эндокардит трикуспидального или протезированного клапана (в сочетании с гентамицином)
- Катетер-ассоциированный сепсис
- Посттравматический или послеоперационный менингит
- Перитонит при перитонеальном диализе
- Фебрильная нейтропения
- Периоперационная профилактика в сердечно-сосудистой хирургии в стационарах с высокой распространенностью MRSA
- Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*

12

Антибиотик-ассоциированный колит (ААК)

- Ишемия, тяжелая травма, уремия, абдоминальные операции, применение антибиотиков → угнетение резидентной анаэробной микрофлоры толстой кишки → образование метаболической ниши для размножения *Clostridium difficile*



Наиболее часто ААК развивается на фоне применения линкосамидов, полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов

13

Лечение псевдомембранозного колита

- по возможности – отмена антибиотиков
- этиотропная терапия: метронидазол 0,5 г 3 раза в сутки per os, в более тяжелых случаях – ванкомицин 0,5–2 г/сут per os (10–14 дней)
- энтеросорбция
- восстановление микробной экосистемы кишки
- коррекция водно-электролитных нарушений

14

Влияние адекватности стартового режима антибиотикотерапии на летальность и частоту развития нозокомиальных инфекций у пациентов с тяжелой сочетанной травмой (APACHE II ≥ 15)

	Меропенем 3–6 г/сут ± ванкомицин 2 г/сут (14 дней) n=16	Цефалоспорины III поколения или фторхинолоны n=22
Летальность, %	6,25	50,0
Частота развития нозокомиальных инфекций, %	31,25	91,0

А.И. Ярошецкий, Д.Н.Проценко и соавт., 2004

15

Клиническая эффективность ванкомицина у хирургических больных

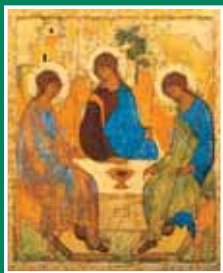
Нозологическая характеристика больных	Число больных	Выздоровление или улучшение	
		абс.	%
Нозокомиальная пневмония (НП)	125	87	69,6
• в том числе НПИВЛ	83	51	61,4
Интраабдоминальная инфекция	98	70	71,4
• сочетание НП и абдоминального очага	32	18	56,2
Ангиогенная инфекция	26	20	76,9
Раневая инфекция	22	16	72,7
Всего	271	193	71,2

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 1995–2006 г.

16

Сохраним активность ванкомицина!

- Строго ограничить профилактическое применение
- Не применять в случаях инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к другим группам препаратов
- Строго соблюдать фармакокинетические требования:
 - длительная инфузия
 - достаточная продолжительность лечения
 - достаточная плазменная концентрация: 5–10 мг/мл, при эндокардите не менее 20 мг/мл



XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

14–18 АПРЕЛЯ 2008 г. Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия наук
Российская академия медицинских наук
Российская медицинская академия последипломного образования
Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

Совершенствование формулярной системы и клинических рекомендаций по диагностике и лечению основных заболеваний человека; Наномедицина: научные и практические перспективы; Высокие медицинские технологии в клинической практике; Особенности диагностики заболеваний и оказания неотложной помощи на догоспитальном этапе; Репродуктивное здоровье населения России; Лекарственные средства, модифицирующие течение болезней; Высокие информационные технологии в непрерывном образовании врачей; Безопасность лекарств и фармаконадзор.

Научная программа конгресса включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, видеоконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, семинары «Встреча с профессором», Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ.

Школы для практикующих врачей по специальностям:

- Гастроэнтерология
- Инфекционные болезни
- Кардиология
- Нефрология
- Педиатрия
- Пульмонология (болезни органов дыхания у детей)
- Стоматология

Конкурсы научных работ молодых ученых по специальностям:

- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Кардиология
- Клиническая фармакология
- Пульмонология
- Стоматология

Конкурс студенческих научных работ по теме: «Фармакотерапия основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ ВЫСТАВКА СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НОВЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ИЗДАНИЙ

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ IX ВЫПУСК ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, КОТОРОЕ ПОЛУЧАТ ВСЕ УЧАСТНИКИ КОНГРЕССА, ОПЛАТИВШИЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ ВЗНОС

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	05. 09. 07	28. 12. 07
Тезисы	05. 09. 07	20. 12. 07
Конкурсные работы	05. 09. 07	28. 12. 07
Регистрационные карты	05. 09. 07	12. 03. 08
Заявки на участие в выставке	05. 09. 07	12. 03. 08

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: 267-50-04, 261-22-09

Тел: 785-62-72 (научно-методический отдел), 785-62-71 (отдел выставок и рекламы)

E-mail: 4075.g23@g23.relcom.ru (тезисы докладов)

trud.rnk@relcom.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend.rnk@relcom.ru (заявки на участие в выставке)

Сайт: [http:// www.medlife.ru](http://www.medlife.ru) (информация по конгрессу)

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: 111395, Москва, а/я № 215

Секретариат Оргкомитета Российского национального конгресса «Человек и лекарство»

Правила для авторов, представляющих рукописи в журнал “Инфекции в хирургии”

Краткое изложение технических требований:

- рукопись принимается в двух экземплярах;
- все части рукописи должны быть напечатаны через 2 интервала, шрифтом Times New Roman, кегель 14;
- обязательна нумерация всех страниц;
- каждый раздел рукописи необходимо начинать с новой страницы;
- материалы представляются в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельной странице);
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;
- необходимо предъявление резюме рукописи на английском языке.

Представляя рукопись на электронных носителях, авторы должны:

- приложить распечатанную версию статьи, записанной на электронных носителях;
- дать файлу понятное название;
- указать на наклейке дискеты формат и название файла;
- дать информацию о программном обеспечении.

Титульная страница должна содержать:

1. Название статьи.
2. Фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения.
3. Название учреждения, в котором выполнена данная работа.
4. Фамилию, имя, отчество и электронный адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

Вторая страница

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов). Под резюме помещается подзаголовок “Ключевые слова”, а после него – от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Статистика

Описание статистических методов должно быть настолько детально, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты.

Результаты

Результаты могут быть представлены в виде текста, таблиц и рисунков в логической последовательности.

Обсуждение

В этом разделе должна быть изложена возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения.

Список литературы

Ссылки необходимо нумеровать последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте, и обозначать их в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в скобках. Ссылки, относящиеся только к таб-

лицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/>).

Таблицы

- Каждая таблица должна быть напечатана через интервал на отдельной странице.
- Все таблицы должны быть озаглавлены и пронумерованы последовательно, согласно их первому упоминанию в тексте.
- Разъяснения следует помещать в примечаниях (сноски).
- Внутри таблиц не должны использоваться вертикальные и горизонтальные линии.
- При использовании данных из другого источника необходимо получить на это разрешение и полностью привести источник.

Иллюстрации (рисунки)

- Рисунки следует представлять в электронном виде в формате JPEG.
- Цветные иллюстрации не принимаются.

Единицы измерения

- Измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях.
- Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба.
- Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международная система единиц SI).

Сокращения и символы

Должны использоваться только стандартные сокращения (аббревиатура). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте.

Представление рукописи в журнал

Рукописи принимаются в двух экземплярах в конверте из плотной бумаги с приложением электронных носителей, содержащих иллюстрации, если это необходимо. К статье прилагается сопроводительное письмо, подписанное всеми соавторами. Оно должно содержать:

1. Информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы.
2. Заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к “конфликту интересов”.
3. Заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, все требования, предъявляемые к авторству, соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает суть действительно проделанной работы.

Этические вопросы

Если в статье имеется описание исследований на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. В работах не должны использоваться фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

Утром и вечером – так просто!

Амоксиклав® 1000 мг
АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА, 875 мг + 125 мг

Амоксиклав® 1000 мг
АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА, 875 мг + 125 мг

Шаг в новое тысячелетие!

ПОКАЗАНИЯ:

- Инфекции верхних дыхательных путей
- Инфекции нижних дыхательных путей
- Инфекции мочевыводящих путей
- Гинекологические инфекции
- Укусы человека и животных
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции желчных путей
- Одонтогенные инфекции
- Инфекции, вызванные ассоциациями грамотрицательных и грамположительных аэробов и анаэробов



Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.
Полная информация предоставляется по требованию.

Амоксиклав® 1000 мг
АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА, 875 мг + 125 мг



группа «Сандоз»

Представительство Лек д.д. (Словения) в РФ:
123104, Москва, Б. Палашевский пер., д. 15, стр. 1
Тел. (495) 258 7455. Факс: (495) 258 7458
www.lekpharma.ru

Литература: Данные компании «Лек»

Регистрационный номер: П/Р01212-1/01



НАДЁЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

ЗИВОКС®
(линезолид)



Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ 29.04.2004, пр. 2 п. CDS 18/06/2003 ЗИВОКС®. Международное непатентованное название: линезолид (linezolid). **Фармгруппа:** Оксалиндионы. **Спектр активности:** Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus spp.* (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus spp.* (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *L. monocytogenes*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к другим антибактериальным препаратам. **ФАРМАКОКИНЕТИКА.** При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приема пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1–2 ч. Распределяется во многих тканях и средах организма. Связь с белками достигает 31%. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии. Период полувыведения – 4,4–5,4 ч. Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Зивокс (линезолид) 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 к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*. **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): Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Отмечены следующие нежелательные явления, связанные с применением препарата Зивокс и развивавшиеся с частотой не менее 1%: боль в животе (в том числе спастическая), метеоризм, диарея, головная боль, кандидоз, тошнота, извращение вкуса, рвота, отклонения гематологических показателей (обратимая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения), отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза). Эти явления были в основном слабо или умеренно выраженными, ограниченной продолжительности, не зависели от дозы препарата и, как правило, не требовали прекращения лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к линезолиду или любому компоненту, входящему в состав готовой лекарственной формы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Псевдомембранозный колит различной тяжести может развиться на фоне применения почти всех антибактериальных препаратов, включая линезолид, что следует иметь в виду при появлении диареи у пациента, получающего антибиотикотерапию. У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиться обратимая миелосупрессия, что зависит от продолжительности терапии. В связи с этим необходимо контролировать клинический анализ крови у пациентов с повышенным риском кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие уровень гемоглобина, или количество тромбоцитов в крови, или их функциональные свойства, или получающих линезолид в течение более 2-х недель.

