

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ  
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

ПРЕЗИДЕНТ РАСХИ  
И ПРЕДСЕДАТЕЛЬ  
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА  
ЖУРНАЛА

академик РАН и РАМН  
**В.С. Савельев**



**РАСХИ**

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

**Издательство  
«Эскулап»**

Почтовый адрес:  
197110 Санкт-Петербург, а/я 328  
телефон: +7 812 542 4045  
E-mail: aesculap@mail.wplus.net

Зарегистрирован  
в Государственном Комитете  
Российской Федерации по печати.  
Регистр. номер: ПИ №77-13526

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

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

Все права защищены.  
© «Эскулап», 2009



# инфекции в хирургии

Том 7

**№ 3, 2009**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главные редакторы:

И.А. Ерюхин  
Б.Р. Гельфанд

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Современные представления о патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений (обзор литературы)</b> <i>С.Ф. Багненко, Г.И. Синченко, В.Г. Чуприс</i>	5
<b>Актиномикоз в клинической практике</b> <i>А.К. Мирзабалаева, Н.Н. Климко</i>	10
<b>К вопросу о третичном перитоните</b> <i>А.И. Фетюков, В.А. Шорников, М.В. Гавицук</i>	17
<b>Профилактика послеоперационных осложнений в хирургии колоректального рака с помощью внедрения в клинике компрессионных технологий</b> <i>А.А. Власов, В.В. Плотников</i>	19
<b>Возможности метода постоянной инфузии цефтазидима для лечения абсцессов легких и эмпиемы плевры</b> <i>О.В. Баинов, Т.Н. Суброва, А.В. Саламатов, Б.Н. Котив</i>	21
<b>Клинико-экономический анализ использования эртапенема для лечения внебольничных осложненных абдоминальных инфекций</b> <i>А.С. Колбин, Ю.Б. Белоусов, С.В. Сидоренко, К.А. Горячкина, О.А. Королева, Д.Ю. Белоусов, Н.Н. Климко</i>	26
<b>Редкое наблюдение позднего инфекционного осложнения эноваскулярной эмболизации левой яичковой вены</b> <i>И.В. Сорока, С.В. Смиренин, Х.Кутуб, Г.Ш. Шанава</i>	38
<b>Госпитальная инфекция у больных с разлитым перитонитом</b> <i>Г.И. Синченко, С.И. Перегудов, С.В. Смиренин</i>	40

# Современные представления о патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений (обзор литературы)

С.Ф. Багненко, Г.И. Синченко, В.Г. Чуприс

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

## Активные формы кислорода (АФК) в патогенезе ишемических/реперфузионных повреждений при острой кишечной непроходимости

Причастность АФК к ишемическим/реперфузионным повреждениям интенсивно изучается в течение последних двадцати лет. Некоторые зарубежные исследователи [36] моделируют кишечную ишемию неполной компрессией верхней брыжеечной артерии, при этом фрагменты тонкой кишки изучались в конце периода ишемии и спустя 10 и 60 мин после восстановления кровотока. Повреждения слизистой оболочки в экземплярах тонкой кишки, полученных в постишемическом периоде, оказались в значительной степени более выраженным, чем в экземплярах, взятых до восстановления кровотока. По данным других авторов [29], распространенность некроза эпителия в тонкой кишке котов после трехчасовой ишемии и часовой реперфузии оказалась больше, чем наблюдаемая после четырех часов ишемии без реперфузии. До этого было показано, что кишечная ишемия в течение 60 мин приводила к удвоению индекса капиллярной проницаемости. Однако тот же самый период ишемии, сопровождаемый реперфузией, заканчивался пятикратным увеличением данного показателя [16].

Эти наблюдения навлекли на мысль, что поступление оксигенированной крови к ишемизированным тканям явилось причиной повреждений, индуцированных реперфузией. Прямые доказательства участия свободных радикалов в ишемических/реперфузионных повреждениях тонкой кишки немногочисленны. Это, в первую очередь, связано с высокой реакционной способностью и коротким периодом

существования АФК [3]. Однако методом электронного парамагнитного резонанса с применением спиновых ловушек и хемолюминесценцией удалось показать четкую причинно-следственную связь между всплеском свободно-радикального окисления и распространностью некроза эпителия в стенке тонкой кишки [28, 34, 39]. Эти исследования продемонстрировали, что тотчас после начала реперфузии имеет место всплеск образования АФК, а его интенсивность коррелирует с глубиной гистологических изменений.

Полезными оказались методы ингибиторного анализа с применением скэвинджеров (тушителей) АФК. Так, использование супероксиддисмутазы (СОД) в комбинации с каталазой эффективно снижало генерацию гидроксильного радикала при кишечной ишемии/реперфузии [33] и предотвращало развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности, наблюдавшейся в ходе реперфузии [23]. Введение СОД в экспериментах некоторых исследователей [42] позволило предотвратить рост маркеров окислительного стресса и защитить слизистую оболочку тонкой кишки от реперфузионных повреждений. Выведение трансгенных мышей с повышенной активностью эндогенной Cu/Zn-СОД показало их устойчивость к ишемическим/реперфузионным повреждениям [13, 22].

## Основные источники и механизмы образования АФК при ишемии/реперфузии

### Митохондриальное окисление

Водород и кислород, химические связи, между которыми были разорваны под действием свободной энергии солнечного излучения в ходе фотосинтетического восстановления, в мито-

хондриях живых клеток продолжают обратный путь навстречу друг другу, двигаясь вдоль электронтранспортной цепи (ЭТЦ) [1]. Образование супероксид анион-радикала в мембранах митохондрий было впервые доказано в 1974 г. [26]. В нормальных условиях при окислительном фосфорилировании 95–98% кислорода, потребляемого митохондриями при дыхании, превращается в воду в результате его полного восстановления и только 2–5% молекулярного кислорода преобразуется в АФК [10, 37]. В физиологических условиях супероксид анион-радикалы ( $O_2^{\cdot-}$ ) и пероксиды водорода ( $H_2O_2$ ) метаболизируются митохондриальной СОД и глутатионпероксидазой, в результате чего их концентрация сдерживается на очень низких уровнях [15, 43].

Образование супероксид анион-радикала в результате утечки электронов от промежуточных элементов митохондриальной ЭТЦ возрастает с усилением митохондриального дыхания [8, 9]. Увеличение потока электронов по дыхательной цепи — от субстратов дыхания к кислороду — повышает вероятность случайных сбоев деятельности ЭТЦ [6], что неизбежно влечет за собой рост продукции свободных радикалов.

Принято считать, что митохондриальная дыхательная цепь состоит из четырех комплексов ферментов и белков, компактно локализованных на внутренней мембране органелл [10]. В качестве энергетического субстрата комплекс I использует никотинамид-аденин-динуклеотид (НАДН), образующийся в процессе анаэробного окисления пищевых субстратов. В комплексе I происходит каталитическое окисление НАДН убихиноном с помощью ферментов — фланопротеинов (F-цикла), в результате которого

из матрикса митохондрий забираются 2 электрона и 4 протона. Комплекс II катализирует реакцию окисления сукцинатов, появляющегося в результате прохождения цикла трикарбоновых кислот, с помощью убихинона, сукцинатдегидрогеназы, железосерных белков и цитохрома В-560. В дальнейшем активные электроны из I и II комплексов попадают на комплекс III, где осуществляется циклический процесс окисления–восстановления убихинона (*Q*-цикл) с участием цитохромов B, C и железосодержащих белков. Наконец, в комплексе IV (цитохромоксидаза) происходит присоединение электронов к кислороду с восстановлением его до воды.

Наибольшую патогенетическую значимость имеет образование свободных радикалов при гипоксических состояниях и ишемических/реперфузионных повреждениях [2]. Это связано, прежде всего, с тем, что при ограниченном поступлении кислорода происходит повреждение митохондрий, проявляющееся в структурно-функциональных нарушениях митохондриальных мембран и снижении вязкости митохондриальных липидов. Ответственными за наработку АФК в митохондриях являются убихинон или коэнзим Q — облигатный компонент сукцинатдегидрогеназной части транспортной цепи электронов, а также НАДН-дегидрогеназа.

#### *Нейтрофилы и макрофаги*

Еще один важный путь образования АФК в организме при ишемии/реперфузии связан с активностью фагоцитирующих клеток — гранулоцитов, моноцитов крови и тканевых макрофагов [4]. Эти клетки образуют супероксид анион-радикал, который под действием СОД превращается в пероксид водорода, а затем под действием миелопероксидазы в гипохлорид, используемый фагоцитами для борьбы с бактериями и другими чужеродными для организма агентами [14, 35]. Бактерицидный эффект фагоцитов осуществляется как действием АФК внутри фагосом, так и выбросом АФК в окружающее пространство, чему способствует рост уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$

[12]. Образование АФК в фагоцитах сопровождается ростом потребления ими кислорода и инициировано активацией расположенных на наружной мемbrane НАДФН-оксидаз, катализирующих перенос электронов с НАДФН на кислород с образованием супероксид анион-радикала.

Особенностью окислительного метаболизма фагоцитирующих клеток является то, что большая часть поглощаемого ими кислорода используется не в качестве конечного акцептора митохондриальной ЭТЦ, а расходуется для образования АФК. Механизм активации фагоцитов для борьбы с чужеродными агентами связан с резким увеличением потребления кислорода (в 2–20 раз и более) по сравнению с состоянием покоя, интенсификацией гексозомофонофосфатного пути окисления глюкозы и усилением генерации АФК. Совокупность этих тесно связанных между собой реакций составляет основу явления, называемого «респираторным», или «метаболическим, взрывом» [5].

Предположение, что фагоцитирующие клетки, циркулирующие в крови и заселяющие органы, в условиях ишемии/реперфузии могут являться источниками образования АФК, основаны на следующих фактических данных.

Во-первых, и нейтрофилы, и макрофаги высокоустойчивы к гипоксии. Ряд функций нейтрофилов, например поглощение, сохраняется даже в условиях аноксии [7], их цитотокический эффект при гипоксии снижается на 29–73%, но не исчезает даже при полном отсутствии кислорода [19].

Во-вторых, ишемия и, особенно, ранний реперфузионный период сопровождаются резким ростом содержания нейтрофилов в тканях [44], многократным увеличением их миелопероксидазной активности как маркера лейкоцитарной инфильтрации, активацией хемотаксических свойств [18, 27]. Более того, исследования, проведенные группой ученых [28], указывают на то, что полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) являются основными источниками образования АФК при ишемии/реперфузии.

В-третьих, введение активированных при кишечной ишемии/реперфузии нейтрофилов в кровоток изолированного легкого *in vitro* приводило к интерстициальному отеку, повреждению эндоцелия альвеолярных капилляров и развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых, чего не наблюдалось при введении физиологического раствора [24].

В-четвертых, применение monoclonalных антител к рецепторам, отвечающим за хемотаксис, адгезию и агрегацию ПМЯЛ [20, 25], а также перфузия ишемического очага кровью, обедненной лейкоцитами, оказывает положительный эффект в отношении профилактики реперфузионных повреждений [21].

#### *Ксантиноксидаза и ее формы*

Название фермента «ксантиноксидаза» объединяет группу из двух близких по структуре ферментов: собственно ксантиноксидазу и ксантиндегидрогеназу. Основная физиологическая функция фермента — участие в катаболизме пуринов, при этом ксантиндегидрогеназная форма в качестве акцептора электронов использует окисленный никотинамидадениндинуклеотид ( $NAF^+$ ), а оксидазная — молекулярный кислород.

Представление об участии ксантиноксидазы в образовании АФК при ишемии/реперфузии основано, по крайней мере, на результатах двух основных наблюдений: сведениях о конверсии ксантиндегидрогеназы (КД) в ксантиноксидазу (КО) в ишемизированном органе и данных об увеличении содержания субстратов данной реакции в условиях ишемии.

В настоящее время считается доказанной возможность конверсии КД в КО в условиях низкого  $pO_2$  [17, 30]. Превращение КД в КО (*D-to-O* конверсия) может произойти двумя путями: обратимое преобразование путем окисления или необратимое преобразование путем протеолиза [41]. Полное превращение фермента в тонкой кишке происходит уже через 1 мин после создания ишемии, причем конверсия происходит практически без потери активности фермента и носит необратимый характер [32]. В других органах этот процесс протекает гораздо медлен-

нее, что свидетельствует о наибольшей значимости конверсии КД в КО при ишемии кишечника и печени.

Второй существенный фактор, способствующий генерации АФК в гипоксантин–ксантиноксидазной системе, обусловлен значительным ростом субстратов реакции вследствие интенсивного распада аденоинтрифосфорной кислоты и других высокоэнергетических фосфатов до конечных продуктов в процессе ишемии и гипоксии. Накопление продуктов распада адениловых нуклеотидов протекает особенно интенсивно при полной ишемии, когда их синтез резко ограничен, а вымывания продуктов из органа не происходит [40].

Роль КД в патогенезе ишемических/реперфузионных повреждений подтверждается наблюдением, что простое регионарное внутриартериальное введение гипоксантина и КО приводит к увеличению сосудистой проницаемости в стенке тонкой кишки, сопоставимой с таковой при ишемии с последующей реперфузией [31]. У определенных животных, например свиней, в связи с низким уровнем КО в слизистой оболочке тонкой кишки реперфузионные повреждения не наблюдаются вовсе [11].

Приведенные выше данные свидетельствуют о существенном вкладе КО в прирост концентрации супероксид анион-радикала в клетках и участии в механизмах усиления окислительного стресса, особенно в условиях ишемии/реперфузии, когда происходит интенсивный распад адениловых нуклеотидов, увеличивающих количество субстрата ее реакции [38].

Таким образом, повреждения тканей и клеток, обусловленные ишемией, не подвергаются обратному развитию в результате восстановления кровотока при острой кишечной непроходимости. Напротив, восстановление кровотока усугубляет повреждения кишечной стенки. Тяжесть и обратимость ишемических и реперфузионных повреждений зависит от полноты нарушений кровоснабжения, сохранения оттока метаболитов. Окислительный стресс, начинаящийся в ишемическом и усиливающийся в реперфузионном периоде, сопровождающийся снижением активности

практически всех составляющих антиоксидантной системы организма и одновременным увеличением содержания соединений, оказывающих прооксидантное действие, приводит к нарушению барьера функции мембранных структур клеток кишечной стенки, подвергшейся ишемии. Состояние относительной, а часто и абсолютной гипероксии, которое наблюдается в раннем реперфузионном периоде, ускоряет развитие окислительного стресса. Реперфузия длительно ишемизированных органов усугубляет практически все мембранные повреждения, причем необратимость ишемических повреждений органов, по мнению большинства авторов, обусловлена неспособностью митохондрий к восстановлению своей функции после реперфузии.

### Литература

- Барбай В.А., В.А. Барбай, И.И. Брехман, В.Г. Голотин и др. Переокисление и стресс. СПб.: Наука, 1992.
- Быленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Сорос. образовательный журнал. 2000. Т. 6, № 12. С. 13–19.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. 1998. № 7. С. 43–51.
- Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е., Беженарь В.Ф. и др. Нейтрофил и экстремальные воздействия. СПб.: Би., 1998.
- Кальтовер В.К. Надежность митохондриальных электронно-транспортных мембран и роль супероксидных радикалов в старении // Хим. физика. 1996. Т. 15. С. 101–106.
- Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989.
- Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимирыов Ю.А. Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. 1990. Т. 31. С. 180–208.
- Скулачёв В.П. О биохимических механизмах эволюции и роли кислорода // Биохимия. 1998. Т. 63, вып. 11. С. 1570–1579.
- Толстой А.Д. и др. Применение олифена в комплексном лечении острого панкреатита: Учеб. пособие. СПб.: Изд-во СПб НИИ СП, 2002.
- Blikslager A.T., Roberts M.C., Rhoads J.M., Argenzio R.A. Is reperfusion injury an important cause of mucosal damage after porcine intestinal ischemia? // A.T. Blikslager // Surgery. 1997. Vol. 121, № 5. P. 526–534.
- Campbell A.K., Hallett M.B. Measurement of intracellular calcium ions and oxygen radicals in polymorphonuclear leucocyte-erythrocyte 'ghost' hybrids // J. Physiol. 1983. Vol. 338. P. 537–550.
- Deshmukh D.R., Mirochnitchenko O., Ghose V.S. et al. Intestinal ischemia and reperfusion injury in transgenic mice overexpressing copper-zinc superoxide dismutase // Amer. J. Physiol. 1997. Vol. 273, № 4. Pt. 1. P. C1130–C1135.
- Docampo R., Casellas A.M., Maideira E.D. et al. Oxygen-derived radicals from Trypanosoma cruzi-stimulated human neutrophils // FEBS Lett. 1983. Vol. 155, № 1. P. 25–30.
- Freeman B.D. Tissue damage caused by free oxygen radicals // Free Radicals Molecular Biology, Aging and Disease. N.Y.: Raven Press, 1984. P. 43–52.
- Granger D.N., Sennett M., McElearney P., Taylor A.E. Effect of local arterial hypotension on cat intestinal capillary permeability / D.N. Granger // Gastroenterology. 1980. Vol. 79, № 3. P. 474–480.
- Granger D.N., Rutili G., McCord J.M. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia // Gastroenterology. 1981. Vol. 81, № 1. P. 22–29.
- Grisham M.B., Hernander L.A., Granger D.N. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia // Amer. J. Physiol. 1986. Vol. 251, № 4, Pt. 1. G567–G574.
- Hafeman D.G., Lucas Z.J. Polymorphonuclear leukocyte-mediated, antibody-dependent, cellular cytotoxicity against tumor cells: Dependence on oxygen and the respiratory burst // J. Immunol. 1979. Vol. 123, № 1. P. 55–62.
- Harlan J.M., Killen P.D., Senecal F.M. et al. The role of neutrophil membrane glycoprotein GP-150 in neutrophil adherence to endothelium in vitro // Blood. 1985. Vol. 66, № 1. P. 167–168.
- Hernandez L.A., Grisham M.B., Twobig B. et al. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury // Amer. J. Physiol. 1987. Vol. 253, № 3. Pt. 2. P. H699 – H703.
- Horie Y., Wolf R., Flores S.C. et al. Transgenic mice with increased copper/zinc-superoxide dismutase activity are resistant to hepatic leukostasis and capillary no-reflow after gut ischemia/reperfusion // Circulat. Res. 1998. Vol. 83, № 7. P. 691–696.
- Horton J.W., White D.J. Lipid peroxidation contributes to cardiac deficits after ischemia and reperfusion of the small bowel // Amer. J. Physiol. 1993. Vol. 264, № 5. Pt. 2. P. H1686–H1692.
- Kadesky K.M., Turnage R.H., Rogers T.E. In vitro evidence of neutrophil-mediated lung injury after intestinal reperfusion // Shock. 1995. Vol. 4, № 2. P. 102–106.

# ОКТАГАМ®

Иммуноглобулин  
человека  
для внутривенного  
введения

## Гармония жизни

- Подтвержденная клиническая эффективность
- Проверенная безопасность
- Хорошая переносимость
- Раствор, готовый к введению
- Удобство применения

**octapharma**

За безопасное и оптимальное использование плазмы и протеинов

25. Kurtel H., Tso P., Granger D.N. Granulocyte accumulation in postischemic intestine: Role of leukocyte adhesion glycoprotein CD11/CD18 // Amer. J. Physiol. 1992. Vol. 262, № 5. Pt. 1. P. G878–G882.
26. Loschen G., Azzi A., Richter C., Flohé L. Superoxide radicals as precursors of mitochondrial hydrogen peroxide // FEBS Lett. 1974. Vol. 42. P. 68–72.
27. Mullane K.M., Read N., Salmon J.A., Moncada S. Role of leukocytes in acute myocardial infarction in anesthetized dogs: Relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984. Vol. 228, № 2. P. 510–522.
28. Nilsson U.A., Schoenberg M.H., Aneman A. et al. Free radicals and pathogenesis during ischemia and reperfusion of the cat small intestine // Gastroenterology. 1994. Vol. 106, № 3. P. 629–636.
29. Parks D.A., Granger D.N. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation // Amer. J. Physiol. 1986. Vol. 250, № 6. Pt. 1. P. G749–G753.
30. Parks D.A., Williams T.K., Beckman J.S. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation // Amer. J. Physiol. 1988. Vol. 254, № 5. Pt. 1. G768–G774.
31. Parks D.A., Shah A.K., Granger D.N. Oxygen radicals: Effects on intestinal vascular permeability // Amer. J. Physiol. 1984. Vol. 247, № 2. Pt. 1. P. G167–G170.
32. Parks D.A., Granger D.N., Bulkley G.B., Shah A.K. Soybean trypsin inhibitor attenuates ischemic injury to the feline small intestine // Gastroenterology. 1985. Vol. 89, № 1. P. 6–12.
33. Razack S., D'Agnillo F., Chang T.M. Crosslinked hemoglobin-superoxide dismutase-catalase scavenges free radicals in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion injury // Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol. 1997. Vol. 25, № 1–2. P. 181–192.
34. Rose S., Floyd R.A., Eneff K. et al. Intestinal ischemia: reperfusion-mediated increase in hydroxyl free radical formation as reported by salicylate hydroxylation // Shock. 1994. Vol. 1, № 6. P. 452–456.
35. Sasada M., Johnston R.B. Macrophage microbicidal activity: Correlation between phagocytosis-associated oxidative metabolism and the killing of *Candida* by macrophages // J. exp. Med. 1980. Vol. 152, № 1. P. 85–98.
36. Schoenberg M.H., Muhl E., Sellin D. et al. Posthypotensive generation of superoxide free radicals – possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage // Acta chir. scand. 1984. Vol. 150, № 4. P. 301–309.
37. Sobal R.S., Svensson I., Brunk U.T. Hydrogen peroxide production by liver mitochondria in different species // Mech. Aging Dev. 1990. Vol. 53, № 3. P. 209–215.
38. Teng R.J., Ye Y.Z., Parks D.A., Beckman J.S. Urate produced during hypoxia protects heart proteins from peroxynitrite-mediated protein nitration // Free Radic. Biol. Med. 2002. Vol. 33, № 9. P. 1243–1249.
39. Turrens J.F., Giulivi C., Pinus C. et al. Low level chemiluminescence from isolated rat hepatocytes, intact lung and intestine *in situ* // Basic Life Sci. 1988. Vol. 49. P. 239–242.
40. Van Belle H., Goossens F., Wynants J. Formation and release of purine catabolites during hypoperfusion, anoxia, and ischemia // Amer. J. Physiol. 1987. Vol. 252, № 5. Pt. 2. P. H886–H893.
41. Waud W.R., Rajagopalan K.V. The mechanism of conversion of rat liver xanthine dehydrogenase from an NAD<sup>+</sup>-dependent form (type D) to an O<sub>2</sub>-dependent form (type O) // Arch. Biochem. Biophys. 1976. Vol. 172, № 2. – P. 365–379.
42. Younes M., Mohr A., Schoenberg M.H., Schildberg F.W. Inhibition of lipid peroxidation by superoxide dismutase following regional intestinal ischemia and reperfusion // Res. Exp. Med. 1987. Vol. 187, № 1. P. 9–17.
43. Yu B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // Physiol. Rev. 1994. Vol. 74, № 1. P. 139–162.
44. Zimmerman B.J., Granger D.N. Reperfusion-induced leukocyte infiltration: role of elastase // Amer. J. Physiol. 1990. Vol. 259, № 2. Pt. 2. P. H390–H394.

# Актиномикоз в клинической практике

А.К. Мирзабалаева, Н.Н. Климко

Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина;  
Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

## Актуальность проблемы.

Актиномикоз является бактериальной инфекцией, которая протекает в виде хронического гранулематозного воспалительного процесса с поражением различных органов и систем. Актиномикотический процесс характеризуется длительным прогрессирующим течением, формированием полиорганных осложнений, а также инвалидацией больных. Заболевание возникает, преимущественно, у иммунокомпетентных людей зрелого возраста, у мужчин чаще, чем у женщин [1, 2, 13, 21, 27].

Диагностика и лечение актиномикоза остается сложной проблемой для врачей многих специальностей. Распространенной особенностью актиномикоза является поздняя диагностика. Связано это с неспецифичностью клинических симптомов заболевания, а также с недостаточной информированностью клиницистов об особенностях диагностики и лечения актиномикоза. Это способствует формированию осложненных клинических вариантов заболевания [2, 3, 10, 14–16].

Следует отметить, что длительное время (около ста лет) актиномицеты относили к грибам. В настящее время актиномицеты отнесены к царству бактерий, тем не менее, лечением актиномикоза по-прежнему занимаются, в основном, клинические микологи [14, 15, 31].

**Этиология и эпидемиология.** Возбудители актиномикоза — условно-патогенные грампозитивные бактерии, относящиеся к роду *Actinomyces*. Актиномицеты

являются прокариотами, не имеют истинного ядра, их ДНК кольцевого строения, клеточная стенка не содержит хитина и целлюлозы. Все актиномицеты содержат глюказамин, мурамовую кислоту, аланин, глутаминовую кислоту, способны фрагментироваться на бациллярные и кокковые формы. Ферментативная активность их разнообразна, почти все виды актиномицетов обладают протеолитической и липополитической активностью. Именно морфологические свойства различных видов актиномицетов способствуют хроническому, длительному течению инфекционного процесса [3, 10, 21].

Актиномицеты встречаются повсеместно, входят в состав почвенной микробиоты, а также являются представителями нормобиоты ротовой полости, кишечника (преимущественно в слепой кишке и червеобразном отростке), гениталий у женщин (влагалища и цервикального канала) [2, 4, 5, 11, 18, 19].

Возбудители актиномикоза у человека: *A. israelii*, *A. gerencseriae*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. pyogenes*, *A. neui*, *A. radingae*, *A. urogenitalis*, *A. georgiae*, *A. viscosus*, *A. suis*, *A. hyovaginalis*, *A. bernardiae*. Наиболее распространенным возбудителем актиномикоза у человека является *A. israelii*. Известны случаи участия в воспалительном процессе двух и более видов актиномицетов (*A. israelii* + *A. naeslundii*; *A. israelii* + *A. meyeri*; *A. gerencseriae* + *A. odontolyticus* и др.). Некоторые виды актиномицетов патогенны для животных: *A. bovis*, *A. turicensis*, *A. slackii*. [2, 3, 21, 24].

Данные о частоте актиномикоза разноречивы, анализ литературных источников свидетельствует о том, что рассматриваемая бактериальная инфекция встречается у 4–12% больных с гнойными воспалительными заболеваниями различных локализаций [1, 16, 21, 23, 27].

Основным фактором риска развития актиномикоза является наличие хронического очага скопления актиномицетов. Например, фактором риска развития шейно-лицевого актиномикоза является наличие кариозных зубов, зубных гранулем и абсцессов; актиномикотического поражения органов малого таза у женщин — длительное применение внутриматочных контрацептивов [1, 2, 17, 20].

Пути инфицирования при актиномикозе также могут быть различными: экзогенный (травма), эндогенный (аспирационный, гематогенный, лимфогенный, интраканалилярный и *per continuitatem* [27]. Для актиномикоза мягких тканей конечностей наиболее значимой является травма с повреждением целостности кожных покровов и проникновением возбудителя из почвы, с растений, древесины. При висцеральных вариантах актиномикоза (торакальный, абдоминальный) имеет значение, преимущественно, эндогенный путь инфицирования [4, 21, 26, 27, 31].

**Клиническая картина актиномикоза.** Выделяют четыре основные клинические формы актиномикоза: шейно-лицевая, торакальная, абдоминальная и поражение ЦНС (абсцессы головного мозга). Чаще всего

встречается шейно-лицевой актиномикоз, который составляет, по данным разных авторов, от 25 до 75 % от всех случаев данного заболевания. Кроме четырех основных форм актиномикоза, в клинической практике встречаются и другие варианты этого процесса — поражение кожи, подкожной клетчатки, фасций, мышц, костных структур различных локализаций (промежность, ягодичная область, подмышечные впадины). Описаны отдельные случаи актиномикотического поражения слюнных желез, щитовидной, молочной желез. Отдельно рассматривается в клинике актиномицетома — особая форма актиномикотического процесса, для которой характерно поражение кожи, подкожной клетчатки, фасций и костей, как правило дистальных отделов нижних конечностей [2, 12, 14, 15, 18, 20].

За период с 1995 по 2008 г. в мицетомической клинике НИИ ММ им. П.Н. Кашкина обследованы 168 больных. Средний возраст пациентов составил  $39 \pm 6,7$  года, из них было 104 женщины и 64 мужчины. Надо отметить, что у 31 % длительность заболевания составила  $>10$  лет. Клинические варианты актиномикоза у наблюдавшихся нами больных были следующими: абдоминальная форма (поражение органов брюшной полости и малого таза у женщин) — 53 %, шейно-лицевая форма — 30 %, актиномицетома — 8 %, арогенитальный и ано-ректальный актиномикоз — 7 %, торакальная форма — 1 %, распространенный актиномикоз кожи и подкожно-жировой клетчатки — 1 % [5].

При любой локализации процесса практически всегда можно выделить следующие характерные клинические признаки заболевания: формирование плотных «деревянистых» инфильтратов за счет вовлечения в процесс жировой клетчатки, образова-

ние гнойных полостей, множественных свищей, интоксикация (потеря массы тела, лихорадка, анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, острофазовые белки, гиперфибриногемия), а также нарушение функции близлежащих органов. При висцеральных вариантах актиномикоза нередко отмечают выраженную интоксикацию. Для длительного актиномикотического процесса характерно формирование фиброза окружающих тканей.

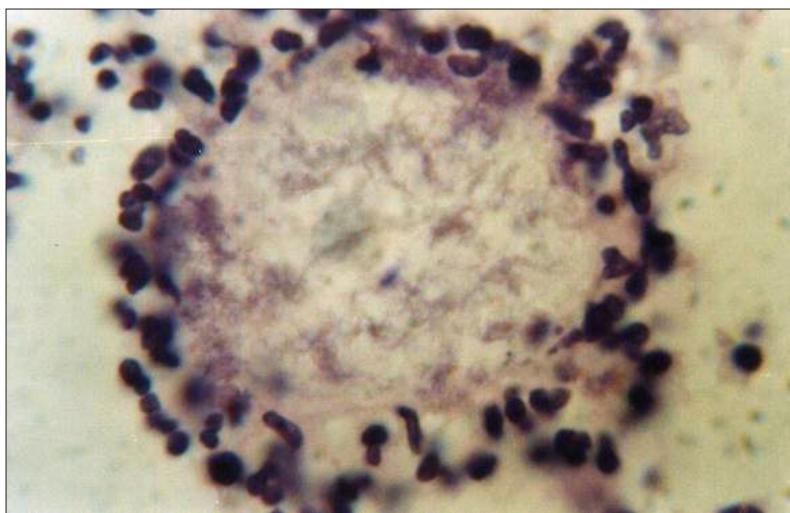
Очевидно, что подобная клиническая картина может быть при неспецифической (неактиномикотической) бактериальной инфекции, при туберкулезе, а также новообразованиях, что осложняет диагностику актиномикоза. Нужно подчеркнуть, что возможно сочетание онкологических заболеваний и актиномикоза, о чем свидетельствуют литературные данные и собственный клинический опыт [1, 3, 12, 15, 22, 28, 29].

**Диагностика актиномикоза.** Наиболее эффективным методом ранней диагностики актиномикоза является выявление возбудителя при микробиологическом исследовании материала из очагов поражения (отделяемое свищей, содержимое гнойных полостей, соскобы из полости матки и со слизистой оболочки цервикального канала). При микроскопии выявляют друзы (тканевая форма возбудителя). Посев материала из очагов поражения на питательные среды позволяет идентифицировать возбудителей. Необходимо подчеркнуть, что на питательных средах актиномицеты растут медленнее многих других бактериальных патогенов (макролонии актиномицетов могут быть обнаружены через 7–14 дней). Поэтому актиномицеты не всегда выявляют в составе различной бактериобиоты [1, 10, 19, 22, 23]. Актиномицеты могут быть анаэробами, факультативными анаэробами и аэробами. Одним из методов вы-

явления возбудителей актиномикоза является инкубация посевов и идентификация чистых культур автоматизированным методом на приборе iEMS Reader MF (микроспектрофотометр) с использованием тест-систем «Анаего-23». Для идентификации анаэробов может быть использована тест-система BBL Crystal. Нередко для выделения возбудителей посев патологического материала необходимо производить многократно. При висцеральных формах актиномикоза патологический очаг нередко малодоступен для исследования, в связи с чем диагноз устанавливают при исследовании биопсийного материала или удаленных органов после выполнения хирургического лечения.

Гистологическая картина характеризуется лейкоцитарной инфильтрацией с очагами гнойного расплавления, разделенными соединительной тканью. В центре фокусов гнойного воспаления располагаются гранулы (друзы), состоящие из сплетений актиномицетов. Друзы обычно окружены распадающимися нейтрофильными лейкоцитами. Друзы «созревают» и фрагментируются. Вокруг «молодых» друз вновь возникают очаги гнойного воспаления, по периферии формируется грануляционная ткань и фиброзные прослойки. В целом, очаг актиномикоза может напоминать «пчелиные соты». При окраске по Романовскому–Гимзе указанные образования напоминают цветок маргаритки с темно-фиолетовыми лепестками и короткими тонкими нитями розового цвета. В формировании актиномикотической гранулемы участвуют эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки, ксантомные клетки-макрофаги. На фоне плазмоцитарной инфильтрации определяют фиброзную ткань с отеком и участками крупных кровоизлияний (рис. 1). Применение специальных мето-

**Рис. 1. Актиномикотическая друза в ткани яичника: скопление палочковидных и коккоидных структур актиномицетов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×10×3.**



дов окраски (по Граму–Вейгерту, PAS-реакция с дополнительной окраской гематоксилином) увеличивает вероятность выявления друз [1, 2, 10, 21, 27].

Актиномицеты не обладают выраженной иммуногенностью, в связи с чем иммунологические реакции (связывания комплемента, непрямой гемагглютинации и пр.) не имеют существенного значения в диагностике актиномикоза.

Для определения распространенности актиномикоза (переход процесса на близлежащие органы, клетчатку) и глубины поражения мягких тканей и костей применяют инструментальные

методы исследования: ультразвуковую диагностику (УЗИ), рентгенографию, фистулографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию (КТ, МРТ). В ряде случаев необходимы инвазивные диагностические меры: пункция гнойных полостей и гнойных образований, лапароскопия и диагностическая лапаротомия с целью получения материала для обнаружения возбудителя.

**Лечение актиномикоза.** Основу лечения актиномикоза составляет длительная антибактериальная терапия. Продолжительность лечения и его эффективность в значительной

степени обусловлены локализацией, распространностью инфекционного процесса и своевременностью диагностики. В случаях ранней диагностики адекватная антибактериальная терапия обеспечивает стойкий клинический эффект и позволяет избежать хирургического вмешательства, которое включает дренирование гнойных полостей, иссечение и удаление пораженных тканей и органов [5, 25].

Рекомендации по антимикробной терапии актиномикоза основаны на многолетней клинической практике, поскольку контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности применения антибиотиков при актиномикозе не проводили. *In vitro* актиномицеты чувствительны к значительному числу антибактериальных препаратов. В настоящее время известно несколько групп препаратов с высокой клинической эффективностью в лечении актиномикоза (*таблица*). К препаратам с широким опытом эффективного применения относятся некоторые пенициллины, макролиды, тетрациклины и линкозамиды. Есть сообщения об эффективном использовании цефалоспоринов и карбапенемов, хотя опыт их применения невелик.

#### Антибиотики в лечении актиномикоза

Препараты с широким опытом эффективного применения

Пенициллин по 15–24 млн ед. в день, в/в, каждые 4 ч  
Амоксициллин по 1,5 г в день, п/о, каждые 8 ч

Эритромицин по 2–4 г в день, в/в, каждые 6 часов; по 1–2 г в день, п/о, каждые 6 ч

Тетрациклин по 1–2 г в день, п/о, каждые 6 ч

Доксициклин по 200 мг в день, в/в или п/о, каждые 12–24 ч

Миноциклин по 200 мг в день, в/в или п/о, каждые 12 ч

Клиндамицин по 2,7 г в день, в/в каждые 8 часов; по 1,2–1,8 г в день, п/о, каждые 6–8 ч

Препараты с единичными описаниями эффективного применения

Цефтриаксон  
Цефтизоксим  
Имипенем

Препараты, которые не следует применять для лечения актиномикоза

Противогрибковые средства  
Метронидазол  
Аминогликозиды  
Оксациллин  
Диклоксациллин  
Цефалексин

Очевидно, что назначение противогрибковых препаратов, которые не обладают антибактериальной активностью, нецелесообразно для лечения актиномикоза. К сожалению, такие ошибки до сих пор встречаются в клинической практике. Кроме того, не следует назначать аминогликозиды, метронидазол, оксациллин, диклоксациллин и цефалексин [25].

Препаратами выбора для лечения актиномикоза являются пенициллины. Все патогенные для человека виды актиномицетов чувствительны к нативным пенициллинам, в первую очередь к бензилпенициллину. Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях, создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкостях. Следует отметить, что даже при длительном использовании пенициллинов резистентность к ним возбудителей актиномикоза обычно не возникает.

Дозу препарата следует модифицировать в зависимости от состояния больного и варианта инфекции. Как правило, в начале лечения препарат применяют парентерально в максимальной дозе, затем переходят на пероральное его использование в меньшей дозе. Лечение обычно начинают с применения натриевой соли бензилпенициллина в дозе 15–24 млн ед./сут. Продолжительность применения бензилпенициллина составляет от 2 до 6 нед. После достижения клинического эффекта и стабилизации состояния больного назначают пероральный прием полусинтетических пенициллинов, как правило амоксициллина. При выявлении сопутствующей бактериальной микробиоты (грамотрицательные бактерии, анаэробы группы *B. fragilis* и пр.) используют ингибиторозаци-

**Рис 2. Больной М., 41 год. Распространенный актиномикоз нижней конечности с поражением кожи и подкожной клетчатки, множественными сливающимися инфильтратами, деформацией конечности, опухолевидными разрастаниями, абсцедированием и формированием свищевых ходов**



**Рис. 3. Больной М., 41 год. Через 12 нед от начала лечения: опухолевидные разрастания уплотнены, свищевые ходы не функционируют. Рубцовые изменения на участках множественных инфильтратов**



щенные пенициллины, например амоксициллин/клавуланат, или применяют дополнительные препараты [7–9, 25, 30].

При непереносимости пенициллинов (аллергия является перекрестной ко всем антимикробным препаратам пенициллиновой группы) следует применять препараты резерва: тетрациклины (тетрациклин, доксициклин), макролиды

(эритромицин, азитромицин, рокситромицин и др.), линкозамиды (линкомицин, клиндамицин). Препараты назначают в дозах от среднетерапевтических до максимальных [6, 9, 25].

Распространенной ошибкой в лечении актиномикоза является раннее прекращение антибактериальной терапии. Несмотря на то, что вопрос о длительности применения антибиотиков

**Рис. 4. Больная Т. Актиномикоз мягких тканей лобка, больших половых губ, промежности, ягодичной области. Свищевая форма. Имеется инфильтрация мягких тканей лобка, больших и малых половых губ с глубокими линейными язвами обеих паховых складок и множественными гнойными свищами**



**Рис. 5. Больная Т. Через 6 нед от начала лечения значительно уменьшилась инфильтрация больших половых губ, линейные язвы эпителизируются, свищевые ходы отсутствуют**



продолжают обсуждать, следует подчеркнуть, что даже при актиномикозе кожи и подкожной клетчатки продолжительность лечения должна составлять не менее 12 нед. При осложненных клинических вариантах актиномикоза (висцеральные формы, распространенный процесс, поражение костей) длительность проведения антибактериальной терапии обычно составляет

6–12 мес. В наших наблюдениях максимальная продолжительность применения антибиотиков составила 14 мес.

Лечение может быть прекращено только при стойком исчезновении клинических проявлений заболевания, отсутствии УЗИ-, КТ-, МРТ-признаков специфического воспалительного процесса, а также при отсутствии возбудителя при повторном исследовании материала из очага поражения.

Для иллюстрации изложенных положений представляем три клинических случая.

**Клинический случай 1.** Больной М., 41 год. Клинические проявления заболевания: поражение кожи и подкожной клетчатки с множественными сливавшимися инфильтратами и функционирующими свищами, с деформацией конечности, интоксикация, анемия, потеря веса, лихорадка, астенизация (рис. 2). Длительность заболевания 19 лет. До обращения в микологическую клинику диагноз установлен не был, систематического лечения не получал.

При обследовании в микологической клинике был определен

возбудитель — *A. naeslundii*. Установлен диагноз: *распространенный актиномикоз нижней конечности с поражением кожи и подкожной клетчатки нижней трети бедра, коленного сустава и верхней трети голени*.

Было назначено лечение: на триевая соль бензилпенициллина 15 млн ед/сут (10 млн ед/внутривенно 1 раз/сут и по 1 млн ед. 5 раз внутримышечно) в течение трех недель, которое сопровождалось улучшением состояния больного, исчезновение лихорадки и других признаков интоксикации, увеличением массы тела на 1,5 кг, а также уменьшением кожных проявлений актиномикоза. Затем пациент получал амоксициллин-claveуланат в дозе 0,375 мг × 3 раза/сут энтерально в течение трех недель. Далее лечение было продолжено амоксициллином в дозе 2 г/сут. Нежелательных явлений в ходе антибактеральной терапии не отмечено. Через 12 нед от начала лечения: самочувствие больного удовлетворительное, опухолевидные разрастания уплотнены, свищевые ходы не функционируют. На поверхности множественных инфильтратов рубцовые изменения (рис. 3).

**Клинический случай 2.** Больная Т., 25 лет. Клинические проявления заболевания: наличие инфильтрации мягких тканей лобка, больших и малых половых губ с глубокими линейными язвами обеих паховых складок и множественными гнойными свищами (рис. 4). Длительность заболевания 1,5 года. Лечение в течение этого времени не проводила.

При обследовании в микологической клинике был определен возбудитель *A. naeslundii*, установлен диагноз: актиномикоз мягких тканей лобка, больших половых губ, промежности, ягодичной области, свищевая форма.

Было назначено лечение: на триевая соль бензилпенициллина 20 млн ед/сут (15 млн ед. в/в

1 раз/сут и по 1 млн ед. 5 раз внутримышечно) в течение трех недель. Состояние больной улучшилось, уменьшились локальные проявления заболевания. Затем пациентка получала амоксициллин в дозе 1,5 г/сут перорально. Нежелательных явлений в ходе антибактеральной терапии не отмечено. Через 6 нед от начала лечения бензилпенициллином значительно уменьшилась инфильтрация больших половых губ, эпителилизировались линейные язвы, свищевые ходы отсутствуют (рис. 5). После этого было продолжено лечение амоксициллином в прежней дозе до полного исчезновения признаков инфекции.

### Клинический случай 3.

Больная Я., 57 лет. Клинические проявления заболевания: боли в нижних отделах живота, симптомы интоксикации, сопровождавшиеся снижением массы тела  $\geq 10\%$ , болезненное затрудненное мочеиспускание, прогрессирующие запоры, тяжелая степень анемии (гемоглобин 82 г/л), мочевой синдром (лейкоцитурия, бактериурия). Обратилась в поликлинику по месту жительства только спустя 6 мес от начала заболевания. В ходе обследования было выявлено левостороннее тубоовариальное образование размерами  $6 \times 7$  см, расширение мочеточника до 13 мм (по данным УЗИ и КТ органов малого таза), рис. 6, а, б. Были произведены удаление внутриматочного контрацептива (длительность нахождения которого в полости матки составила 14 лет) и фракционный кюретаж. В связи с подозрением на опухоль левого яичника пациентка была направлена на консультацию к онкологу. Трехкратно проводили пункции заднего свода. В соскобе эндометрия были выявлены многочисленные актиномикотические друзы, в пункте заднего свода — значительная лимфо-

**Рис. 6. Больная Я. КТ органов малого таза до начала лечения:**



**Рис. 7. Больная Я. КТ органов малого таза через 9 мес после начала лечения.**

Мочевой пузырь без патологических включений. Матка обычных размеров, миометрий однородной структуры. Левый яичник с участками повышенной плотности (поствоспалительный фиброз). Признаков сдавления левого мочеточника нет. Свободной жидкости в малом тазу нет. Костно-деструктивные изменения отсутствуют



лейкоцитарная инфильтрация и скопления макрофагов, единичные актиномикотические друзы. В ходе обследования данных об онкологическом заболевании получено не было.

В микологической клинике был установлен диагноз: *абдоминальный актиномикоз с поражением матки, левых придатков матки. Частичное сдавление левого мочеточника в нижней трети*.

Было назначено лечение: натриевая соль бензилпенициллина 10 млн ед/сут (5 млн ед. в/в 1 раз/сут и по 1 млн ед. 5 раз внутримышечно) в течение двух недель. Состояние больной улучшилось, после чего был назначен амоксициллин перорально

в дозе 2 г/сут. Через 4 нед от начала антибактериальной терапии состояние больной было удовлетворительным, восстановился пассаж кишечника, прекратились дизурические явления, а также нормализовались показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи. При динамическом КТ исследовании через 6 мес было выявлено уменьшение размеров левого яичника и отсутствие сдавления мочеточника. Длительность антибактериальной терапии составила 9 мес, нежелательных явлений не отмечено. После завершения лечения была произведена контрольная пункция левого яичника под контролем УЗИ. В пункте не было

выявлено актиномикотических дру́з и лейкоцитарной инфильтрации. При повторной КТ органов малого таза (рис. 7) инфильтратов в малом тазу не выявлено, левый яичник нормальных размеров с участками повышенной плотности (поствоспалительный фиброз). В настоящее время состояние больной удовлетворительное, жалоб не предъявляет.

Таким образом, диагностика актиномикоза основывается на клинических признаках в сочетании с выявлением специфических гранул (дру́з) при микроскопии и/или выделением *Actinomyces* spp. при посеве отделяемого из свищей, материала из очага поражения. Для успешного лечения больных актиномикозом необходимо рациональное сочетание хирургического лечения и длительной антибактериальной терапии.

Авторы статьи выражают глубокую благодарность сотрудникам НИИ медицинской микологии: проф. Р.А. Аравийскому, канд. мед. наук доц. Л.П. Котреховой, врачам микологической клиники Ю.В. Долго-Сабуровой и М.Д. Гулордаде.

## Литература

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб., 2004.
2. Беннетт Д.Е. Актиномикоз// В кн.: Внутренние болезни. М., 1994. Т. 4. С. 205–207.
3. Красильников Н.А. Биология отдельных групп актиномицетов. М., 1965. С. 68–85.
4. Мирзабалаева А.К. Кандидоз и актиномикоз гениталий у женщин: Автoref. дис. докт. мед. наук. СПб., 2002. 39 с.
5. Мирзабалаева А.К. Клиника и диагностика актиномикоза у женщин// Пробл. мед. микологии. 2002. Т. 4, № 3. С. 23–30.
6. Страчунский Л.С., Пешере Ж.К., Деллинджер П.Э. Политика применения антибиотиков в хирургии// Клин. микробиол. антимикроб. тер. 2003. Т. 5, № 4. С. 302–317.
7. Поляк М.С. Противомикробные препараты в терапии анаэробных инфекций// Лекции по фармакотерапии. 1996. № 5. С. 20.
8. Практическое руководство по антисиндромной химиотерапии/ Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2007. С. 47–55.
9. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). 2001. Вып. 1.
10. Шлегель Т. Общая микробиология. М., 1980. 594 с.
11. Bercovich A., Guy M., Karayannakis A.J. et al. Ureteral obstruction and reconstruction in pelvic actinomycosis// Urology. 2003. Vol. 61(1). P. 224–225.
12. Dybdahl H., Hastrup J., Baandrup U. The clinical significance of *actinomyces* colonization as seen in cervical smears// Acta cytol. 1991. № 35. P. 142–143.
13. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical epidemiology. 3rd edition. 1996. P. 64–97, 229–249.
14. Garland S.M., Rawling D. Pelvic actinomycosis in association with an intrauterine device// Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 1993. № 33. P. 96–98.
15. Ha H.K., Lee H.J., Kim H. et al. Abdominal actinomycosis: CT finding in 10 patients// AJR. 1993. № 161. P. 791.
16. Hefny A.F., Torab F.C., Joshi S. et al. Actinomycosis of the gallbladder: case report and review of the literature// Asian J. Surg. 2005. Vol. 28(3). P. 230–232.
17. Kim T.S., Han J., Koh W.J. et al. Endobronchial actinomycosis associated with broncholithiasis: CT findings for nine patients// AJR Amer. J. Roentgenol. 2005. Vol. 185(2). P. 347–353.
18. Lely R.J., Van Es H.W. Case 85: pelvic actinomycosis in association with an intrauterine device// Radiology. 2005. Vol. 236(2). P. 492–494.
19. Lin C.H., Chen A.C., Lin H.C. et al. Abdominal actinomycosis complicated with hydronephrosis// J. Formos Med. Assoc. 2005. Vol. 104(9). P. 666–669.
20. Louerat C., Depagne C., Nesme P. et al. Disseminated actinomycosis// Rev. Mal. Respir. 2005. Vol. 22(3). P. 473–476.
21. Medical microbiology/ Ed.: P.R. Murray, K.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Ptaller. St. Louis, 1998.
22. Mtaallah M.H., Ben Hassouna J., Bouzid T. et al. Pelvic pseudotumoral actinomycosis with multisegmental lumbosacral root failure. A case report// Gynec. Obstet. Fertil. 2005. Vol. 33(9). P. 586–589.
23. Pinarli F.G., Mutlu B., Celenk C. et al. Pulmonary actinomycosis mimicking chest wall tumor in a child// Jpn. J. Infect. Dis. 2005. Vol. 58(4). P. 247–249.
24. Pulverer G., Schutt-Gerowitt H., Schaal K.P. Human cervicofacial actinomycoses microbiological data for 1997 cases// Clin. Infect. Dis. 2003. № 37. P. 490–497.
25. Russo T.A. *Actinomycosis Harrison's principles of internal medicine*, 16th Edition by McGraw-Hill. USA, 2006. P. 937–939.
26. Saad M., Moorman J. Images in clinical medicine. *Actinomyces hepatic abscess with cutaneous fistula*// New Engl. J. Med. 2005. Vol. 3. P. 353(18).
27. Smego R.A. Jr. *Actinomycosis*// Infectious diseases. Ed. by Hoeprich P.D. New York, 1994. P. 493–497.
28. Sudhakar S., Ross J.// Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 38. P. 444–447.
29. Thamban S., Khan R., Dawlatly B. Surgical management of chronic tubo-ovarian actinomycosis simulating malignancy: a case report// J. Obstet. Gynaec. 2005. Vol. 25(4). P. 408.
30. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 34st ed. USA, 2004. P. 156.
31. Urbanek S., Kliment L., Holub Z. Fistula as a complication of pelvic actinomycosis — two case reports// Ceska Gynek. 2005. Vol. 70(3). P. 238–240.
32. Volante M., Contucci A.M., Fantoni M. et al. Cervicofacial actinomycosis: still a difficult differential diagnosis// Acta oto-rhino-laryngol. Ital. 2005. Vol. 25(2). P. 116–119.

# К вопросу о третичном перитоните

А.И. Фетюков<sup>1</sup>, В.А. Шорников<sup>2</sup>, М.В. Гавщук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Петрозаводский государственный университет; <sup>2</sup> Республиканская больница им. В.А. Баранова, г. Петрозаводск

**В** настоящее время в отечественной литературе ведется активное обсуждение целесообразности выделения третичного перитонита в отдельный вид. До сих пор нет общепринятого определения третичного перитонита. Наибольшее распространение получило определение, предложенное А.В. Nathens, где под «третичным перитонитом» предлагается понимать сохраняющийся инфекционный воспалительный процесс в брюшной полости через 48 ч после выполненной в адекватном заболеванию объеме первичной операции» [4]. Речь идет о воспалении брюшины, развивающемся в послеоперационном периоде у пациентов, переживших экстремальные критические ситуации, в связи с чем имеется выраженное подавление механизмов противоинфекционной защиты, что обуславливает развитие и прогрессирование перитонита, несмотря на выполненную ранее хирургическую санацию

источника инфекции. При этом не всегда во время релапаротомии удается выявить источник инфекции. Клинические проявления третичного перитонита стерты, характеризуются гипердинамическими нарушениями кровообращения, умеренной гипертермией, полиорганной дисфункцией без четкой симптоматики внутрибрюшинной инфекции [2, 3].

Ранее данное состояние было принято определять как «перитонит без источника инфекции», «персистирующий» или «вялотекущий перитонит». Таким образом, в настоящее время целесообразность выделения третичного перитонита признается не всеми отечественными клиницистами, что послужило для нас поводом оценить имеющийся собственный клинический опыт и высказать свое мнение о необходимости выделения пациентов с признаками третичного перитонита в отдельную группу.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 45 историй болезней больных, лечившихся по поводу перитонитов различной этиологии в хирургическом отделении Республиканской больницы им. В.А. Баранова» с 2004 по 2008 г. Больные были распределены на три группы: 1-я — с первичным перитонитом; 2-я — со вторичным перитонитом; 3-я — пациенты с третичным перитонитом, выделенные в эту группу по определению А.В. Nathens.

Пациенты внутри групп были распределены по полу, возрасту, источнику и исходу заболевания в зависимости от вида перитонита. Все 45 больных перенесли по поводу перитонита от одной операции до нескольких.

## Результаты и обсуждение

К 1-й группе были отнесены 7 (15,5%) пациентов, ко 2-й — 25 (55,6%), к 3-й — 13 (28,9%).

Распределение пациентов по полу в зависимости от вида перитонита представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, общее количество мужчин и женщин с перитонитом практически одинаково. Однако в 3-й группе женщин оказалось в три раза больше, чем мужчин. В других группах достоверного различия по данному показателю не установлено.

Во всех группах, как следует из табл. 2, превалируют больные трудоспособного возраста. Средний возраст составил 53,2 года.

Причиной первичного перитонита явился, в основном, перitoneальный диализ, что объясняется концентрацией больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в Республиканской больнице. Летальность в этой группе больных составила 28,6% (табл. 3).

Основной причиной развития вторичного перитонита оказалась перфорация полого органа (желудка, тонкой и толстой кишки). Летальность при вторичном перитоните составила 20,0% (табл. 4).

В 3-й группе основной первоначальной причиной явилась

**Таблица 1. Распределение пациентов по полу в зависимости от вида перитонита**

Пол	Перитонит			Итого (%)
	первичный 1-я группа	вторичный 2-я группа	третичный 3-я группа	
Мужчины	5	15	3	23 (51,1)
Женщины	2	10	10	22 (48,9)
<i>Всего</i>	<i>7</i>	<i>25</i>	<i>13</i>	<i>45 (100,0)</i>

**Таблица 2. Распределение больных по возрасту в зависимости от вида перитонита**

Возраст, лет	Перитонит			Итого (%)
	первичный 1-я группа	вторичный 2-я группа	третичный 3-я группа	
До 30 лет	2	3	1	6 (13,3)
31–40	—	2	2	4 (8,9)
41–50	2	6	3	11 (24,4)
51–60	1	4	2	7 (15,6)
61–70	1	3	4	8 (17,8)
71–80	1	6	1	8 (17,8)
81–90	—	1	—	1 (2,2)
<i>Всего</i>	<i>7</i>	<i>25</i>	<i>13</i>	<i>45 (100,0)</i>

**Таблица 3. Распределение больных в зависимости от причин первичного перитонита и исхода**

Причина перитонита	Число больных	Выжили	Умерли
Гематогенный	1	1	0
Сальмонеллез	1	1	0
Асцит–перитонит	2	1	1
Перитонит на фоне перitoneального диализа при ХПН	3	2	1
<i>Всего</i>	<i>7</i>	<i>5</i>	<i>2</i>

обтурационная непроходимость толстой кишки (3 случая), второе место делают перфорация тонкой кишки и перфоративные язвы желудка (по 2 случая), при этом обращает на себя внимание очень высокая летальность среди пациентов этой группы — умер-

ли 10 (76,9%) из 13 пациентов (табл. 5). Для сравнения: смертность среди пациентов с первичным перитонитом — 28,6%, со вторичным — 20,0%. Надо отметить, что выявленная нами высокая летальность при третичном перитоните (76,9%) подтверж-

**Таблица 4. Распределение больных в зависимости от причин развития вторичного перитонита и исхода**

Причина перитонита	Число больных	Выжили	Умерли
Перфорация толстой кишки	3	2	1
Спаечная непроходимость тонкой кишки	2	2	0
Перфоративная язва желудка	2	1	1
Закрытая травма живота с повреждением тонкой кишки	2	2	0
Перфорация тонкой кишки	4	3	1
Перфорация дивертикула слепой кишки	1	1	0
Панкреонекроз	3	2	1
Деструктивный аппендицит	3	3	0
Прорыв абсцесса в брюшную полость	3	3	0
Некроз толстой кишки	2	1	1
<i>Всего</i>	<i>25</i>	<i>20</i>	<i>5</i>

**Таблица 5. Распределение больных в зависимости от причин развития третичного перитонита и исхода**

Причина перитонита	Число больных	Выжили	Умерли
Перфорация тонкой кишки	2	0	2
Деструктивный аппендицит	1	0	1
Перфоративная язва желудка	2	1	1
Панкреонекроз	1	0	1
Перфорация толстой кишки	1	1	0
Несостоятельность анастомоза	1	0	1
Некроз сигмовидной кишки	1	1	0
Обтурационная непроходимость толстой кишки	3	0	3
Асцит–перитонит	1	0	1
<i>Всего</i>	<i>13</i>	<i>3</i>	<i>10</i>

дается данными других исследований. По данным литературы, летальность при третичном перитоните может достигать 70% [1].

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ 45 историй болезней больных, леченных по поводу перитонитов различной этиологии, позволил обнаружить признаки третичного перитонита у 13 (28,9%) из 45 пациентов. Превалируют в этой группе женщины трудоспособного возраста. Пациенты данной группы отличались наибольшей длительностью пребывания в стационаре, в том числе и большей длительностью лечения в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, нуждались в длительном применении дорогостоящих препаратов и методов лечения, постоянном наблюдении и тщательном уходе. При этом летальность среди больных этой группы достоверно выше, чем у больных с первичным и вторичным перитонитом.

## Выводы

Результаты исследования показали, что, имея определенные клинические, лабораторные и инструментальные критерии, можно выделить группу больных с третичным перитонитом. С практической точки зрения это полезно, так как позволяет разработать алгоритм лечения, обосновать (корректировать) экономические затраты, которые намного превышают таковые при лечении больных с первичным и вторичным перитонитом.

## Литература

- Галогорский В.А., Гельфанд Б.Р., Багдатьев В.Е., Топазова Е.Н. Синдром полиорганной недостаточности у больных перитонитом // Хирургия. 1988. № 2. С. 73–79.
- Савельев В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практич. рук-во. М.: Литтерра, 2006. 168 с.
- Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит: практическое руководство. М.: Литера, 2006.
- Nathens A.B., Rotstein O.D., Marshall J.C. Tertiary Peritonitis Clinical features of a complex nosocomial infections // Wld J. surg. 1998. Vol. 22(2). P. 158–163.

# Профилактика послеоперационных осложнений в хирургии колоректального рака с помощью внедрения в клинике компрессионных технологий

А. А. Власов<sup>1</sup>, В. В. Плотников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Онкологическое отделение МУ ГБСМП, Шадринск; <sup>2</sup> Тюменская государственная медицинская академия, Курган

**П**роблема кишечного шва особенно актуальна в хирургии толстой кишки, что связано с его анатомо-физиологическими особенностями, агрессивной флорой, а также все возрастающим количеством операций у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями, что повышает требования к качеству и надежности хирургического шва [3].

При всех разновидностях ручного лигатурного кишечного шва, в области анастомоза на тот или иной срок остается шовный материал. По ходу нитей происходит просачивание в толщу тканей области союзья инфицированного кишечного содержимого и пищеварительных ферментов с развитием воспаления, с образованием микроабсцессов. Даже при благоприятном исходе операции отторжение, инкапсуляция или длительное рассасывание нитей способствуют рубцеванию, сужению и деформации анастомоза. Одновременно с «биологической негерметичностью» кишечного шва вокруг анастомоза развивается выраженный спаечный процесс [2].

Все это присуще и механическому шву, так как скрепка, хоть и в меньшей степени, обладает теми же свойствами, что и нить [5]. Аппаратный шов становится все более сложным и дорогостоящим, но проблемы остаются прежние: кровотечение из зоны анастомоза, трудности соединения атрофированных и гипертрофированных кишечных стенок, заживление линии шва вторичным натяжением [4]. По средним статистическим данным, несостоя-

тельность анастомоза при механическом соединении равна 9% [6]. Неудовлетворенность результатами заставляет хирургов искать новые способы соединения кишечной трубы.

С целью решения данной проблемы в последние годы внимание хирургов стала привлекать возможность использования бесшовных способов соединения органов желудочно-кишечного тракта с помощью разных компрессионных устройств.

Компрессионный шов известен с 1826 г., когда F.N. Denans представил устройство из трех серебряных цилиндров, в 1892 г. J.B. Murphy предложил свою знаменитую «пуговку». В XX в. были разработаны разные компрессионные конструкции из магнитных сплавов, биофрагментирующиеся кольца BAR-Valtrac, аппараты с эластическими силиконовыми прокладками, AKA-2,4, ACK-01, Hand SAC-30, CAR-27, Carp system и др. [7].

В качестве альтернативных средств для создания компрессионных анастомозов применяют также устройства, созданные на основе никелида титана. Отличительной чертой этих устройств от других компрессионных аппаратов является постепенное дозированное «сдавление» тканей, биохимическая и биомеханическая совместимость с живыми тканями.

Приоритет в разработке, получении и использовании никелида титана в медицине принадлежит ООО НПП МИЦ (Томск), возглавляемого докт. тех. наук, проф. В.Э. Гонтером [1].

На протяжении 20 лет коллектив кафедры клинических дисциплин ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии разрабатывает и внедряет в клиническую практику

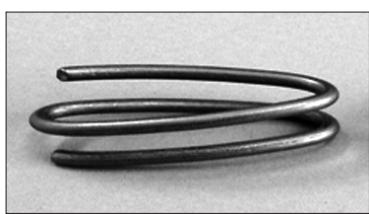
устройства и методы формирования компрессионных анастомозов. В частности, были разработаны устройства и аппараты компрессионного шва, а также методики формирования компрессионного анастомоза при операциях на толстой кишки.

Целью исследования является изучение непосредственных результатов операций, выполненных с помощью устройств с эффектом «памяти» формы в колоректальной онкохирургии.

## Материалы и методы

С 2004 по 2008 г. на базе онкологического отделения БСМП Шадринска проведена 91 операция по поводу колоректального рака с использованием имплантатов с эффектом «памяти» формы. Возраст пациентов колебался в пределах 29–84 лет. Средний возраст  $65,2 \pm 2,5$  года. Мужчин — 42 (46%), женщин — 49 (54%). С I стадией заболевания прооперированы 9 (9,9%) человек, со II — 21 (23,1%), с III — 49 (53,8%) и с IV — 12 (13,2%). При формировании кишечных анастомозов применяли компрессионные никелид-титановые имплантаты: устройство Зиганышина–Гонтера (УЗГ), устройство компрессионного анастомоза (УКА) и аппарат компрессионных толстокишечных анастомозов (КТА), рис. 1–3. С помощью УЗГ анастомозы формировали по типу «бок в бок», с помощью УКА и аппарата КТА — по типу «конец в конец». По поводу рака ободочной кишки выполнено 70 (77%) операций, прямой кишки — 21 (23%) операция, с использованием аппарата КТА. У 79 (86,8%) пациентов проведены радикальные операции, у 12 (13,2%) — циторедуктивные и паллиативные. Все радикальные операции выполнены с D2/D3

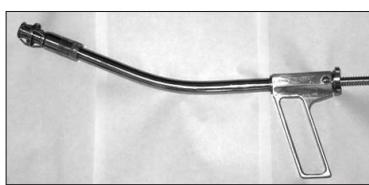
**Рис. 1. Устройство Зиганьшина-Гюнтера**



**Рис. 2. Устройство компрессионного анастомоза**



**Рис. 3. Аппарат компрессионных толстокишечных анастомозов**



лимфаденэктомией по классификации JGR (2006). В исследование были включены плановые (60%) и экстренные (40%) оперативные вмешательства.

### Результаты и обсуждение

Анализируя ближайшие результаты хирургического лечения (таблица), отмечаем сокращение длительности операций на 20–30 мин за счет применения компрессионных устройств. Имплантаты отходили на 7–12-е сутки. Все осложнения и летальный случай были отмечены у больных с осложненным течением опухолевого процесса. После субтотальной колэктомии и резекции сигмовидной кишки, которые были выполнены в экс-

### Операции, выполненные с использованием компрессионных устройств

Вид операций	Число операций	Осложнения	Летальность
<b>Гемиколэктомия</b>			
правосторонняя	29	–	–
левосторонняя	10	–	1
Субтотальная колэктомия	9	1	–
Резекция сигмовидной кишки	12	1	–
Передняя резекция	21	–	–
Обходной межкишечный анастомоз	8	–	–
Первичноотсроченный У-образный анастомоз	2	–	–
<b>Всего</b>	<b>91 (100%)</b>	<b>2 (2,2%)</b>	<b>1 (1,1%)</b>

тренном порядке в условиях де-компенсированной обтурационной кишечной непроходимости, отмечены несостоительности кишечных анастомозов ( $n=2$ ; 2,2%), где в одном случае потребовалась релапаротомия. Причиной летального исхода ( $n=1$ ; 1,1%) после левосторонней гемиколэктомии, явилась острая пневмония.

### Выводы

В работе показана возможность использования сверхэластичных никелид-титановых компрессионных устройств с эффектом «памяти» формы в условиях онкологического отделения.

Применение компрессионных устройств упрощает и ускоряет методику формирования анастомоза.

Компрессионные анастомозы не имеют прокалывающих элементов стенки кишки, исключают кровотечение из зоны соустья, свободны от инородных включений, что приводит к снижению частоты осложнений и летальности.

### Литература

1. Гюнтер В.Э. Искусственные материалы и проблемы их биосов-

местимости с тканями организма. Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине. Томск: НПШИЦ, 2007. С. 4–12.

2. Канишин Н.Н. Хирургическое лечение послеоперационного перитонита, вызванного несостоительностью кишечных швов. М: Профиль, 2004. С. 5.

3. Кечеруков А.И., Чернов И.А., Гюнтер В.Э. и др. Способ формирования компрессионного терминального толстокишечного анастомоза // Хирургия. 2005. Т. 11. С. 64–70.

4. Forde K.A., Goodell K.H., Della-Badia M. A 10-year single-institutional study of the biofragmentable anastomosis ring // Amer. J. surg. 2006. Vol. 191(4). P. 483–487.

5. Lim C.B., Goldin R.D., Darzi A., Hanna G.B. Characterization of materials eliciting foreign body reaction in stapled human gastrointestinal anastomoses // Brit. J. surg. 2008. Vol. 95(8). P. 1044–1050.

6. MacRae H.M., McLeod R.S. Hand-sewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis // Dis. Colon and Rectum. 1998. Vol. 41, № 2. P. 180–189.

7. Orit Kaidar-Person, Rosenthal R.J., Wexner S.D. et al. Compression anastomosis: history and clinical considerations // Amer. J. surg. 2008. Vol. 195. P. 818–826.

# Возможности метода постоянной инфузии цефтазидима для лечения абсцессов легких и эмпиемы плевры

О.В. Баринов, Т.Н. Суборова, А.В. Саламатов, Б.Н. Котив

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**В** повседневной клинической практике при тяжелых состояниях  $\beta$ -лактамы вводятся посредством инфузий через равные одинаковые промежутки времени. При этом в ранние сроки в сыворотке создаются избыточно высокие концентрации антибиотиков. Поскольку большинство современных  $\beta$ -лактамов имеют короткий период полувыведения (около 2 ч), то концентрация антибиотика быстро снижается, достигая минимальных значений, что требует повторного введения (2–3 раза в сутки). В последнее время, в качестве альтернативного способа введения, основанного на фармакодинамических свойствах, предложен метод постоянной инфузии этих антибиотиков. Известно, что  $\beta$ -лактамы оказывают максимальный бактерицидный эффект при концентрациях, в 4 раза превышающих минимальную ингибиторную концентрацию (МИК) для патогена [3]. Постантибиотический эффект  $\beta$ -лактамов не выражен в отношении грамотрицательной флоры. Антибактериальная активность больше зависит от времени, в течение которого концентрация антибиотика в сыворотке превышает МИК, чем от количества введенного антибиотика [3, 5, 7, 8].

Немногочисленные источники указывают на сходную клиническую эффективность и превосходство фармакокинетических показателей при постоянной инфузии у больных, находящихся на ИВЛ в отделении интенсивной терапии, больных муковисцидозом, больных с нейтропенией [4, 6]. Однако сведения об использовании длительной инфузии антибиотиков у больных с острыми инфекционными деструкциями легких и эмпиемой плевры нами не обнаружены.

Цель исследования заключалась в сравнении фармакокинетиче-

ских и фармакодинамических показателей при постоянной внутривенной инфузии (ПИ) и традиционной болюсной инфузии (БИ) цефтазидима через равные промежутки времени у пациентов с абсцессами легких и эмпиемой плевры.

## Материалы и методы

Для выбора пациентов использовали следующие критерии:

- 1) массивное поражение гнойно-деструктивным процессом легких и плевры;
- 2) микрофлора, выделенная в посевах отделяемого из гнойной полости, должна быть чувствительной к цефтазидиму;
- 3) тяжесть состояния по шкале APACHE II [1] должна превышать 11 баллов. Наличие у пациентов проявлений системной воспалительной реакции на момент проведения исследования;
- 4) отсутствие декомпенсированной почечной недостаточности. Клиренс креатинина должен быть выше 50 мл/мин, что в соответствии с информацией завода-изготовителя не требует коррекции дозы и частоты введения препарата;
- 5) у пациентов должна быть приблизительно одинаковая масса тела.

На основании перечисленных критериев были отобраны 10 больных. У 8 больных была ограниченная гангрена легкого (полость деструкции более 6 см, с наличием секвестров), осложненная пиопневмотораксом; у 2 больных деструктивный процесс в легком сопровождался тотальной эмпиемой плевры. У всех больных отмечалась пневмония противоположного легкого, которая при рентгенографии проявлялась в виде очаговой инфильтрации легочной ткани.

При микробиологическом исследовании отделяемого из гнойной полости было выделено 16

штаммов грамотрицательных палочек, в том числе 9 штаммов *P. aeruginosa*, 5 — *Klebsiella pneumoniae*, 2 — *Escherichia coli*. Все выделенные штаммы были чувствительны к цефтазидиму. Минимальная ингибиторная концентрация (МИК) антибиотика для штаммов *Pseudomonas aeruginosa* колебалась от 2 до 4 мг/л. У одного штамма МИК составила 8 мг/л. МИК штаммов *Klebsiella pneumoniae* составила 0,20–0,25 мг/л, штаммов *Escherichia coli* — 0,125–0,2 мг/л.

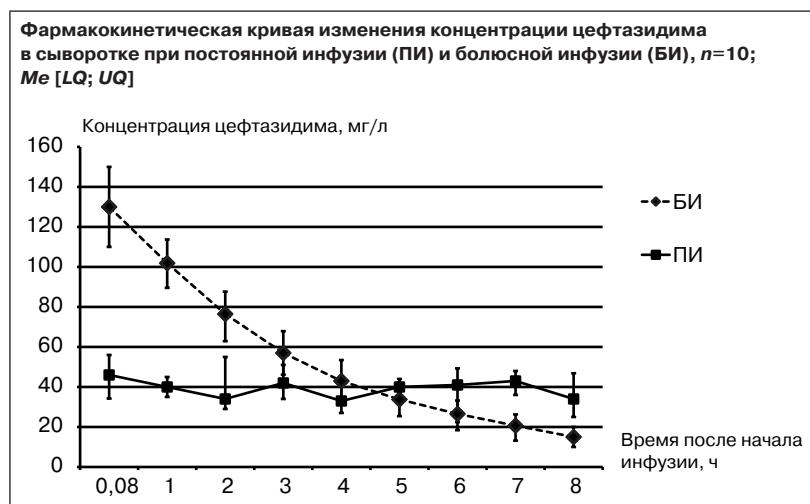
Тяжесть состояния по шкале APACHE II составила 14 [12,3; 15,0] баллов и колебалась от 11 до 20 баллов.

У больных не было выраженной почечной недостаточности. Клиренс креатинина составил 90 [82,0; 97,5] мл/мин. Во время проведения исследования клиренс креатинина у больных достоверно не менялся.

Возраст пациентов составил 52,5 [45,0; 62,8] года, масса тела — 69 [61,7; 73,5] кг.

Пять пациентов получали цефтазидим по 500 мг внутривенно болюсно в качестве вводной дозы, за которой следовала ПИ цефтазидима 4,0 г в течение 24 ч. Через 48 ч ПИ заканчивалась, и в последующем эти больные получали цефтазидим по 2 г каждые 8 ч внутривенно болюсно в течение 48 ч. Другие 5 пациентов первоначально получали цефтазидим в виде БИ, а через 2 сут режим введения антибиотика менялся на ПИ.

Все пациенты получали цефтазидим в форме цефтазидима пентагидрата для внутривенного введения (Glaxo Wellcome S.p.A., Италия). Для внутривенной инфузии 2 г антибиотика разводили в два приема в 50,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия. При этом получалась концентрация раствора 40 мг/мл. Для введения использовали инфузионный на-



сос (Syringe Infusion Pump, Sepios, Viltechmeda Ltd, Lithuania). ПИ антибиотика проводили через подключичный катетер при комнатной температуре в течение 24 ч. Новый раствор добавляли в систему введения через 12 ч.

Пробы крови (3 мл) при БИ для определения концентрации антибиотика отбирали до начала инфузии, через 5 мин после окончания болюсного введения, через 1, 2, 4, 6, 8, 9, 16, 17, 24 ч ежедневно. При ПИ пробы отбирали до инфузии, а затем через 2, 4, 8, 16, 24 ч.

Пробы подвергали центрифугированию в течение 15 мин со скоростью 1500 г. Сыворотку отбирали, сразу замораживали и до проведения анализа хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Концентрацию цефтазидима в сыворотке определяли микробиологическим методом в жидкой питательной среде. В каче-

стве тест-объекта использовали *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Для расчета фармакокинетических показателей использовали стандартную однокамерную модель при внутривенном введении препарата.

Полученные данные изменения концентрации ( $C$ ) цефтазидима в сыворотке крови были прологарифмированы ( $\ln C$ ). Используя метод наименьших квадратов, составляли уравнение регрессии, описывающее изменение логарифма концентрации антибиотика с течением времени. С его помощью находили константу элиминации ( $k_e$ ), период полувыведения ( $t_{1/2}$ , ч). Площадь под фармакокинетической кривой, отражающей изменение концентрации антибиотика с течением времени ( $AUC$ ,  $\text{мг} \cdot \text{ч}/\text{л}$ ), рассчитывали, используя метод трапеций [2].

Общий клиренс ( $Cl$ ,  $\text{л}/\text{ч}$ ) определяли как отношение дозы антибиотика к площади фармакокинетической кривой. Объем распределения ( $V_d$ , л) рассчитывали как отношение введенной дозы антибиотика к ее концентрации в сыворотке.

$AUC$  при постоянной инфузии рассчитывали как произведение средней концентрации антибиотика и времени инфузии.

Время, в течение которого концентрация антибиотика превышала МИК, рассчитывали графическим способом по фармакокинетической кривой [2, 4, 8].

Для статистической обработки полученных данных был использован пакет программ «Statistica 6.0». Для описания центральных тенденций и дисперсий количественных признаков, не имеющих приближенно нормального распределения, использовали медиану и интерквартильный размах (25 и 75% процентили),  $Me [LQ; UQ]$ . Оценка значимости различий проводили при помощи критерия Вилкоксона для связанных групп.

## Результаты и обсуждение

Общий клиренс цефтазидима и площадь под фармакокинетической кривой не различались в обеих группах пациентов. Средняя концентрация антибиотика при ПИ составила 39,6 [38,8; 41,0]  $\text{мг}/\text{л}$ , что совпало с расчетной концентрацией (32  $\text{мг}/\text{л}$ , то есть  $4 \times \text{МИК}$ ). Значения концентрации антибиотика при ПИ колебались от 20 до 60  $\text{мг}/\text{л}$ . При

### Фармакокинетические показатели цефтазидима при БИ и ПИ ( $Me [LQ; UQ]$ , $n=10$ )

Показатель	Болюсная инфузия	Постоянная инфузия
$k_e$ , $\text{ч}^{-1}$	0,27 [0,25; 0,30]	—
$t_{1/2}$ , ч	2,25 [2,09; 2,36]	—
$C_{\max}$ , $\text{мг}/\text{л}$	130 [110; 150]	—
$C_{\text{ср. через } 8 \text{ ч после введения}}$ , $\text{мг}/\text{л}$	15 [10; 20]	—
$C_{\text{ср.}}$ , $\text{мг}/\text{л}$	—	39,6 [38,8; 40,9]
$V_d$ , л	15,01 [13,43; 16,81]	—
$Cl$ , $\text{л}/\text{ч}$	4,55 [4,07; 5,22]	4,21 [4,01; 4,29]
$AUC$ , $\text{мг} \cdot \text{ч}/\text{л}$	1317 [1150; 1473]	949 [931; 983]
$t > \text{МИК}$ , %	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]
$t > 32 \text{ мг}/\text{л}$ , %	62,5 [50,0; 62,5]	83,3 [66,6; 100]

Примечание.  $k_e$  — константа элиминации;  $t_{1/2}$  — период полувыведения;  $C_{\max}$  — максимальная концентрация препарата в плазме при БИ;  $C_{\text{ср. через } 8 \text{ ч после введения}}$  — средняя концентрация антибиотика в сыворотке через 8 ч после болюсного введения;  $C_{\text{ср.}}$  — средняя концентрация антибиотика при ПИ;  $V_d$  — объем распределения;  $Cl$  — общий клиренс;  $AUC$  — площадь под фармакокинетической кривой;  $t > \text{МИК}$  — время превышения МИК антибиотика в сыворотке;  $t > 32 \text{ мг}/\text{л}$  — время превышения четырехкратной МИК антибиотика для *P. aeruginosa*

БИ наиболее низкие концентрации антибиотика отмечали через 6–8 ч после введения — 15,2 [14,4; 19,2] мг/л (*рисунок*). Период полувыведения цефтазидима при БИ составил около 2,5 ч (*таблица*).

Побочных эффектов от введения антибиотика не отмечено. Клинико-лабораторных изменений в состоянии пациентов при смене той или другой схемы введения цефтазидима также не отмечали.

У большинства больных преобладала синегнойная инфекция в сочетании с другими патогенами. Как показали исследования J.W. Mouton, J.G. den Hollander (1994), в случае синегнойной инфекции рекомендуют создавать концентрацию антибиотика, которая не менее чем в 4 раза превышает минимальную ингибитирующую концентрацию для возбудителя. В нашем исследовании, в целом по группе, удалось добиться такой концентрации при ПИ, но у 2 больных она составила 20 и 25 мг/мл соответственно. У остальных больных концентрация была выше 30 мг/л. При БИ первоначально создавалась высокая концентрация антибиотика, которая не увеличивала его бактерицидной активности, в то

время как через 6–7 ч создавались концентрации меньше 30 мг/л.

При БИ  $t_{1/2}$  32 мг/л составило 62,5%, а при ПИ — 83,3% ( $p=0,04$ ). Эти данные показывают более адекватный режим дозирования антибиотика при ПИ.

МИК цефтазидима для выделенной микрофлоры не превышала 8 мг/л. Однако в случае выявления синегнойной палочки, МИК которой составляет 8–16 мг/л, требуется увеличение концентрации антибиотика и суточной дозы цефтазидима при ПИ до 6 г/сут [5].

### Выходы

Результаты проведенного исследования показали, что с фармакокинетической точки зрения, ПИ цефтазидима при меньшей ежедневной дозе препарата не уступает по эффективности БИ при проведении антибактериальной терапии у больных с абсцессами легких и эмпиемой плевры.

### Литература

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии // Пульмонология. 2001. Т. 11, № 1. С. 77–91.
2. Кафищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Кафищенко В.Н. Фармакокинетика. Ростов н/Д: Феникс, 2001.
3. Страчунский Л.С., Муконин А.А. Влияние фармакодинамики различных классов антибактериальных препаратов на режимы их дозирования // Антибиотики и химиотерапия. 2000. № 4. С. 40–44.
4. Benko A.S., Cappellethy D.M., Kruse J.A., Rybak J.M. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected Gram-negative infections // Antimicrob. agents chemot. 1996. Vol. 40. P. 691–695.
5. Buijk S.L., Gyssens I.C., Mouton J.W. et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections // J. Antimicrob. Chemother. 2002. Vol. 49. P. 1121–1128.
6. Lipman J., Gomersall C. D., Gin T., et al. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial // J. Antimicrob. Chemother. 1999. Vol. 43. P. 309–311.
7. Mouton J.W., den Hollander J.G. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model // Antimicrob. Agents . Chemother. 1994. Vol. 38. P. 931–936.
8. Nicholas H.G. Holford Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Rational Dosing & the Time Course of Drug Action / Katzung B.G., editor. Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw-Hill. Medical Publishing Division 9th ed., 2004. P. 34–51.

# Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин) — снова в России!

*Глубокоуважаемые коллеги!*

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

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

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

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

- инфекции нижних дыхательных путей;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- септицемия;
- гинекологические инфекции (в том числе эндометрит и аднексит в послеродовом периоде);
- бактериальная инфекция у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами);
- смешанные инфекции (вызванные грамположительными/грамотрицательными аэробными и анаэробными микроорганизмами);
- инфекции костей и суставов.

У детей возрасте 2–12 лет:

- интраабдоминальные инфекции;
- бактериальная инфекция у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами).

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

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

## СОПРОТИВЛЕНИЕ БЕСПОЛЕЗНО



## ТАЗОЦИН

(пиперациллин/тазобактам)



### Профессиональный выбор для стартовой терапии серьёзных госпитальных инфекций

- Широкий спектр активности, включая анаэробы и штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы<sup>1</sup>
- Высокая эффективность и безопасность, доказанная клиническими исследованиями и многолетним опытом<sup>2</sup>
- Международный стандарт эмпирической терапии нозокомиальных инфекций<sup>3-5</sup>

#### Краткая информация по применению препарата Тазоцин

МНН: пиперациллин/тазобактам

Фармакологическая группа: антибактериальный + ингибитор бета-лактамаз

Показания к применению: Взрослые и дети старше 2 лет: бактериальная инфекция нижних дыхательных путей; инфекция мочевыводящих путей (остсложненные и неосложненные); интрабронхиальная инфекция; инфекции кожи и мягких тканей; септические; гинекологические инфекции (включая аденомиотрит и аднексит в послеродовом периоде); бактериальная инфекция у больных с нейтропенией (в комбинации с амикциномидом); инфекции костей и суставов; смешанные инфекции, вызванные Грам-положительными и Грам-отрицательными бактериями.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет: интраабдоминальные инфекции; инфекции на фоне нейтропении (в комбинации с амикциномидом)

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

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

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

Дети в возрасте от 2 до 12 лет:

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

При интрабронхиальной инфекции: У детей с массой тела до 40 кг и нормальной функцией почек рекомендуемая доза составляет 100 мг пиперациллина/12,5 мг тазобактама.

Дети должны следить за приемом не менее 5 дней и не более 14 дней.

При необходимости коррекции доз препарата: с учетом степени нарушения функции почек.

Побочные действия:

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

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

Литература: 1. Положение руководства по антибактериальной терапии. 2007. 2. Gh A, et al. Piperacilline-tazobactam:  $\beta$ -lactamase inhibitor combination. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007; 5 (3): 365-382. 3. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 362-416. 4. Российские Национальные рекомендации «Нозокомиальная пневмония у взрослых». М., 2009. 5. Masterson R.G. et al. J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 5-15.

ООО «Виант»  
109004 Россия, Москва,  
ул. Спиридоновка, 21, стр. 2  
Тел.: +7 495 642 80 03  
Факс: +7 495 641 16 15

RS-172-2-0-51

**Wyeth**

# Клинико-экономический анализ использования эртапенема для лечения внебольничных осложненных абдоминальных инфекций

А.С. Колбин<sup>1</sup>, Ю.Б. Белоусов<sup>2</sup>, С.В. Сидоренко<sup>2</sup>, К.А. Горячкина<sup>3</sup>, О.А. Королева<sup>4</sup>,  
Д.Ю. Белоусов<sup>5</sup>, Н.Н. Климко<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва; <sup>3</sup> Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; <sup>4</sup> Факультет прикладной математики — процессов управления Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург;

<sup>5</sup> ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва; <sup>6</sup> Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Осложненные абдоминальные инфекции (ОАИ) одна из значимых клинических ситуаций в хирургии [7]. Наиболее частой клинической формой ОАИ является вторичный перитонит, который, в свою очередь, — основная причина сепсиса у хирургических больных. В 80% случаев причиной вторичного перитонита считают деструктивные поражения органов брюшной полости, а в 20% — разные абдоминальные хирургические операции [8]. К ведущим возбудителям внебольничных ОАИ относят *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*), реже — грамположительные организмы и анаэробы [9]. Для госпитальных ОАИ характерна значительная этиологическая роль *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих бактерий, а также множественно устойчивых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

При лечении внебольничных ОАИ применяют как хирургическое вмешательство, так и назначение антибактериальных (АБ) препаратов и других противоинфекционных средств [1, 5, 8, 9]. В течение долгого времени классической комбинацией для терапии ОАИ рассматривали «хирургическую триаду»: ампициллин плюс гентамицин плюс клиндамицин. Приведенная комбинация перекрывала весь спектр потенциальных бактериальных возбудителей внебольничных ОАИ. Однако в связи с распространением β-лактамаз широкого спектра, разрушающих ампи-

циллин, с ростом устойчивости неспорообразующих анаэробов к клиндамицину и появлением новых АБ препаратов, подходы к антибактериальной терапии ОАИ существенно изменились.

Современные режимы лечения ОАИ основаны либо на монотерапии, либо на применении комбинаций антибиотиков. Для монотерапии применяют защищенные пенициллины или карбапенемы. Режимы комбинированной терапии основываются на цефалоспоринах III–IV поколений или фторхинолонах, однако, поскольку указанные препараты не обладают антианэробной активностью, их применяют в сочетании с метронидазолом [13, 18].

Фактором, существенно осложняющим рациональную антибактериальную терапию ОАИ, стало распространение в последние годы во внебольничной среде энтеробактерий, обладающих механизмами устойчивости, ранее считавшимися типичными для госпитальных патогенов. Речь идет об устойчивости к фторхинолонам и продукции β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), разрушающих цефалоспорины III–IV поколений и частично — защищенные пенициллины. Таким образом, наиболее надежными средствами эмпирической терапии ОАИ можно рассматривать карбапенемы, которые не чувствительны к действию БЛРС и не проявляют перекрестной устойчивости к фторхинолонам. В качестве аргумента против широкого применения карбапе-

немов обычно указывают на их способность к селекции устойчивости среди *P. aeruginosa*.

Одним из представителей группы карбапенемных антибиотиков является эртапенем. В отличие от других карбапенемов (имипенема, меропенема и дорипенема), эртапенем не обладает значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий, а следовательно, не приводит к селекции резистентности. Препарат назначают один раз в день в виде монотерапии, в том числе и при ОАИ. В ряде исследований, проведенных в Европе, было показано, что применение эртапенема, по сравнению со стандартными схемами АБ терапии ОАИ, на фоне схожей эффективности, обладает более предпочтительными клинико-экономическими показателями [14]. В то же время, если данные клинических результатов значимы и для других стран, то данные фармакоэкономических исследований нет из-за выраженных различий в ценообразовании и оплате медицинских услуг [3, 4].

В связи с этим был проведен клинико-экономический анализ использования эртапенема для лечения внебольничных ОАИ.

Были поставлены цели две основные задачи:

- 1) оценка клинико-экономической целесообразности лечения пациентов с ОАИ эртапенемом в сравнении со стандартной комбинированной терапией цефтриаксоном и метронидазолом;
- 2) оценка клинико-экономической целесообразности лече-

ния пациентов с ОАИ эртапенемом в сравнении со стандартной комбинированной терапией ципрофлоксацином и метронидазолом.

### Материалы и методы

Использовали общепринятую в РФ методику расчетов клинико-экономического анализа, отраженную в отраслевых стандартах «Клинико-экономического исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001–2002) [6]. При проведении клинико-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и фармакоэкономический анализ [3, 4]. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (*cost of illness* — СБ). Формула для расчета: СБ = сумма прямых затрат (ПЗ). При проведении фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат (*cost-effectiveness*) с определение коэффициента CER (*cost-effectiveness ratio*). Формула  $CER = \frac{ПЗ}{\mathcal{E}Ф}$ , где CER — коэффициент «стоимость—эффект»; ПЗ — прямые затраты на терапию (руб.); ЭФ — эффективность лечения (%).

**Стоимость лечения.** ПЗ включали: клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ОАИ; затраты на антибиотики при лечение ОАИ; затраты на введение антибиотиков. При диагностике ОАИ учитывали: консультации специалистов (клинического микробиолога, клинического фармаколога); компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости; ультразвуковые исследования (УЗИ) почек, органов брюшной полости; посевы крови, материала из очагов воспаления, отделяемого из дренажей и пр.; микроскопию мокроты, отделяемого из дренажей (табл. 1). Затраты на приобретение меропенема, метронидазола, цефтриаксона, ципрофлоксацина, эртапенема были оценены на основании данных «Фарминдекс» [2]. При подсчете ПЗ на одно введение антибиотика, помимо его цены из расчета средней суточной дозы, также учитывали ПЗ на растворы, системы, катетеры и перевязочный материал.

**Эффективность лечения.** Основными показателями эффективности лечения ОАИ были:

1) частота успеха лечения на фоне применения разных режимов антимикробной терапии на 2-й неделе применения анализируемых антибиотиков; 2) предупреждение развития осложнений, приведших к оперативному вмешательству, госпитализации в ОРИТ или развитию суперинфекции; предупреждение развития приобретенной бактериальной резистентности; 3) выживаемость (число сохраненных лет жизни) [1, 5, 7, 8, 19].

**Анализ клинических исследований.** Для выявления данных клинических исследований для построения моделей был проведен систематический анализ литературы по клиническим исследованиям, касающимся использования антибиотиков при лечении пациентов с ОАИ, находящихся на стационарном лечении вне ОРИТ. При проведение данного исследования использовали базы данных «Medline» (с 1966 по январь 2009 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на январь 2009 г.), Clinical trials.gov. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *ertapenem, intraabdominal infections, microbial resistance* с ограничением поиска по следующим критериям: randomized clinical trial, humans, hospital, в ряде случаев — clinical recommendations.

**Критерии включения в анализ.** В анализ вошли клинические ис-

следования по лечению ОАИ у взрослых пациентов, проходящих стационарное лечение вне ОРИТ.

**Критерии исключения из анализа.** В анализ не вошли исследования по лечению пациентов с внутрибольничной инфекцией, находящихся в условиях ОРИТ, а также детей и беременных.

**Анализируемые данные.** Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые лекарственные средства; показания к использованию; доза; длительность приема; критерии эффективности использования; смертность; выживаемость; частота развития осложнений в связи с неэффективностью проводимой АБ терапии. Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины. Применили классификацию категорий надежности доказательств, используемую Формулярным комитетом РАМН и в российской системе стандартизации в здравоохранении. Доказательства были убедительны (шкала «A»), когда был проведен высококачественный систематический обзор (мета-анализ) или большие рандомизированные клинические исследования с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами.

**Таблица 1. Лечебно-диагностические процедуры при ОАИ**

Показатель	Значение* (диапазон), руб.	Средняя частота
Койко-день при ОАИ	3956	15
Консультации специалистов (клинического фармаколога, клинического микробиолога)	170	1
Компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости	2205	1
Лапароскопия диагностическая	1184	1
Микроскопия и посев отделяемого из очага	400	2
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	300	1
Уход за дренажем	150	5
Посев крови	400	2
Оперативное вмешательство	12 000	1

\* Усредненные показатели РФ по данным поисковых систем, в том числе прайс-лист, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

**Таблица 2. Основные клинические исследования по применению антибиотиков при ОАИ, соответствующие шкале «А»**

Автор, год	Антибиотики	Число пациентов	Номер ссылки
S. Cohn, 2000	пиперациллин/тазобактам	113	[11]
N. Navarro, 2005	эртапенем	225	[18]
	метронидазол/цефтриаксон	225	
N. Namias, 2007	эртапенем	250	[17]
	пиперациллин/тазобактам	250	
M. Falagas, 2008	эртапенем	2002*	[12]
	метронидазол/цефтриаксон		
	пиперациллин/тазобактам		
J. Paladino, 2008	ципрофлоксацин/метронидазол	131	[20]

\* Мета-анализ 6 рандомизированных клинических исследований

**Таблица 3. Показатели и источники данных для клинико-экономической оценки лечения ОАИ**

Параметр модели	Оценка показателя*	Номер ссылки
<i>Вероятность эффективности стартовой терапии</i>		
эртапенем	0,93	[12, 17, 18]
цефтриаксон/метронидазол	0,93	[18]
ципрофлоксацин/метронидазол	0,75	[20]
<i>Вероятность эффективности терапии 2-й линии</i>		
меропенем	0,92	[16]
<i>Вероятность смерти в связи с основным или сопутствующим заболеванием</i>		
эртапенем	0	[12, 17]
цефтриаксон/метронидазол	0,09	[17]
ципрофлоксацин/метронидазол	0,07	[20]
меропенем	0,01	[16]
<i>Стоимость антибиотика, руб./сут</i>		
эртапенем	1 816 <sup>1</sup>	[2]
цефтриаксон/метронидазол	814 <sup>2</sup> + 15 <sup>3</sup> = 829	[2]
ципрофлоксацин/метронидазол (внутривенно в сут)	3864 <sup>4</sup> +446 <sup>5</sup> =4310	[2]
ципрофлоксацин/метронидазол (perorально в сут)	196 <sup>6</sup> +15 <sup>3</sup> =211	[2]
меропенем (в сут)	6157 <sup>7</sup>	[2]
<i>Длительность, дни</i>		
эртапенем	6	[18]
цефтриаксон /метронидазол	6	[1]
Коэффициент дисконтирования, %	5	[6]

\* Данные по клинической и бактериологической эффективности были получены в клинических исследованиях на оригинальных препаратах

<sup>1</sup> Инванз, лиоф. д/р-ра д/ин. 1,0 № 1

<sup>2</sup> Роцефин, пор. д.ин. фл. 1,0 № 1

<sup>3</sup> Клион, таб. 0,25 № 20

<sup>4</sup> Ципробай, амп. 200 мг 100 мл № 1

<sup>5</sup> Клион, фл. 0,5% 100 мл

<sup>6</sup> Ципробай, таб. п/обол. 500 мг № 10/ клион таб. 0,25 № 20

<sup>7</sup> Меронем, фл. 500 мг № 10

Основные клинические исследования, соответствующие шкале «А», на которых основывались при построении моделей, приведены в табл. 2.

Основные результаты исследований, используемые в построении моделей, приведены в табл. 3. При построении «модели анализа решений» была использована медиана полученных данных.

**Популяционные данные пациентов** (масса тела, пол, возраст, диагноз основного заболевания), эффективность лечения ОАИ, вероятность исхода были взяты из соответствующих клинических исследований (см. табл. 2) и дополнительных источников [11, 12, 17, 18, 20]:

(1) — многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения эртапенема по сравнению с цефтриаксоном/метронидазолом у пациентов с ОАИ — госпитализированные пациенты старше 18 лет с клинически доказанной интраабдоминальной инфекцией, выходящей за пределы стенки или полости органа, нуждающиеся в открытом или лапароскопическом оперативном вмешательстве [18];

(5) — многоцентровое контролируемое двойное слепое клиническое исследование применения ципрофлоксамина/метронидазола в сравнении с пиперациллином/тазобактамом у пациентов с ОАИ — госпитализированные пациенты старше 18 лет с клинически доказанной интраабдоминальной инфекцией, выходящей за пределы стенки или полости органа, нуждающиеся в открытом или лапароскопическом оперативном вмешательстве [11, 20].

Учитывая то, что на момент проведения настоящего исследования (январь — март 2009 г.) пиперациллин/тазобактам был еще не перерегистрирован на территории РФ, из анализа было исключено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности, безопасности и переносимости внутривенного применения эртапенема в сравнении с пиперациллином/тазобактамом в лечении ОАИ у стационарных больных — госпитализированные пациенты старше 18 лет с клинически до-

казанной интраабдоминальной инфекцией, выходящей за пределы стенки или полости органа, нуждающиеся в открытом или лапароскопическом оперативном вмешательстве [17].

В исследованиях были включены пациенты с баллами по шкале APACHE<10 и с APACHE от 10 до 30. При этом, у пациентов с APACHE<10 эффективность терапии ОАИ была достоверно выше, чем у пациентов с APACHE 10–30, а именно 83–95% и 3–4%, соответственно [11, 12, 17, 18, 20].

**Длительность терапии и общий период наблюдения.** Во время периода наблюдения регистрировали следующие клинические исходы: клиническая эффективность (купирование клинических признаков инфекции); микробиологическая эффективность (эррадикация доказанного возбудителя ОАИ); летальный исход, связанный с инфекцией; неблагоприятные побочные эффекты, вызвавшие отмену препарата; обострение инфекционного процесса после окончания терапии; инфекцию, вызванную резистентностью. Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп лечения была смоделирована в дереве решений.

В исследовании (1) лечение проводили в течение 4–14 дней. Оценку эффективности проводили через 2 нед после окончания терапии и еще через 2–4 нед. Общий период наблюдения составил 8–10 нед [18].

В исследовании (5) пациенты получали лечение ципрофлоксацином 400 мг 2 раза/сут с метронидазолом 500 мг 4 раза/сут или пиперациллин/тазобактам 3,375 г 4 раза/сут внутривенно в течение 48 ч, затем при наличии клинического улучшения пациенты получали ципрофлоксацин (500 мг 2 раза/сут) и метронидазол перорально. Общая продолжительность терапии составляла не более 14 дней. Продолжительность наблюдения составила 3–5 нед [11, 20].

**Бактериальная резистентность.** Наиболее часто высеваемые возбудители соответствующих заболеваний (с процентом эрадикации) представлены в табл. 4 [11, 12, 17, 18, 20]. Профили чувствительности этих микроорганизмов могут изменяться со временем и раз-

**Таблица 4. Частота высеваия возбудителей и устойчивость по данным литературы [9, 18]**

Препарат/возбудитель	Вероятность	
	высеваия	устойчивости
<b>Эртапенем</b>		
<i>Escherichia coli</i>	0,51	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,53	0
<i>Bacteroides fragillis</i>	0,54	0,12
<b>Цефтриаксон/метронидазол</b>		
<i>Escherichia coli</i>	0,52	0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,04	0,10
<i>Bacteroides fragillis</i>	0,02	0
<b>Ципрофлоксацин/метронидазол</b>		
<i>Escherichia coli</i>	0,22	0,18
<i>Bacteroides fragillis</i>	0,09	0,26
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06	0,24

личаться в разных регионах и странах. В основном, на различия в эффективности лечения  $\beta$ -лактамными антибиотиками влияют продуценты  $\beta$ -лактамаз. Данные о частоте внебольничных штаммов, продуцирующих БЛРС, в РФ отсутствуют. Согласно данным международного исследования SMART, регистрировавшего частоту БЛРС у пациентов с интраабдоминальными инфекциями в США, странах Европы и Азии, частота БЛРС продуцирующих штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* составляла 12 и 18%, соответственно [18]. Несмотря на неизбежные ограничения, связанные с экстраполяцией, в качестве данных о частоте распространения резистентности, связанной с продукцией БЛРС, использовали результаты приведенного исследования как единственного доступного.

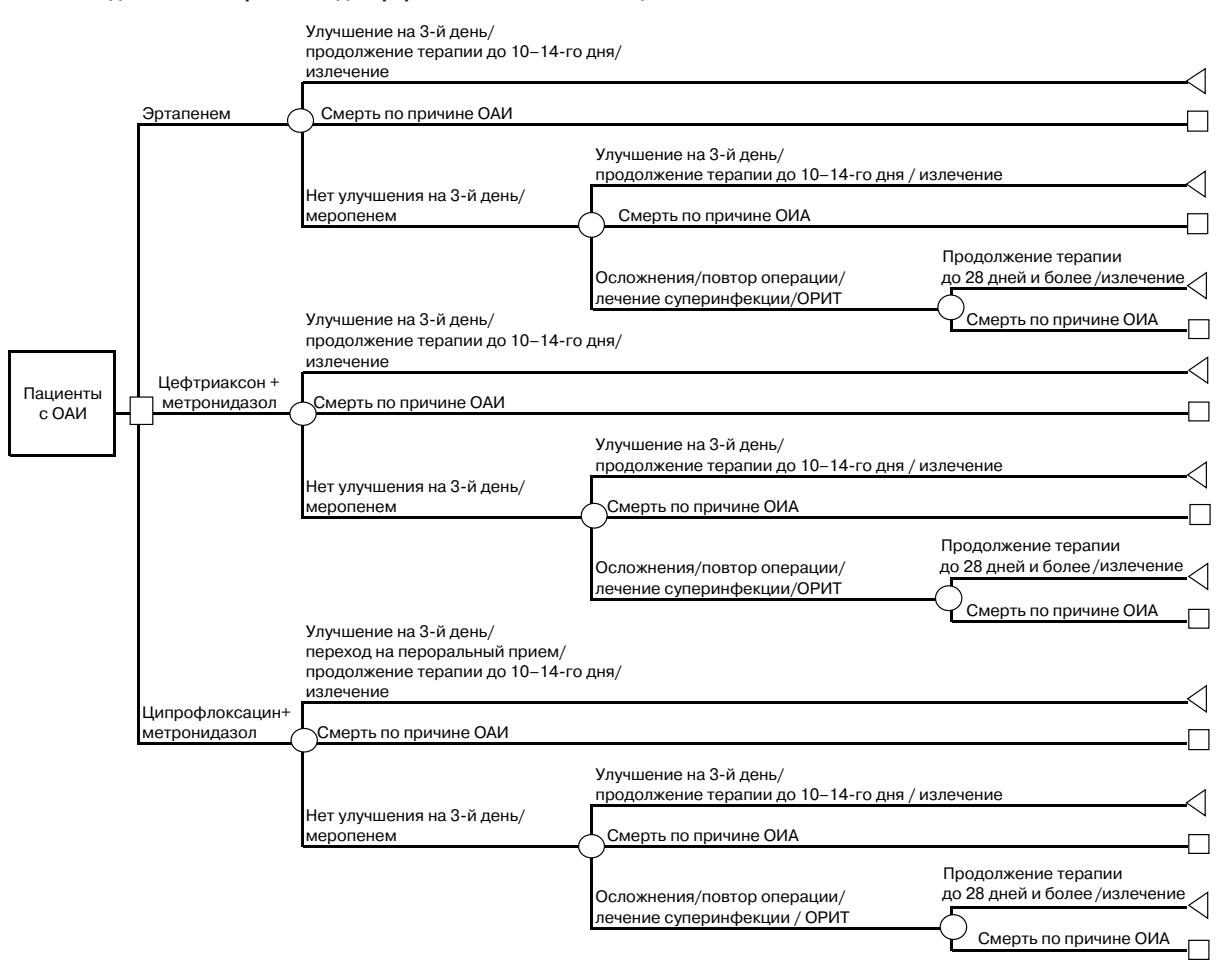
**Выживаемость во время исследований.** Данные по выживаемости во время наблюдения пациентов в рамках исследований в течение 6–8 нед были взяты из соответствующих публикаций [11, 12, 17, 20]. Данные исследований представляют показатели частоты летальных исходов вследствие основных и сопутствующих заболеваний и нежелательных явлений. У пациентов с баллами по шкале APACHE<10 — прогнозируемая летальность при ОАИ была 4,8%, а при APACHE 10–30 — от 30 до 56% [11, 12, 17, 18, 20].

**Выживаемость после наблюдения пациентов в исследовании.** Данные по выживаемости после периода наблюдения были оценены с использованием вторичных источников. Так, данные по выживанию для пациентов с ОАИ были сопоставлены с рекомендациями по лечению ОАИ Общества хирургических инфекций Северной Америки (SISNA) [16]. Основным источником информации, однако, служили исходные исследования, где пациенты были стратифицированы по прогностической значимой шкале тяжести состояния APACHE II.

**Структура модели.** При построении «модели анализа решений» были использованы рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [22]. «Модель анализа решений» была основана на клинических исследованиях по лечению ОАИ у пациентов, госпитализированных в стационар вне ОРИТ, а также данных из дополнительных источников.

Модель начинали с выбора антибиотика для лечения ОАИ после хирургического вмешательства (рис. 1). Средством стартовой терапии ОАИ был эртапенем (внутривенно в дозе 1 г/сут). Средствами сравнения были цефтриаксон и метронидазол (внутривенно или внутримышечно в дозе 1 г/сут и внутривенно или перорально 500 мг 3 раза/сут, соответственно). Альтернатив-

Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки лечения ОАИ



ной схемой сравнения, соответственно рекомендациям по лечению исследуемой категории пациентов, было применение комбинации ципрофлоксацина (внутривенно 400 мг 2 раза/сут) и метронидазола (внутривенно 500 мг 4 раза/сут).

При неэффективности терапии в течение 4–14 дней пациентам могла потребоваться смена антибиотика на меропенем (в/в 1 г каждые 8 ч). Пациенты, получающие антибиотики 2-й линии, были подвержены риску летального исхода из-за инфекционного процесса, а также повторному оперативному вмешательству в связи с текущим инфекционным процессом. У пациентов с исходно положительным эффектом лечения инфекционный процесс мог обостриться через 1–2 нед после окончания терапии, а также через 4–6 нед. Пациенты получали антибиотики парентерально в среднем диапазоне от 2 до 14 дней. Если терапия была неэффективна, а инфекционный процесс продолжался, то пациент

получал антибиотики 2-го ряда, либо подвергался повторному оперативному вмешательству. При этом была смоделирована ситуация, когда больной получал меропенем в/в (1 г каждые 8 ч) до купирования клинических и микробиологических признаков инфекции. Данные по альтернативным схемам лечения и эффективности терапии получали на основе отечественных и международных рекомендаций [5, 8, 13, 19]. Также было учтено, что успех терапии каждым из рассматриваемых антибиотиков может изменяться со временем в связи с развитием резистентности.

#### Источники данных для математического моделирования.

Оценочная модель определяла стоимость болезни (СБ), вероятность развития тех или иных событий в разных моделях и вероятность каждого исхода. Все параметры для моделей и источники данных приведены в табл. 2.

#### Анализ

**Основной сценарий.** Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то это была «доминирующая» альтернатива. Если более дорогая альтернатива была также более эффективна ( $\mathcal{E}\Phi_1 > \mathcal{E}\Phi_2$ ) или дороже ( $\mathcal{P}Z^1 > \mathcal{P}Z^2$ ), то был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента «стоимость–эффективность» (ICER). Коэффициенты эффективности затрат (ICERS) оценивали первичным упорядочиванием стратегий лечения по величине затрат. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то она является «доминирующей», и коэффициент эффективности затрат не вычисляется. Если более дорогое лечение является также более эффективным, то коэффициент эффективности был вычислен как отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности. Все

затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год [6].

**Альтернативный сценарий.** Был проведен альтернативный сценарий, в котором стоимость препаратов стартовой терапии (в сутки) была равнозначной, при этом за основу была взята минимальная стоимость.

**Анализ чувствительности.** Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лечения, смертность, финансовые затраты. Это сделано, изменяя параметры по одному от 75 до 125% их ценности от полученного результата, вычисляя рентабельность.

Общий период наблюдения в рамках исследований составил 8–10 нед при ОАИ. Во время данных периодов регистрировали следующие клинические исходы: эффективность лечения ОАИ; летальный исход, связанный с ОАИ; другой летальный исход, не связанный с ОАИ. Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп профилактики смоделирована в дереве решений.

**Модель «Восприимчивый–зараженный–восприимчивый» (SIS-model).** Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения ОАИ были использованы результаты модели «Восприимчивый–зараженный–восприимчивый» (SIS-model) для развития antimикробной резистентности (то есть снижение чувствительности/эффективности с течением времени) для эртапенема и сравниваемых антибиотиков (цефтриаксон/метронидазол; цефтриаксон; ципрофлоксацин/метронидазол, эртапенем) [15]. Результат расчетов по модели «Восприимчивый–зараженный–восприимчивый», который нас интересовал, – это помесячные изменения в чувствительности бактерий к антибиотикам как функция от распределения предписанных антибиотиков (то есть от выбора стратегии лечения), исходной резистентности ( $1 - w_{t=0}$ ), естественной скорости отмирания бактерий под действием факторов защиты хозяина и

скорости отмирания при лечении антибиотиками. Чем большая доля пациентов принимает определенный антибиотик, тем быстрее будет развиваться резистентность. Следует отметить, что эта формула предполагает, что скорость повышения резистентности больше выражена в случае, если исходная резистентность не слишком высока и не слишком низка. Согласно математическим расчетам авторов данной модели, показатели естественной скорости отмирания бактерий и скорости отмирания при лечении антибиотиками не изменяются во времени и одинаковы для всех антибиотиков [15]. Учитывая этот факт, хотя он и обсуждается для разных групп антибиотиков (к примеру,  $\beta$ -лактамы и фторхинолоны), нами была выбрана эта SIS-model.

Чувствительность с течением времени превращается в эффективность лечения по формуле:

$$P_{\text{success}_t} = \frac{w_t}{w_0} P_{\text{success}_0},$$

где  $P_{\text{success}_0}$  – доля зараженных пациентов, успешно вылеченных согласно клиническим критериям с помощью антибиотика 1 в момент времени  $t=0$  (исходная эффективность);  $P_{\text{success}_t}$  – доля зараженных пациентов, успешно вылеченных согласно клиническим критериям с помощью антибиотика 1 за  $t$ -й (1-й, 2-й...) мес;  $w_t$  – чувствительность штаммов к антибиотикам в момент времени  $t$  [15]. Были последовательно проведены два вида анализа: 1) анализ базового сценария с учетом

данных о резистентности; 2) анализ альтернативного сценария.

Безусловно, можно допустить, что исходные данные могут характеризоваться некоторыми неточностями. Чтобы учесть неточность при оценке, был проведен вероятностный анализ чувствительности для измерения неточности результатов по каждому сценарию модели «восприимчивый–зараженный–восприимчивый» [15].

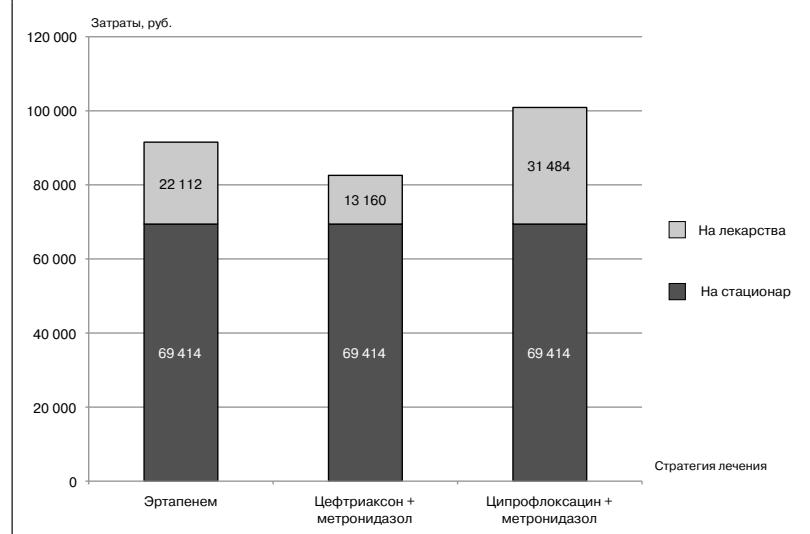
Для начальной эффективности основного курса лечения и смертности было использовано бета-распределение. Для дозировки и длительности лечения, расходов на продолжительность пребывания в больнице и использование других медицинских ресурсов применяли треугольные распределения в связи с тем, что данных в литературе недостаточно. Каждый результат был представлен в виде точечной оценки с доверительным интервалом 2,5–97,5%.

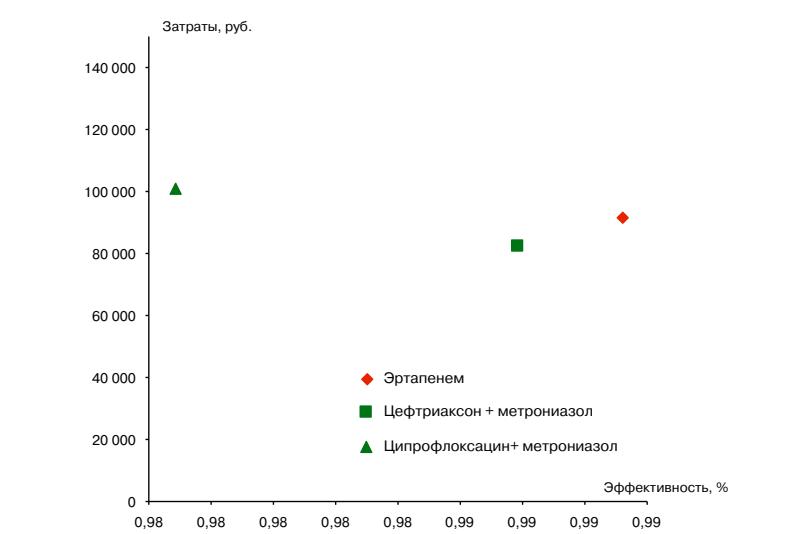
## Результаты

**Основной сценарий.** На рис. 2 отражена предполагаемая стоимость лечения ОАИ по каждой стратегии из расчета на одного пациента (рассчитывается с учетом вероятностей изменений состояния больного).

Как видно из представленных данных, суммарные затраты в случае стратегии лечения комбинации ципрофлоксацин + метронидазол были оценены как наиболее высокие (100 898 руб.) по сравнению с монотерапией эртапенемом (91 526 руб.) и комбинацией цефтриаксон + метронидазол (82 547 руб.).

Рис 2. Структура затрат в расчете на одного пациента



**Рис. 3. Показатели эффективности лечения ОАИ в расчете на одного пациента (по итогам периода наблюдения)****Рис. 4. Соотношение эффективности и затрат в расчете на одного пациента**

Структура затрат на стационар составляла большую часть от общих затрат, а именно от 68 до 84%. В ПЗ на стационар были включены затраты на гостиничные услуги, консультации специалистов, анализы, обследования.

Затраты на лекарственные средства включали затраты на эртапенем, цефтриаксон, ципрофлоксацин, меропенем и метронидазол. При этом ПЗ на лекарства в случае стратегии лечения комбинацией ципрофлоксацин плюс метронидазол были в 2,3 раза больше, чем затраты на лекарства в случае

стратегии лечения цефтриаксон плюс метронидазол и в 1,4 раза больше, чем затраты на лекарства в случае стратегии лечения монотерапии эртапенемом.

На рис. 3 отображены результаты по эффективности лечения ОАИ в группах сравнения (в качестве эффективности — показатель излечения инфекций без осложнений).

Как видно из представленных на рис. 3 данных, эффективность лечения ОАИ можно было считать сравнимой (учитывая погрешности вычислений), а

именно: для эртапенема — 99,1%; цефтриаксон + метронидазол — 98,7%; ципрофлоксацин + метронидазол — 97,7%.

Соотношение эффективности и затрат в расчете на одного пациента представлено на рис. 4.

Как видно из представленных на рис. 4 данных, стратегия лечения ОАИ эртапенемом доминировала над стратегией применения комбинации ципрофлоксацин + метронидазол (эффективнее и дешевле). При сравнении стратегии применения эртапенема и цефтриаксон плюс метронидазол вывод не очевиден, так как стратегия применения эртапенема эффективнее, но и затратнее. Для более подробного сравнения был проведен инкрементальный анализ эффективности затрат.

В табл. 5 приведены данные по стоимости, частоте эффективного лечения (без осложнений), которые использовали для оценки эффективности затрат.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, при применении стратегии с эртапенемом коэффициент ICER был 2 639 591, то есть чтобы вылечить дополнительно 1 больного стратегией «эртапенем», потребуется потратить указанную сумму (при расчете затрат на 100 человек).

Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения ОАИ были использованы результаты модели «Восприимчивый—зараженный—восприимчивый» (SIS-model). Наиболее частыми возбудителями ОАИ являются *Escherichia coli* (в диапазоне от 22 до 51%), *Klebsiella pneumoniae* (6–53%) и *Bacteroides fragillis* (2–54%), см. табл. 3. Вероятность устойчивости составляет от 3 до 26% в зависимости от возбудителя.

Анализ SIS-модели при ОАИ представлен на рис. 5–6, где отражены ежемесячные изменения уровня резистентности, а также эффективности препаратов.

**Таблица 5. Эффективность затрат при лечении ОАИ эртапенемом или цефтриаксон плюс метронидазол**

Стратегия	Суммарные затраты	Прирост издержек	Вероятность излечения без осложнений	Улучшение эффективности	ICER (1 дополнительно вылеченный пациент)
Цефтриаксон + метронидазол	82 574	—	0,9878	—	—
Эртапенем	91 526	8 953	0,9912	0,0034	2 639 591

Как видно из представленных на рис. 5 данных, при лечение ОАИ чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значительно дольше, чем к комбинации цефтриаксон и метронидазол (в течение 60 мес). При этом прослеживается прямая зависимость между сохранением чувствительности и эффективностью лечения ОАИ. Обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность в процентном соотношении выше, чем клиническая эффективность. Исходные параметры для модели SIS при лечении ОАИ приведены в табл. 6.

Как видно из представленных на рис. 6 данных, при лечение ОАИ чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значительно дольше, чем к комбинации ципрофлоксацина и метронидазола (в течение 60 мес). При этом прослеживается прямая зависимость между сохранением чувствительности и эффективностью лечения ОАИ. Обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность в процентном соотношении выше, чем клиническая эффективность. Исходные параметры для модели SIS при лечении ОАИ приведены в табл. 7.

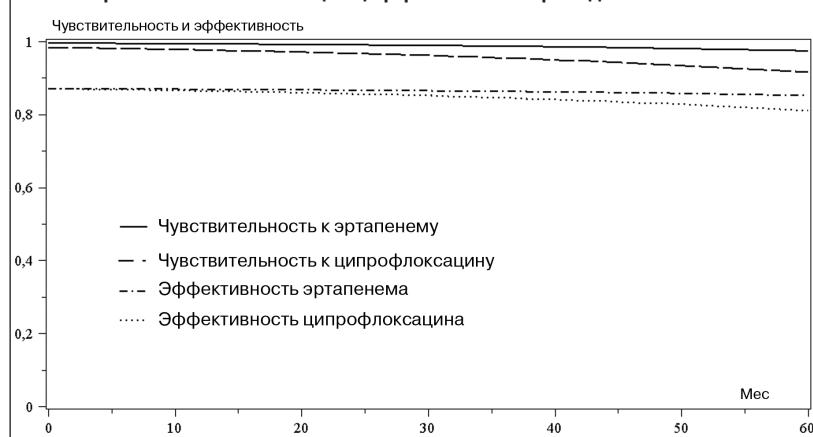
**Альтернативный сценарий.** Был рассмотрен случай, когда стоимость лечения ОАИ (в сутки) эртапенемом, комбинацией цефтриаксон + метронидазол или ципрофлоксацин + метронидазол была одинакова и привнесена к стоимости терапии цефтриаксон + метронидазол, как наиболее низкой. Результаты представлены в табл. 8, 9.

Как видно из представленных данных, стратегия применения эртапенема доминировала над остальными.

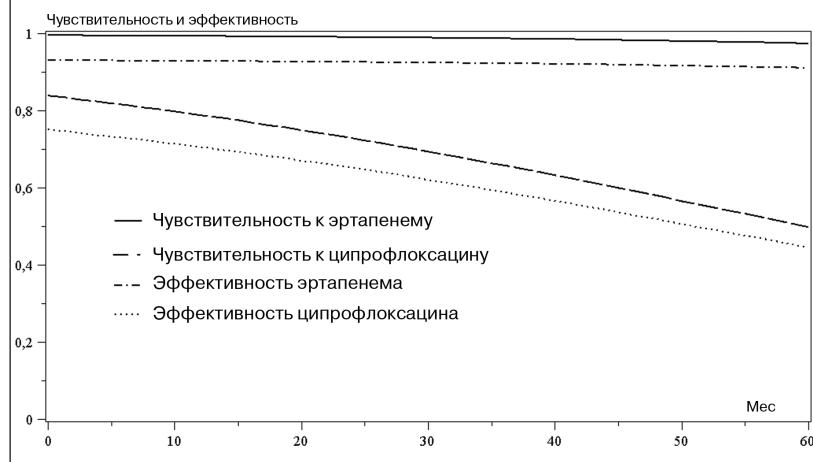
**Анализ чувствительности.** В табл. 10 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности.

Как видно из представленных данных, эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности препарата. Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на эртапенем, даже при отклонении  $\pm 25\%$  не оказывает столь существенного влияния на результаты модели. Односторонний анализ также показал, что при отклонении параметров результаты и вы-

**Рис. 5. Динамика изменений уровня резистентности при ОАИ при сравнении эртапенема и комбинации цефтриаксон + метронидазол**



**Рис. 6. Динамика изменений уровня резистентности при ОАИ при сравнении эртапенема и ципрофлоксацина + метронидазола**



воды, полученные в ходе основного сценария, сохраняются.

#### Обсуждение полученных данных

ОАИ — одна из наиболее частых клинических проблем в практике врача-хирурга. Антибактериальная терапия ОАИ — ключе-

вой момент всего лечения. При этом выбор антибактериальных средств должен учитывать четыре критерия; во-первых, лекарство должно быть качественным; во-вторых, соответствовать этиологической структуре выделяемых возбудителей и быть высоко-

**Таблица 6. Параметры для модели SIS при лечении ОАИ эртапенемом или цефтриаксон + метронидазол**

Стратегия	<i>h</i>	<i>r</i>	<i>p<sub>0</sub></i>	<i>1-w<sub>0</sub></i>
Эртапенем	0,137	0,103	0,93 (0,88; 0,98)	1-(0,979/0,984)
Цефтриаксон + метронидазол	0,137	0,103	0,93 (0,88; 0,98)	1-(0,967/0,984)

**Таблица 7. Параметры для модели SIS при лечении ОАИ эртапенемом или ципрофлоксацин + метронидазол**

Стратегия	<i>h</i>	<i>r</i>	<i>p<sub>0</sub></i>	<i>1-w<sub>0</sub></i>
Эртапенем	0,137	0,103	0,93 (0,88; 0,98)	1-(0,979/0,984)
Ципрофлоксацин + метронидазол	0,137	0,103	0,75 (0,71; 0,79)	1-(0,825/0,984)

Таблица 8. Эффективность затрат при лечении ОАИ эртапенемом или цефтриаксон + метронидазол

Стратегия	Суммарные затраты	Прирост издержек	Вероятность излечения без осложнений	Улучшение эффективности	ICER (1 дополнительно вылеченный пациент)
Цефтриаксон + метронидазол	82 574	–	0,9878	–	–
Эртапенем	82 170	–404	0,9912	0,0034	Эртапенем доминирует

Таблица 9. Эффективность затрат при лечении ОАИ эртапенемом или ципрофлоксацин + метронидазол

Стратегия	Суммарные затраты	Прирост издержек	Вероятность излечения без осложнений	Улучшение эффективности	ICER (1 дополнительно вылеченный пациент)
Ципрофлоксацин + метронидазол	93 723	–	0,98	–	–
Эртапенем	82 170	–11 553	0,99	0,01	Эртапенем доминирует

эффективным; в-третьих, иметь высокий профиль безопасности и, наконец, иметь удовлетворительные фармакоэкономические показатели.

Впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было произведено клинико-экономическое исследование использования эртапенема для лечения ОАИ. Была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения ОАИ, с учетом таких показателей, как эффективность лечения и вероятность связанной с инфекциями смертей (атрибутивная летальность). Критериями эффективности терапии бактериальных инфекций были также предупреждение развития осложнений, приведших к оперативному вмешательству, госпитализации в ОРИТ (или развитию суперинфекции) и профилактика развития приобретенной бакте-

риальной резистентности. После проведенного систематического анализа литературы была предложена модель исследования [11, 12, 17, 18, 20]. В качестве стартовой терапии ОАИ после хирургического вмешательства был выбран эртапенем. Средствами сравнения были цефтриаксон и метронидазол или комбинация ципрофлоксацина и метронидазола, при неэффективности терапии в течение 4–14 дней — меропенем. Пациенты, получающие антибиотики 2-й линии, были подвержены риску летального исхода из-за инфекционного процесса, а также повторному оперативному вмешательству в связи с текущим инфекционным процессом. Также было учтено, что успех терапии каждым из рассматриваемых антибиотиков может изменяться со временем в связи с развитием резистентности.

Для выявления наиболее значимых показателей был проведен альтернативный сценарий, в котором стоимость препаратов стартовой терапии (в сутки) была равносценной. При этом за основу была взята минимальная стоимость — по цефтриаксону. Чтобы оценить степень неточности результатов, был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности.

Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения ОАИ, были использованы результаты модели «Восприимчивый—зарожденный—восприимчивый» (SIS-model) для эртапенема и сравниваемых антибиотиков (цефтриаксон/метронидазол; цефтриаксон; ципрофлоксацин/метронидазол; эртапенем) [15]. Наибольшие сложности представляло проведение именно этого раздела исследования, так, российские данные по структу-

Таблица 10. Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения эртапенема

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону (руб./1 дополнительно вылеченный пациент)	ICER для отклонения в большую сторону (руб./1 дополнительно вылеченный пациент)	Величина отклонения ICER
Эффективность эртапенема	0,93	0,88	0,976	Доминировал цефалоспорин	885 739	–
Эффективность цефтриаксона	0,93	0,88	0,976	1 524 992	3 754 444	2 229 452
Стоимость эртапенема	1 816	1 362	2 270	1 370 699	3 908 484	2 537 785

\*Значения эффективности вычислялись как отклонения  $\pm 5\%$  от значений модели. Стоимость эртапенема отклонялась на  $\pm 25\%$  от значения модели

ре внебольничных возбудителей ОАИ отличаются низкой степенью доказательности (некоторые авторы считают, что их вообще нет). В связи с этим, для анализа были взяты зарубежные данные. Так, наиболее частыми возбудителями ОАИ считали *Escherichia coli* (в диапазоне от 22 до 51%), *Klebsiella pneumoniae* (6–53%) и *Bacteroides fragilis* (2–54%) [11, 12, 17, 18, 20]. Вероятность резистентности была в диапазоне от 3 до 26% в зависимости от возбудителя [16]. Необходимо также указать, что принятая нами SIS-model достаточно обоснована для анализа цефтриаксона и эртапенема ( $\beta$ -лактамных антибиотиков) и спорна для метронидазола и ципрофлоксацина, учитывая разные механизмы формирования у микроорганизмов приобретенной резистентности.

В результате, при анализе модели фармакоэкономической целесообразности лечения ОАИ было показано, что структура затрат на стационар составляла большую часть от общих затрат — от 68 до 84%. Затраты при лечении ОАИ комбинацией ципрофлоксацин + метронидазол были большие (100 898 руб.) по сравнению с монотерапией эртапенемом (91 526 руб.) или комбинацией цефтриаксон плюс метронидазол (82 547 руб.). При оценке эффективности лечения ОАИ было показано, что все стратегии сравнимы и эффективность находилась в пределах от 97 до 99%, хотя тактика применения эртапенема все же была более эффективна (99,1%). При анализе эффективности затрат стратегия применения эртапенема доминировала над стратегией применения комбинации ципрофлоксацин + метронидазол (эффективнее и дешевле).

Результаты дополняются более благоприятными показателями и при анализе SIS-модели — чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значимо дольше, чем к комбинации ципрофлоксацина и метронидазола (в течение 60 мес). Так как применение эртапенема было эффективнее, но и затратнее, чем применение комбинации цефтриаксон + метронидазол, был проведен инкрементальный анализ эффективности затрат (ICER). При этом, коэффициент ICER был 2 639 591,

то есть, чтобы вылечить дополнительно 1 больного стратегией «эртапенем», потребуется потратить указанную сумму.

При анализе SIS-модели было показано, что чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значимо дольше, чем к комбинации цефтриаксон и метронидазол (в течение 60 мес). Данный показатель может оправдать целесообразность применения эртапенема вместо комбинации цефтриаксон + метронидазол при лечении ОАИ. При этом дополнительным преимуществом эртапенема является тот факт, что он не приводит к селекции резистентности *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий [10].

При анализе альтернативного сценария, когда стоимость лечения ОАИ (в сутки) эртапенемом, комбинаций цефтриаксон + метронидазол или ципрофлоксацин + метронидазол была одинакова и приравнена к стоимости терапии цефтриаксон + метронидазол как наиболее низкой, было показано, что стратегия применения эртапенема доминировала над остальными. Односторонний анализ чувствительности таких показателей, как эффективность и стоимость препаратов, показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности препарата и что при отклонении параметров результаты и выводы, полученные в ходе основного сценария, сохраняются.

### Ограничения исследования

Настоящие выводы основаны на «определенных предположениях» (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности. Конечно, результаты авторов не могут считаться окончательными, но, несомненно, могут служить как маркерами, отражающими современное состояние затрат на лечение ОАИ в РФ, так и инструментом для разработки дизайна последующих исследований. Необходимость проведения подобных исследований обусловлена клинико-микробиологической ситуацией, сложившейся в РФ. Например, данные об уровне резистентности и частоте выделения возбудителей при внебольничных ОАИ практически отсутствуют, а то что есть — далеко не всегда

не соответствует принципам доказательной медицины. Авторы исследования понимают, что изложенный материал не является окончательным инструментом для принятия решений по проблеме ОАИ и с готовностью рассмотрят конструктивные замечания и пожелания. Необходимо также с клинико-экономических позиций определить место при лечении ОАИ таких антибиотиков, как ампициллин/сульбактам, моксифлоксацин, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/claveulanat.

### Выходы

При осложненных абдоминальных инфекциях, таких как вторичный перитонит, а также первичный перитонит, послеоперационный перитонит, инфицированные формы панкреонекроза, панкреатогенный абсцесс, третичный перитонит, когда основными возбудителями являются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Bacteroides fragilis*, с клинико-экономических позиций целесообразнее начинать лечение с эртапенема.

С фармакоэкономических позиций менее целесообразно начинать лечение с комбинации цефтриаксон + метронидазол или комбинации ципрофлоксацина + метронидазола.

### Литература

- Белобородов В.П. Антибактериальная терапия абдоминальных инфекций // *Consilium medicum* (Хирургия). 2005. Vol. 7 (1).
- Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». 2009 ([www.pharmindex.ru](http://www.pharmindex.ru)).
- Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2004.
- Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю.Б. Белоусова и др. М.: Общество клинических исследователей, 2000.
- Практическое руководство по антисептической химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
- Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001–2002. Министер-

- ство здравоохранения Российской Федерации, приказ № 163 от 27 мая 2002 г.
7. Хирургические инфекции: Рук-во для врачей / Под. ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. СПб.: Питер.
  8. Шляпников С.А. Сенсис // В кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия. Рук-во для практикующих врачей / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковleva. М.: Литера, 2003. С. 435–442.
  9. Baquero F., Hsueh P.R., Patterson D.L. et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) // *Surg. Infect. (Larchmt.)*. 2009. Vol. 10(2). P. 99–104.
  10. Burkhardt O., Derendorf H., Welte T. Ertafenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice // *Expert Opin. Pharmacother.* 2007. Vol. 8(2). P. 237–56.
  11. Cohn S.M., Lipsett P.A., Buchman T.G. et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections // *Ann. Surg.* 2000. Vol. 2. P. 254–262.
  12. Falagas M.E., Peppas G., Makris G.C. et al. Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27. P. 919–931.
  13. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., Sande M.A., ed. *The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-ninth edition)*. USA, 2009.
  14. Jansen J.P., Kumar R., Carmeli Y. Cost-Effectiveness Evaluation of Ertafenem versus Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections Accounting for Antibiotic Resistance // *Value in Hlth.* 2009. Vol. 12, № 2. P. 234–244.
  15. Laxminarayan R., Brown G.M. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use // *J. Environm. Econ. Manage.* 2001. Vol. 42. P. 183–206.
  16. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B. et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations // *Surg. Infect. (Larchmt.)*. 2002. Vol. 3(3). P. 175–233.
  17. Namias N., Solomkin J., Jensen E.H. et al. Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety and tolerability of intravenous ertapenem vs piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intraabdominal infections // *Ann. Surg.* 2000. Vol. 2. P. 254–262.
  18. Navarro N.S., Campos M.I., Alvarado R. et al. Ertapenem vs ceftiaxone and metronidazole as treatment for complicated intra-abdominal infections // *Int. J. Surg.* 2005. Vol. 4. P. 25–34.
  19. Pacelli P., Doglietto G., Alfieri S. et al. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients // *Arch. Surg.* 1996. Vol. 131. P. 641–645.
  20. Paladino J.A., Gilliland-Johnson K.K., Adelman M.H., Cohn S.M. Pharmacoconomics of ciprofloxacin plus metronidazole vs. piperacillin-tazobactam for complicated intra-abdominal infections // *Surg. Infect.* 2008. Vol. 9(3). P. 325–333.
  21. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J. et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 37(8). P. 997–1005.
  22. Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J. et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies // *Value Hlth.* 2003. Vol. 6. P. 9–17.



# ЗАДУМАЙТЕСЬ

Карбапенем стартовой терапии

**ИНВАНЗ<sup>†</sup>**  
(эртапенем, MSD) вв/вм

Правильный спектр действия. Первый выбор.

ИНВАНЗ показан для лечения пациентов с инфекциями средней степени тяжести и с тяжёлыми инфекциями, вызванными чувствительными штаммами микроорганизмов, а также для начала эмпирической терапии до момента определения микроорганизмов, вызвавших инфекционные воспаления, такие как:

- ✓ осложненные интраабдоминальные инфекции
- ✓ инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая инфекции нижних конечностей при сахарном диабете («диабетическая стопа»)
- ✓ внегоспитальная пневмония
- ✓ инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит

- ✓ острые инфекции органов малого таза, включая послеродовой эндометрит, септический аборт и постхирургические гинекологические инфекции
- ✓ бактериальная септициемия
- ✓ используется у детей старше 3-х месяцев\*

Метициллин-устойчивые стафилококки нечувствительны к Инванзу. Многие штаммы *Enterococcus faecalis* и большинство штаммов *Enterococcus faecium* устойчивы. *Clostridium difficile* устойчива к Инванзу. У пациентов, получающих терапию бета-лактамами, были отмечены серьезные, а в некоторых случаях фатальные случаи гиперчувствительных (анафилактических) реакций. Более вероятно развитие таких реакций у пациентов с аникозом чувствительности к препарату. Для начала лечения Инванзом следует тщательно собрать информацию о предыдущих реакциях гиперчувствительности к пенициллиновым цефалоспоринам, другим бета-лактамам и другим аллергенам. В случае развития аллергической реакции на Инванз, незамедлительно прекратите лечение препаратом. Серьезные анафилактические реакции требуют экстренного лечения. Как и при использовании других антибактериальных препаратов, длительное лечение Инванзом может привести к росту условно патогенной флоры. При лечении практически всеми антибиотиками, в том числе эртапенемом, отмечался псевдомембранный колит, который по степени тяжести может варьировать от легкой до жизниугрожающей. В клинических исследованиях наиболее частыми, связанными с приемом препарата нежелательными явлениями, отмечеными при парентеральном лечении пациентов эртапенемом, были диарея (4,3%), осложнения после введения препарата в вену (3,9%), тошнота (2,9%) и головная боль (2,1%). Связанные с препаратом нежелательные явления были отмечены примерно у 20% пациентов, получавших лечение эртапенемом. Связанные с лечением нежелательные явления оценивались исследователем как возможно, вероятно и определенно связанные с препаратом. Прекращение лечения эртапенемом по причине нежелательных явлений, оцененных как связанные с препаратом, было у 1,3% пациентов.

Перед назначением препарата ИНВАНЗ, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.



\* ИНВАНЗ® (эртапенем) – зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.  
Авторские права © 2009 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены.  
121059, г. Москва, пл. Европы, 2, гостиница «Славянская-Радиссон», Южное крыло, 2-й этаж.  
Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276. www.msd.ru

\*дозирование у детей: в возрасте от 3-х месяцев до 12 лет составляет 15 мг/кг 2 раза в сутки (но не более 1 г в сутки), в возрасте 13 лет и старше составляет 1 г  
детские показания исключают послеродовый эндометрит, септический аборт, постхирургические гинекологические инфекции, «диабетическую стопу»

# Редкое наблюдение позднего инфекционного осложнения эндоваскулярной эмболизации левой яичковой вены

*И.В. Сорока, С.В. Смиренин, Х. Кутуб, Г.Ш. Шанава*

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе;  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Методы эндоваскулярной хирургии широко применяют для лечения варикоцеле и имеют хорошие результаты. Преимущества перед традиционными операциями Паломо и Иванисевича таковы: меньшая травматичность, полная блокада патологического венозного кровообращения, сохранение артериального притока, сохранение путей лимфооттока. Частота осложнений колеблется в пределах от 5 до 11% [1]. Ранними послеоперационными осложнениями являются: тромбофлебит вен гроздьевидного сплетения (0,5–4%), аллергические реакции на контрастное вещество (3,5%), временные боли в левой подвздошной области (до 29%) [2], тромбоэмболия лёгочной артерии, миграция эмболизирующей спирали в правое предсердие, абдоминальные боли из-за спазма позвоночных сосудов (единичные случаи) [3]. Особенности поздних послеоперационных осложнений в литературе освещены довольно скучно. Приводим наблюдавшийся нами случай редкого позднего инфекционного осложнения эндоваскулярной операции по поводу варикоцеле.

Пациент М., 24 года, поступил в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в марте 2009 г. с жалобами на наличие свища в левой подвздошно-паховой области, из которого выделяется скучное гнойное отделяемое (рис. 1).

Из анамнеза известно, что восемь лет назад (в 2001 г.) больному была выполнена эндоваскулярная эмболизация левой яичковой вены металлической спиралью по поводу варикоцеле слева. Операция прошла без особенностей (рис. 2). Спустя 3 года пациент обратился в хирургический стационар с жалобами на наличие

образования в левой паховой области. При обследовании выявлено безболезненное выпячивание в проекции левого пахового канала размерами 4×5 см, которое было расценено как левосторонняя паховая грыжа. При этом лихорадки и лейкоцитоза не наблюдалось. Пациент оперирован. В левой подвздошно-паховой области выполнен разрез. При вскрытии апоневроза наружной косой мышцы живота из пахового канала выделилось до 30 мл серозно-гноиного отделяемого, скопление которого имитировало грыжевое выпячивание. При ревизии полости гнойника карманов и затёков не найдено. Рана частично ушита с оставлением дренажа. Бактериологический посев отделяемого роста микрофлоры не дал. С целью исключения костной деструкции поясничных позвонков или подвздошной кости выполнили рентгенологическое исследование. Костной патологии не было обнаружено. Больной консультирован фтизиатром. Данных по внелёгочному туберкулёзу не получено. Послеоперационный период протекал гладко. Рана зажила вторичным натяжением. Окончательный диагноз: абсцесс левой подвздошной области. Спустя 3 мес после выписки пациента в области послеоперационного рубца сформировался свищ, из которого выделялся скучный серозно-гноиный экссудат. Пациент отмечал, что указанные выделения периодически прекращались, затем появлялись снова вне связи с какими-либо причинами. Консервативное лечение введением 10% раствора йода в свищевой ход эффекта не дало, что и послужило причиной настоящей госпитализации.

Рис. 1. Свищ в левой подвздошной области

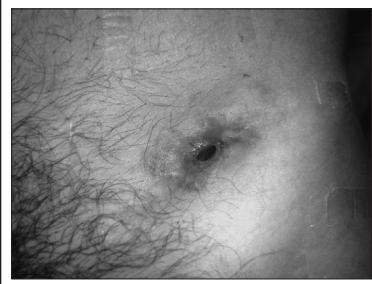
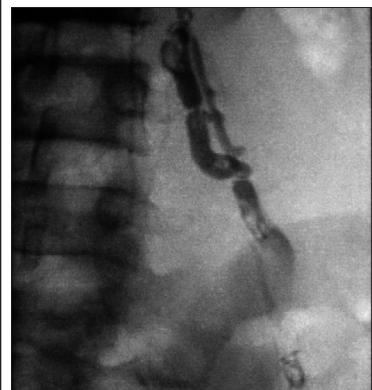


Рис. 2. Интраоперационная ангиограмма (эндоваскулярная эмболизация левой яичковой вены по поводу варикоцеле слева). 2001 г.



При обследовании анализы крови и мочи в норме. На рентгенограмме таза выявлена эмболизирующая спираль в левой яичковой вене (рис. 3). При фистулографии свища было установлено, что контрастирующее вещество затекает до эмболизирующей спирали (рис. 4). Таким образом, причиной вышеописанных инфекционных осложнений являлся гнойный тромбофлебит левой яичковой вены, развившийся вслед за её эмболизацией. Из-за наличия инородного тела в забрюшинной клетчатке

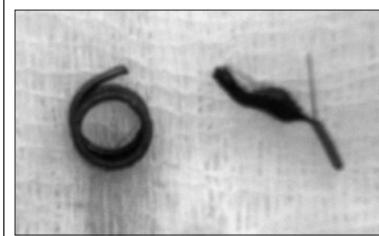
**Рис. 3. Обзорная рентгенография таза (2008 г.). Видна эмболизирующая спираль**



**Рис. 4. Фистулография (2008 г.), контрастирующее вещество затекает до эмболизирующей спирали**



**Рис. 5. Эмболизирующая спираль после удаления**



инфекционный процесс принял затяжное хроническое течение. Пациент оперирован. Свищевой ход проокрашен. По ходу свища выполнен разрез в левой подвздошно-паховой области, из которого ревизован прилежащий участок забрюшинного пространства, в котором находился свищевой ход и полость гнойника размерами 8×5 см, ограниченная от здоровых тканей плотной соединительнотканной капсулой. В очаге инфекции найдена и удалена металлическая эм-

болизирующая спираль (рис. 5). Послеоперационный период без особенностей. Заживление раны вторичным натяжением.

#### Выводы

В последние десятилетия эндоваскулярную коррекцию всё шире применяют в лечении варикоцеле. В доступной нам литературе мы не встретили упоминания о

каких-либо поздних инфекционных осложнениях эмболизации яичковой вены. Надеемся, что приведенное нами наблюдение обогатит опыт применения этой методики.

#### Литература

1. Beecroft J.R. Percutaneous varicocele embolization // *Can. Urol. Assoc. J.* 2007. Vol. 1 (3). P. 278–280.
2. Cobellis G., Mastroianni L., Crucetti A. et al. Retroperitoneoscopic varicocelectomy in children and adolescents // *J. pediat. Surg.* 2005. Vol. 40. P. 846–849.
3. Sivanathan C., Abernethy L.J. Retrograde embolisation of varicocele in the patients age group: a review of 10 years' practice // *Ann. R. Coll. Engl.* 2003. Vol. 85 (1). P. 50–51.

# Госпитальная инфекция у больных с разлитым перитонитом

Г.И. Синенченко, С.И. Перегудов, С.В. Смиренин

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**И**нтраоперационная санация первичного очага в брюшной полости далеко не всегда приводит к устранению инфекции. Более чем у половины больных с разлитым перитонитом в послеоперационном периоде развиваются разнообразные инфекционные осложнения (ИО) [1, 3, 4].

Цель исследования — на основании комплексного анализа результатов лечения больных с разлитым перитонитом обосновать необходимость и разработать схемы медикаментозной профилактики и лечения инфекционных осложнений.

## Материалы и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ историй болезни и результаты собственных наблюдений 243 пациентов, оперированных по поводу разлитого перитонита во 2-й клинике хирургии усовершенствования врачей ВМА им. С.М. Кирова на базе СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Средний возраст больных составил 59,2 года. Мужчин было 125, женщин — 118.

Для оценки тяжести перитонита и его прогноза использовали расчётный индекс Манхаймера. Индекс характеризуется простотой в расчёте, высокой значимостью, чувствительностью и специфичностью. В зависимости от величины индекса определяли прогноз течения перитонита, при этом больных распределяли на три группы. В группе больных с индексом Манхаймера 12–20 прогнозируемая летальность составляет 0%, в группе с индексом 30 и более — 100%. В группе с индексом 21–29 прогнозируется промежуточная летальность [2].

## Результаты и обсуждение

1-ю группу (80 случаев) представляли, в основном, пациенты молодого возраста (68,8%). Во 2-й группе (97 случаев) были па-

циенты среднего (19,6%), а также пожилого и старческого возраста (39,2 и 23,7%, соответственно). В 3-й группе (66 случаев) преобладали больные старшего возраста.

Источниками перитонита у больных 1-й группы являлись, преимущественно, верхние отделы желудочно-кишечного тракта (двенадцатиперстная кишка — в 61,3% случаев). Во 2-й группе перитонит развивался, в основном, под воздействием тонкокишечного (28,9%), желудочного (17,5%) или дуоденального содержимого (16,5% случаев). У больных 3-й группы в генезе перитонита существенную роль играло содержимое толстой кишки (42,4% случаев), а желудок и двенадцатиперстная кишка были источниками заболевания лишь в 15% наблюдений. Таким образом, 3-я группа характеризовалась наиболее агрессивными, с точки зрения микрофлоры, источниками перитонита, а 1-я группа — менее агрессивными.

Длительность заболевания в 1-й группе не превышала 12 ч у 63,8%, в 3-й группе преобладали пациенты со сроками развития перитонита, превышающими сутки (60,6%). Во 2-й группе наблюдения были распределены примерно одинаково. Среди пациентов 1-й группы преобладали больные, у которых наблюдалась реактивная фаза заболевания (80% случаев). Во 2-й группе токсическая и терминальная фазы перитонита отмечались в 34 и 10,3% случаев, соответственно. Среди пациентов 3-й группы были, преимущественно, токсическая и терминальная фазы внутрибрюшной инфекции (62,1 и 19,7% наблюдений, соответственно).

В целом, разлитой перитонит в 1-й группе характеризовался более благоприятными признаками, такими как происхождение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, реактивная фаза и малая длитель-

ность заболевания. Перитонит в 3-й группе проявлялся наиболее неблагоприятными признаками: преимущественно толстокишечное происхождение микрофлоры, тяжелая форма перитонита и длительность заболевания более суток. 2-я группа по тяжести заболевания занимала промежуточное положение. Это вполне согласовалось с исходами лечения больных. В 1-й группе умерли лишь двое (2,5%), во 2-й группе погибли 62 (63,9%) больных и выздоровели лишь 35 (36,1%), 3-я группа больных характеризовалась абсолютной летальностью. Сроки летальных исходов в группах были различны. Если пациенты 3-й группы умирали в первую неделю (в среднем на  $6,0 \pm 0,9$  суток) после операции, то во 2-й группе летальный исход наступал в среднем на  $12,7 \pm 1,6$  суток.

Из 243 больных с разлитым перитонитом ИО развились у 98 (40,3%). Осложнения наблюдали во всех возрастных группах, при этом преобладали пациенты старше 60 лет (63 человека) и больные с длительными сроками перитонита. Так, анамнез заболевания 12–24 ч отмечался у 16 больных, более 24 ч — у 50.

Наименьшая частота ИО наблюдалась при перфоративных гастроуденальных язвах (29%). При перфорации опухолей толстой кишки, ущемлённой грыже, проникающих ранениях живота, абсцессах брюшной полости ИО развились более чем в половине случаев.

Установлена связь развития ИО с состоянием интраоперационной гемодинамики: у 27 (27,6%) пациентов с ИО не было гемодинамических нарушений во время операции, у 34 (34,7%) — регистрировалась гипотония, у 18 (18,4%) больных развился эндотоксический шок, а у 19 (19,4%) больных отмечалась тенденция к гипертонии. Чаще всего (62% случаев) ИО возникали после вы-

хода больного из эндотоксического шока. Самую низкую долю этих осложнений наблюдали у больных с устойчивой гемодинамикой, что позволяет считать адекватную предоперационную подготовку важным мероприятием по предупреждению ИО.

В структуре ИО преобладали лёгочные заболевания — 27,5% наблюдений. Большинство пневмоний (45 из 56) проявились в первые 9 сут, причём максимум отмечался на 1-е сутки. Число послеоперационных пневмоний было закономерно выше у больных с более тяжёлым перитонитом (2-я и 3-я группы), а развивались они в более ранние сроки (в среднем на 8,1 и 4,1 суток, соответственно). У пациентов с длительными сроками искусственной вентиляции лёгких чаще развивалась послеоперационная пневмония. Так, она возникла у 38 из 56 больных с длительностью вентиляции более 8 ч. Также обнаружена зависимость частоты развития этого осложнения от сроков пребывания в отделении хирургической реанимации. Наименьшая частота послеоперационных пневмоний отмечена у пациентов, переведенных на хирургическое отделение в первые сутки — 7,8% случаев. В группе больных, перевод которых из хирургической реанимации был отсрочен ещё на сутки, наблюдался резкий рост (в 2 раза) частоты этого осложнения — до 14,8%. В группе больных, лечившихся в отделении реанимации до 5 сут, — ещё большая частота послеоперационных пневмоний (42,1%). Мы наблюдали 15 (6,2%) ранних вентиляторассоциированных пневмоний. Все они, за редким исключением, обусловили более раннюю летальность (в среднем на 3-е сутки) по сравнению с пневмониями, возникшими в более поздние сроки (в среднем на 10-е сутки после операции).

Таким образом, факторами риска развития послеоперационной пневмонии у больных с разлитым перитонитом являются: величина индекса Манхаймера более 20, источник перитонита — нижние отделы желудочно-кишечного тракта, длительность искусственной вентиляции лёгких более 8 ч, пребывание в отделении реанимации более суток, сочетание со-

путствующих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Особое внимание привлекают случаи прогрессирования внутрибрюшной инфекции и образование абсцессов в брюшной полости. Послеоперационный перитонит развился у 24 (9,9%) больных, абсцессы брюшной полости — у 16 (6,6%). Причинами прогрессирования внутрибрюшной инфекции являлись неустранённая интраабдоминальная инфекция (22 наблюдения), а также нарушения микроциркуляции в кишечной стенке и технические погрешности оперирования (14 наблюдений).

Тяжесть перитонита оказала существенное влияние на частоту и сроки развития внутрибрюшных гнойных осложнений. Так, частота встречаемости послеоперационной интраабдоминальной инфекции во 2-й группе более чем в 3 раза превосходила уровень этих осложнений в 1-й группе. При этом у больных 2-й группы она развивалась, в среднем, на 3 сут раньше (на 9-е сутки), чем первой (на 12-е сутки). Меньшая и наиболее ранняя встречаемость (на 6-е сутки) этих осложнений в 3-й группе обусловлена малой продолжительностью жизни указанных пациентов.

Третье место по частоте встречаемости среди ИО занимает нагноение операционной раны, которое развилось у 32 (13,2%) больных с разлитым перитонитом. Раневая инфекция манифестирует на 4–15-е сутки послеоперационного периода, при этом максимальная частота её приходилась на 8–10-е сутки. Исследование показало, что наиболее подвержены этому осложнению пациенты с индексом Манхаймера более 20, источником перитонита, расположенным в нижних отделах желудочно-кишечного тракта и находившиеся в отделении хирургической реанимации более суток.

Частота инфекции мочевыводящих путей была невысокой — всего 3,3% среди 243 больных. Большинство этих осложнений развилось в первые 8 сут после операции, чаще всего, вследствие нарушения правил асептики и антисептики при постановке и уходе за мочевым катетером. Среди прочих ИО следует отметить 8

случаев сепсиса у больных с тяжёлыми формами перитонита (2-я и 3-я группы).

Бактериологические исследования показали, что микробный пейзаж перitoneального экссудата представлен широким спектром ассоциаций грамположительных и грамотрицательных факультативно-анаэробных микроорганизмов. Выделенные грамотрицательные микробы характеризуются устойчивостью ко всем пенициллинам и цефалоспоринам I–II поколений. Наиболее эффективными препаратами в отношении грамотрицательной флоры оказались цефотаксим, ципрофлоксацин и амикацин. Отмечалось возрастание устойчивости этой микрофлоры к гентамицину. Что касается грамположительной микрофлоры, то в ходе анализа полученного материала нами установлен факт роста устойчивости золотистого стафилококка, выделенного в разные сроки из брюшной полости больных с перитонитом, к рифампицину, чего не наблюдалось в предшествующие годы.

В операционной ране больных с разлитым перитонитом преобладала грамотрицательная монокультура. Начиная с 5-х суток послеоперационного периода, значение полирезистентной грамотрицательной микрофлоры в течение инфекционного процесса существенно возрастает. Большинство этих микроорганизмов проявляет высокую чувствительность к амикацину, ципрофлоксацину и пефлоксацину. Цефотаксим также показал достаточную активность в отношении кишечной палочки. В отношении грамположительных бактерий наиболее активны были ванкомицин и рифампицин.

Бактериемия при перитоните вызвана, в основном, грамотрицательной факультативно-анаэробной микрофлорой или золотистым стафилококком, как правило в виде монокультуры. В ранние сроки бактериемия обусловлена микрофлорой брюшной полости, а в более позднем периоде — госпитальной микрофлорой. Анализ гемокультур показал высокую эффективность ципрофлоксацина и амикацина в отношении грамотрицательных факультативно-анаэробных микроорганизмов. В отношении грамположитель-

ных аэробных бактерий наиболее активны были ванкомицин и рифампицин.

Инфекция дыхательных путей при перитоните в большинстве случаев обусловлена грамположительной микрофлорой, уровень резистентности которой весьма разнится. Случай прогрессирования инфекции, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, встречались реже.

Инфекция мочевыводящих путей в подавляющем большинстве случаев представлена грамотрицательной факультативно-анаэробной микрофлорой, которая с течением времени замещалась госпитальными штаммами. Наиболее активным препаратом в отношении этих возбудителей оказался ципрофлоксацин.

Анализ результатов бактериологических исследований различных сред организма при разлитом перитоните демонстрирует факт смены типичных возбудителей инфекции на госпитальную микрофлору уже к 3-м суткам послеоперационного периода. Последняя, как правило, представлена грамотрицательными штаммами бактерий (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и др.), проявляющими резистентность к чаще всего применяемым антибиотикам.

Мы считаем, что более широкое назначение в качестве эмпирической антибактериальной терапии фторхинолонов у пациентов с факторами риска развития ИО обеспечит элиминацию из брюшной полости и других сред организма больного патогенной микрофлоры, а также будет препятствовать развитию госпитальной суперинфекции. С той же целью необходимо шире применять амикацин, а гентамицин и цефотаксим использовать только при доказанной чувствительности к ним возбудителей. В дальнейшем, после получения данных антибиотикограммы, следует провести коррекцию лечения в соответствии с чувствительностью выделенных возбудителей к химиопрепаратам.

### Выводы

Госпитальная микрофлора, определяющая развитие инфекционных осложнений у больных с разлитым перитонитом, представлена, главным образом, полирезистентными штаммами грамотрицательных факультативно-анаэробных бактерий, резистентными к чаще всего применяемым в клинике антибиотикам.

Смена типичных возбудителей перитонита госпитальной микрофлорой происходит с 3-х суток после операции. Факторами

риска развития инфекционных осложнений при разлитом перитоните являются: величина индекса Манхаймера более 20, источник перитонита — нижние отделы желудочно-кишечного тракта, продолжительность искусственной вентиляции лёгких более 8 ч, сочетание сопутствующих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ожирение, сахарный диабет, алкоголизм и наркомания.

Для эмпирической терапии разлитого перитонита у больных с факторами риска развития инфекционных осложнений наиболее оправдано применение фторхинолонов I поколения или цефалоспоринов III поколения в сочетании с амикацином и мэтронидазолом.

### Литература

1. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдошенко А.Л. Перитонит. М.: ГЭОТАР-MED, 2002.
2. Ермолов А.С., Багдатьев В.Е., Чудотворцева Е.В., Рожков А.В. Оценка индекса перитонита Манхаймера // Вестн. хир. 1996. Т.155, №3. С. 22–23.
3. Савельев В.С. Сепсис в хирургии: состояние проблемы и перспективы // В кн.: 50 лекций по хирургии / Под ред. В.С. Савельева. М.: Медика, 2003. С. 317–320.
4. Шуркалин Б.К. Гнойный перитонит. М.: Два Мира Прин., 2000.