

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

**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», 2013



инфекции в хирургии

Том 11

№ 1, 2013

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. Амирасланов (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. Винницкий (Москва)
В.М. Волжанин (Санкт-Петербург)
Е.К. Гуманенко (Санкт-Петербург)
А.А. Звягин (Москва)
А.Б. Земляной (Москва)
Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)
Н.Н. Клишко (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

ЮБИЛЕИ И ДАТЫ

Судьба хирурга

Кириенко А. И., Гельфанд Б. Р. 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологический мониторинг нозокомиальных инфекций

Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Милукова И. А., Гельфанд Е. Б., Попов Т. В., Проценко Д. Н., Чурадзе Б. Т. 5

Динамика антибиотикорезистентности актуальных для отделений интенсивной терапии и реанимации возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний

Шляпников С. А., Насер Н. Р., Федорова В. В., Попенко Л. Н. 11

Субдуральные абсцессы спинного мозга

Гончаров М. Ю., Левчик Е. Ю. 17

Ожоговая травма как этиопатологическая причина тяжелой формы синдрома диабетической стопы (клиническое наблюдение)

Заватский В. В., Новицкий А. С. 21

Функциональная недостаточность нейтрофильных гранулоцитов при сочетанной механической травме

Багненко С. Ф., Пивоварова Л. П., Мальшиев М. Е., Аriskина О. Б., Осипова И. В. 26

Особенности клеточного иммунитета у пациентов с тяжелой ожоговой травмой до и после свободной аутодермопластики

Пивоварова Л. П., Шлык И. В., Юрова Ю. В., Осипова И. В., Аriskина О. Б., Мальшиев М. В. 30

Прогностические признаки и факторы риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным раком

Белуsoва Т. А., Раскин Г. А., Галунова Т. Ю. 34

Местное применение низких концентраций озона в гнойной хирургии челюстно-лицевой области

Гребнев Г. А., Чернегов В. В., Семенцов И. В. 40

Состояние гранулоцитопоеза у пациентов с тяжелым сепсисом, развившимся после сочетанной механической травмы

Багненко С. Ф., Пивоварова Л. П., Мальшиев М. Е., Аriskина О. Б., Осипова И. В. 44

ANNIVERSARIES AND DATES

Destiny of surgeon

Kirienko A. I., Gelfand B. R. 3

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Epidemiologic monitoring of nosocomial infections

Gelfand B. R., Belotserkovsky B. Z., Milyukova I. A., Gelfand Ye. B., Popov T. V., Protsenko D. N., Churadze B. T. 5

Analysis of dynamics of an antibiotic resistance of the actual infectious agents in intensive care units

Shlyapnikov S. A., Nasser N. R., Fedorova V. V., Popenko L. N. 11

Spinal subdural abscesses

Goncharov M. Yu., Levchik Ye. Yu. 17

Burning injury as ethiopathological cause of severe form diabetic foot syndrome (clinical observation)

Zavatskiy V. V., Novitskiy A. S. 21

Functional impairment of neutrophil granulocytes with combined mechanical trauma

Bagnenko S. F., Pivovarova L. P., Malyshev M. E., Ariskina O. B., Osipova I. V. 26

Features of cellular immunity in patients with severe burn injury before and after free autodermplasty

Pivovarova L. P., Shlyk I. V., Yurova Yu. V., Osipova I. V., Ariskina O. B., Malyshev M. V. 30

Prognostic factors and risk factors of postoperative infectious complications in colorectal cancer patients

Belousova T. A., Raskin G. A., Galunova T. Yu. 34

Local application of low concentrations of ozone in contaminated surgery maxillo-facial area

Grebnev G. A., Chernegov V. V., Sementsov I. V. 40

Granulocytopoiesis status in patients with severe sepsis developed after combined mechanical trauma

Bagnenko S. F., Pivovarova L. P., Malyshev M. E., Ariskina O. B., Osipova I. V. 44

Судьба хирурга

24 февраля 2013 г. — день рождения Виктора Сергеевича Савельева, заведующего кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета, директора НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, академика РАН и РАМН, Героя Социалистического Труда, лауреата Государственных премий Российской Федерации, кавалера орденов СССР и России.

Виктор Сергеевич Савельев — легенда отечественной хирургии! Редчайшая эрудиция, глубина мышления и интуиция клинициста, филигранная техника операций, талант ученого и организатора, честность и высокая порядочность, доброжелательное отношение к людям вне зависимости от чинов и званий сделали его учителем и воспитателем нескольких поколений хирургов. Он не только Главный хирург России по должности, но и признанный всеми лидер отечественной хирургии!

Как он достиг таких вершин? С чем связан его стремительный «карьерный» взлет? В 27 лет — кандидат, а в 32 года — доктор медицинских наук, в 33 года — профессор, в 37 лет — заведующий прославленной клиникой, преемник академика А. Н. Бакулева. Видит Бог, никто его не «подпирал» и не тянул! Он добился всего своим умом, огромным упорством, самоотверженностью и невиданной работоспособностью. Да и не в карьере дело. Перефразируя слова поэта, можно утверждать: «У хирурга нет карьеры, у хирурга есть судьба!» В. С. Савельев говорит: «Человек должен себя уважать». Так вот, наш учитель себя уважает, в первую очередь, за то, что он — «неплохой» (его выражение!) хирург. Все остальное он полагает вторичным. Какова же судьба Хирурга, нашего учителя?

Виктор Сергеевич родом из российской глубинки — села Пахотный Угол Бондарского района Тамбовской губернии. Глядя на старую фотографию его родителей, понимаешь, что волевые качества у него, скорее всего, от отца — Сергея Дмитриевича, который большую часть жизни занимался тяжелым физическим трудом: был продольным пильщиком. (Распиливать бревна вдоль гораздо тяжелее, чем поперек!) Ум, такт и настоящую русскую красоту передала ему мама — Ольга Кузьминична, которая была поистине мудрой женщиной. Семья жила непросто. «Есть все время хотел — вот самое сильное детское воспоминание», — в минуты откровенности говорил Виктор Сергеевич.

В 1945 г. он на крыше вагона поезда приезжает из Тамбова в Москву, поступает во II Московский медицинский институт, который тогда носил имя И. В. Сталина. В 1948 г., будучи студентом 3-го курса, он пришел в клинику факультетской хирургии, руководимую академиком Александром Николаевичем Бакулевым, в 1-ю Градскую больницу, которой он остается верен и по сей день. А дальше — работа, работа и работа. После 5-го курса В. Савельев на практике замещал заведующего хирургическим отделением Ржевской районной больницы, учил хирургии своих однокурсников, среди них — и будущую супругу, ныне выдающегося акушера-гинеколога академика Галину Михайловну Савельеву. По результатам



практики он опубликовал первую печатную работу в журнале «Хирургия». Он описал случай заворота тонкой кишки, который смог клинически диагностировать и успешно прооперировать.

После окончания института в 1951 г. он работал в качестве ординатора, а затем ассистента на кафедре факультетской хирургии. Талант Виктора Сергеевича как новатора в хирургии и ученого был замечен его учителем, который еще при жизни передал молодому профессору руководство кафедрой. В 1967 г., по рекомендации А. Н. Бакулева, Совет профессоров II Московского медицинского института избрал Савельева заведующим кафедрой факультетской хирургии. В своем письме-завещании А. Н. Бакулев писал: «...только в случае избрания В. С. Савельева руководителем клиники я могу быть уверен, что дело, которое было начато в стенах II МГМИ им. Н. И. Пирогова академиком С. И. Спасокукоцким и продолжено мной, будет так же успешно развиваться». Доверяя своему ученику руководство одной из ведущих клиник страны, требовательный учитель не ошибся.

Летели годы. Творческая деятельность Виктора Сергеевича насыщена неутомимой энергией исследователя и постоянным поиском нового. Широкий диапазон его хирургической деятельности и многогранен его вклад в медицинскую науку. Ему принадлежит более 700 научных работ, в том числе

30 монографий, учебники, несколько крупных руководств, в том числе «Национальное руководство по клинической хирургии», для работы над которым недавно В. С. Савельев смог объединить усилия десятков известных хирургов из разных уголков нашей Родины. Многочисленные труды крупного ученого определили новые направления и перспективы развития отечественной хирургии. С именем В. С. Савельева связано становление и развитие хирургии сердца и сосудов, желудка, печени и поджелудочной железы, флебологии, анестезиологии и интенсивной терапии, хирургической инфекции, диагностической и лечебной эндоскопии. Но это не только научные изыскания. Одна из примечательных сторон творческой деятельности Виктора Сергеевича — внедрение новых технологий в клиническую практику.

Занимая пост Главного хирурга Минздрава России без малого 50 лет, он многое сделал для повышения качества и эффективности хирургической службы Российской Федерации.

Творческая деятельность В. С. Савельева как талантливого ученого, блестящего хирурга, главы большой хирургической школы получила широкое

общественное признание в стране и за рубежом. В 2003 г. он, вторым *из хирургов* после Н. И. Пирогова, становится лауреатом престижной Демидовской премии. В. С. Савельев — председатель Общества хирургов России, президент Российской ассоциации флебологов и специалистов по хирургической инфекции, член ряда зарубежных медицинских обществ. Созданная им хирургическая школа вот уже много лет занимает передовые позиции в российской и мировой медицине.

Глубокое обаяние личности Виктора Сергеевича снискало ему искреннее уважение и признательность многочисленных учеников и последователей. Мы рады, что сегодня наш Учитель, Хранитель нетленных ценностей мировой и отечественной медицины, Патриарх российской хирургии, по-прежнему служит делу, которое считает главным в своей жизни — Хирургии!

*Ученики хирурга В. С. Савельева —
хирург А. Кириенко, анестезиолог Б. Гельфанд*

Эпидемиологический мониторинг нозокомиальных инфекций

Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, И. А. Милюкова, Е. Б. Гельфанд, Т. В. Попов,
Д. Н. Проценко, Б. Т. Чурадзе

Российский национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Часть I

Введение

Внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции остаются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всех странах мира. В России истинное число жертв внутрибольничных инфекций (ВБИ) по-прежнему неизвестно. Согласно официальным данным, приведенным в Государственных докладах Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации» за 2003–2011 гг., в России каждый год регистрировали от 25 456 до 30 256 случаев ВБИ, уровень заболеваемости колебался от 0,79 до 0,93 на 1000 пациентов [3, 6, 13, 23–31]. Для сравнения: по данным NNIS, заболеваемость ВБИ в лечебных учреждениях США составляет от 7,2 до 9,8 на 1000 пациентов [69]. Причина столь низкого уровня выявления и регистрации случаев ВБИ заключается в отсутствии должного понимания и внимания к указанной проблеме как медицинских организаций, органов управления здравоохранением, так и надзорных органов [14, 16–18, 34, 36].

Ситуация в нашей стране с распространенностью ВБИ на протяжении многих лет остается весьма серьезной. В связи с имеющимися недостатками в организации надзора за ВБИ, в медицинских организациях возникают вспышки и групповые заболевания [20–22, 36–39], что подтверждает необходимость создания действенной системы инфекционного контроля как обязательного условия безопасности пациентов стационара. Инфекционный контроль включает оптимизацию антимикробной терапии (АМТ) и программу профилактики ВБИ. В разных странах существуют разные про-

граммы инфекционного контроля [43, 44, 48, 49, 55, 60, 66, 70, 78, 83, 87, 95], содержание которых значительно варьирует в зависимости от политического устройства, экономической ситуации, медицинских традиций и т. д.

Разнообразные программы инфекционного контроля объединяет наличие эпидемиологического и микробиологического мониторинга [9]. В Концепции профилактики внутрибольничных инфекций, утвержденной Минздравсоцразвития России 06.12.1999 г., эти составляющие занимают первые позиции в списке профилактических мер [24]. Данные эпидемиологического наблюдения необходимы для установления причин и условий возникновения ВБИ, выделения групп больных с повышенным риском их развития, а также для обоснования и оценки эффективности профилактических мер [25]. Задачи микробиологических наблюдений разнообразны и не сводятся лишь к корректировке эмпирической АМТ у конкретного больного. Эти трудоемкие и дорогостоящие исследования необходимы для выявления особенностей этиологической структуры ВБИ, мониторинга распространения антибиотикорезистентности клинически значимых штаммов, создания алгоритмов оптимальной АМТ разных инфекционных процессов. Кроме того, микробиологические исследования являются основой для доказательных клинических испытаний эффективности разных антимикробных препаратов [1, 7, 8, 15]. Применение принципов госпитальной эпидемиологии и микробиологического мониторинга в работе клинициста, кроме вышесказанного, помогает проводить целенаправленную профилактику ВБИ, обоснованно и своевременно назначать этиотропное лечение, а следовательно, способствовать снижению

заболеваемости, летальности и экономического ущерба от ВБИ [4, 11, 12, 53].

Эпидемиологический мониторинг ВБИ. Основные понятия и термины

В отечественной и англоязычной литературе используют термины-синонимы, имеющие равное право на существование: внутрибольничная инфекция и нозокомиальная инфекция (от лат. *nosocomium* — больница и греч. *nosokomeō* — ухаживать за больным); *nosocomial infection* и *hospital-acquired infection*. Очевидно, внедрение малоизвестного греко-латинского термина «нозокомиальная инфекция» (НИ) связано с нежеланием привлекать внимание широкой общественности к трагическому явлению — возможности развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений у больных, обращающихся за медицинской помощью.

Отсутствие единого определения случая НИ является одной из основных причин недоучета разных ее форм [42, 50–52, 57, 59]. Европейское региональное бюро ВОЗ в 1979 г. под термином «нозокомиальная инфекция» предложило понимать «любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его поступления в больницу, обращения в нее за лечебной помощью, или любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении вне зависимости от времени появления симптомов заболевания (до или во время пребывания в больнице)» [77]. В отечественных нормативных документах, включая СанПин 2010 г. «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую дея-

тельность» [40], приведено определение, практически дословно повторяющее определение Европейского регионального бюро ВОЗ 1979 г., без указания каких бы то ни было временных критериев: «Любое клинически выраженное заболевание микробного происхождения, которое поражает больного в результате его поступления в больницу или обращения за медицинской помощью вне зависимости от появления симптомов заболевания у пациента во время пребывания в стационаре или после его выписки, а также инфекционное заболевание сотрудника лечебной организации вследствие его инфицирования при работе в данной организации подлежит учету и регистрации как внутрибольничная инфекция».

В зарубежной литературе с 2008 г. вместо понятия «нозокомиальные инфекции» используют термин *Healthcare-associated infections*, то есть *инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи* [47, 61, 62–65, 67]. По определению CDC, это инфекции, которые возникают в течение курса лечения или при других условиях в учреждениях здравоохранения. Этот термин наиболее полно отражает связь инфекции с обращением за любым видом медицинской помощи и охватывает инфекции у пациентов стационаров одного дня, у больных, которым медицинские вмешательства осуществляли в амбулаторных условиях, а также инфекции, развивающиеся у пациентов домов престарелых и интернатов [71–75, 79, 86, 96].

Групповыми заболеваниями считают появление пяти случаев и более внутрибольничных заболеваний, связанных одним источником инфекции и общими факторами передачи [40].

Основные показатели, характеризующие эпидемиологию нозокомиальных инфекций

В эпидемиологии применительно к НИ используют абсолютные и относительные показатели [32]. Число случаев ВБИ, выраженное в абсолютных цифрах, может дать первое общее представление о значимости проблемы, а также определить кратковременные тенденции (прежде всего, при расшифровке всплесков). Абсолютные цифры можно использовать при описании всплесков и заболеваний, возникших на тех территориях или в тех коллективах, где численность популяции за определенный период времени остается неизменной. Примером могут служить данные о числе случаев НИ в стационарах России, приводимые в Государственных докладах «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации» Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора [23–31] (табл. 1).

Однако, как правило, для оценки заболеваемости используют относительные частотные показатели, которые являются мерой вероятности события и позволяют сравнивать частоту развития разных НИ в различных центрах и странах в разные годы, то есть сопоставлять события, изменяю-

щиеся во времени и пространстве, а также в различных группах населения. При проведении эпидемиологического наблюдения за ВБИ используют относительные показатели трех видов: инцидентность (заболеваемость), плотность инцидентности, превалентность (распространенность).

Инцидентность (заболеваемость) характеризует частоту возникновения новых случаев заболевания в популяции риска. Используют следующие показатели: кумулятивная инцидентность и плотность инцидентности.

Кумулятивная инцидентность — отношение числа новых случаев заболевания, возникших в определенной популяции за определенный период времени (месяц, год, десятилетие), к численности популяции риска за тот же период времени. Примеры использования этого показателя можно почерпнуть из уже цитированных Государственных докладов «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации» (табл. 2).

В табл. 2 в первом случае популяция риска — это все госпитализированные больные, а во втором — все больные хирургических отделений.

В литературе можно встретить показатели инцидентности инфекционных осложнений регионарной анестезии:

- инцидентность менингита после спинномозговой анестезии (СМА) 3,7–7,2/100000 СМА;
- инцидентность эпидуральных абсцессов после эпидуральной анестезии (ЭА) 0,2–83/100000 ЭА [85].

Частный случай кумулятивной инцидентности — частота развития различных нозокомиальных инфекций, выраженная в процентах.

Плотность инцидентности — ПИ (темп инцидентности, «сила заболеваемости») измеряет частоту возникновения новых случаев заболевания за определенный период времени с учетом суммарного воздействия факторов риска, добавленного всеми членами популяции риска (pT): $ПИ = n \cdot 10^3 / pT$. Чаше всего этот показатель рассчитывают на 1000 «человеко-дней», на 1000 дней госпитализации, на 1000 дней применения какого-

Таблица 1. Число случаев нозокомиальных инфекций в стационарах России

Год	Нозокомиальные инфекции, абс. число	
	у всех госпитализированных	у хирургических больных
2002	29 292	7468
2003	30 216	7870
2004	30 256	8093
2005	26 873	7085
2006	26 852	7108
2007	26 237	7738
2008	25 456	7465
2009	27 220	6636
2010	25 617	6557
2011	25 326	6184

либо устройства у всех пациентов отделения или стационара. Примером показателя ПИ, часто применяемого в интенсивной терапии, является число ВБИ на 1000 пациенто-дней или на 1000 дней использования устройства (ИВЛ, центрального венозного или уретрального катетера) [43] (табл. 3). Показатель «силы заболеваемости» лучше других подходит для сравнения эпидемиологической ситуации в разных центрах, а также для оценки эффективности профилактических мер. К сожалению, определение «силы заболеваемости» НИ еще не вошло в рутинную практику отечественных ОРИТ.

Превалентность (распространенность) представляет собой общее количество всех активных (как новых, так и уже существовавших) случаев заболевания в популяции за определенный период времени (периодная превалентность) либо в определенный момент времени (точечная, или моментная, превалентность). Показатель превалентности инфекций вычисляют путем деления числа выявленных случаев инфекций среди обследованных пациентов на общее число обследованных [45, 46]. Примеры исследования распространенности инфекций будут приведены ниже в разделе, посвященном эпидемиологии инфекций в ОРИТ.

Системы контроля за нозокомиальными инфекциями в развитых и развивающихся странах

В США в 50-е гг. XX в. стационары начали добровольно информировать комитеты по инфекционному контролю (ИК) о случаях НИ. В конце 1960-х гг. *Центры по контролю и профилактике заболеваний США* (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) предложили создать единую систему регистрации НИ для получения достоверных эпидемиологических данных, необходимых для дальнейшей разработки эффективных мер их профилактики. В 1964 г. *Объединенная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения США* (The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations — JCAHO) включила в обязанности медицинского персонала стационаров сбор информации о НИ, а в 1976 г. детальная

Таблица 2. Заболеваемость нозокомиальными инфекциями в стационарах России

Год	Кумулятивная инцидентность нозокомиальных инфекций	
	у всех госпитализированных*	у хирургических больных**
2002	0,89	0,8
2003	0,9	0,8
2004	0,9	1,0
2005	0,7	0,90
2006	0,8	0,70
2007	0,8	0,81
2008	0,8	0,67
2009	0,8	0,84
2010	0,8	0,81
2011	0,8	0,77

* На 1000 госпитализированных пациентов; **на 1000 прооперированных больных.

Таблица 3. «Сила заболеваемости» нозокомиальными инфекциями (НИ) в развитых и развивающихся странах

Вид НИ	Число случаев на 1000 дней применения устройства	
	развитые страны [68]	развивающиеся страны [81]
Нозокомиальная пневмония при ИВЛ	5,4–20,5	24,1
Катетер-ассоциированные АИ	4,0	12,5
Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей	3,9	8,9

система сбора и анализа данных о НИ была включена в стандарты по аккредитации [33].

В 1970 г. начала свою работу NNIS (*National Nosocomial Infection Surveillance System*) — совместный проект CDC и многопрофильных больниц США, целью которого было создание национальной базы данных по НИ. Эту базу данных используют для: 1) изучения эпидемиологии НИ; 2) характеристики тенденций резистентности микроорганизмов; 3) сопоставления частоты НИ в разных центрах. Данные собирают специально обученные специалисты по инфекционному контролю по единой программе с использованием протоколов эпидемиологического наблюдения за госпитализированными пациентами высокого риска. Результаты мониторинга регулярно передают в CDC, где они накапливаются в базе данных. Участие в программе NNIS добровольное. По закону, CDC обеспечивает полную конфиденциальность любой информации, которая может раскрыть ис-

точник поступления данных [19]. Учитывают такие показатели, как длительность госпитализации, продолжительность катетеризации центральных сосудов и мочевого пузыря, число дней ИВЛ, демографические характеристики пациентов, указывают результаты лечения, регистрируют данные об этиологии НИ и чувствительности выделенных возбудителей к АМ препаратам [56, 69, 80, 82, 88–92]. Для оценки эпидемиологической ситуации в стационаре определяют инцидентность НИ, летальность больных с инфекционными осложнениями, продолжительность госпитализации и стоимость лечения [10]. Врачи, непосредственно контактирующие с пациентами, ответственны за выявление случаев НИ и своевременное уведомление о них специалистов по ИК. В обязанности клиницистов входит также получение материала для микробиологических исследований [61, 76]. Центральное управление надзора за НИ проводит обучение специалистов по ИК, оказывает

консультативную помощь, принимает решения по результатам эпидемиологического надзора за НИ, обрабатывает и анализирует данные с помощью специального программного обеспечения, ежемесячно составляет доклады по каждой больнице. Экспертная комиссия с участием зарубежных специалистов в области ИК и общественного здравоохранения разрабатывает рекомендации по программам инфекционного контроля для конкретных лечебных учреждений [84]. Таким образом, система NNIS в США отличается: строгой стандартизацией (использование одинаковых протоколов и критериев НИ, единой системы обработки и представления данных), регулярностью (проводится с 1970 г.), полной конфиденциальностью и наличием государственной поддержки, что способствует получению реальной картины по данной проблеме.

KISS (*Krankenhaus Nosocomial Infection Surveillance System*) начала работу в Германии в 1997 г. Как и NNIS, эта система надзора получает государственное финансирование. Число лечебных учреждений, участвующих в исследовании, постоянно увеличивается. Участие в программе добровольное, данные из каждого центра обрабатывают строго конфиденциально. Перед поступлением в штат специалистов по инфекционному контролю обязательно посещение образовательного курса. Опыт разных учреждений обсуждают на ежегодных встречах [48, 58].

Литература

1. Гельфанд Б. Р., Савельев В. С. и др. *Абдоминальная хирургическая инфекция*. М., 2011.
2. Колосовская Е. Н. и др. Анализ заболеваемости госпитальными инфекциями и организация профилактических и противоэпидемических мероприятий в стационарах Санкт-Петербурга в 2007 году (по данным годовых отчетов госпитальных эпидемиологов) / Под ред. Л. П. Зуевой. СПб., 2008.
3. Бадлеева М. В., Мархаев А. Г., Убеева И. П. Роль медицинского персонала в профилактике внутрибольничных инфекций // Бюл. ВШНЦ СО РАМН. 2010. № 2 (72). С. 127–128.
4. Белобородов В. Б. Проблема нозокомиальной инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии и роль карбапенемов // *Клин. фармакол. и терапия*. 1998. Т. 7(2). С. 13–16.
5. Белоцерковский Б. З. *Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных: Дис. канд. мед. наук*. М., 1999.
6. Бережанский Б. В., Жевнев А. А. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006. Т. 8, № 2. С. 130–144.
7. Верецагина С. А. *Внутрибольничные инфекции в многопрофильном хирургическом стационаре: Автореф. дис. канд. мед. наук*. Иркутск, 2005.
8. Гайдуль К. В., Муконин А. А. *Внутрибольничные инфекции. Некоторые аспекты эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики*. М.: ООО «АБО/Мед», 2005.
9. Колосовская Е. Н. и др. *Вопросы организации эпидемиологического наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) / Под ред. Л. П. Зуевой*. СПб., 2005.
10. Воробьева О. Н., Камалеева М. Ф. *Изучение этиологии госпитальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии с применением факторного анализа* // Бюл. ВШНЦ СО РАМН. 2008. № 5 (63). С. 10–14.
11. Гогось Б. М. *Организация профилактики и лечения госпитальной хирургической инфекции: Автореф. дис. докт. мед. наук*. М.: НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, 2000.
12. Голубкова А. А., Богусевич Ю. А. *Гнойно-септические инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургической клиники* // *Мед. альманах*. 2009. № 2 (7). С. 69–71.
13. Еремин С. Р. *Приоритетные направления контроля за нозокомиальными инфекциями в условиях ограниченного финансирования и недостатка персонала* // [Электронный ресурс] <http://www.e-society.ru/rus/cofer/1998/iastac1/sbhtml> (дата обращения 7.03.2011).
14. Золотухин К. Н., Галеев Ф. С. *Факторы риска возникновения госпитальной пневмонии и летальности у пациентов после хирургических вмешательств* // *Интенсивная тер.* 2005. № 3.
15. Зуева Л. П. и др. *Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля* // *Terra Medica Nova*. 2008. № 2.
16. *Инструкция о порядке специального учета инфекционных и паразитарных заболеваний в Москве. Приложение к приказу Департамента здравоохранения города Москвы и центра Госсанэпиднадзора в г. Москве от 13 января 2004 г.* № 20/9.
17. Батицкая Е. А. и др. *Итоги научно-практической работы «Подходы к внедрению системы эпидемиологического наблюдения за инфекциями кровотока в отделениях реанимации и интенсивной терапии»*. СПб., 2008.
18. Карпунина Т. И. и др. *Эпидемиологические аспекты нозокомиальной синегнойной инфекции в многопрофильном хирургическом стационаре* // *Сиб. мед. журн.* 2009. Т. 24, № 4. С. 70–73.
19. Козлов Р. С. *Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль* // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2000. Т. 2, № 1. С. 16–29.
20. Кучеренко Е. В. *Эпидемиология гнойно-септических инфекций в отделении реанимации многопрофильного стационара: Дис. канд. мед. наук*. СПб., 2009.
21. *Методические указания по эпидемиологическому надзору за внутрибольничными инфекциями*. Утв. Минздравом СССР от 02.09.1987 № 28–6/34.
22. *О мерах по развитию и совершенствованию инфекционной службы в Российской Федерации. Приказ от 17.09.1993 № 220 Министрства Здравоохранения РФ*.
23. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2003 году: Государственный доклад*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2004.
24. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2004 году: Государственный доклад*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005.
25. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2005 году: Государственный доклад*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006.
26. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2006 году: Государственный доклад*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007.
27. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2007 году: Государственный доклад*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008.
28. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году: Государственный доклад*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
29. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.
30. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011.

31. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012.
32. Письмо Минздрава РФ от 17.04.2000 № 2510/4196–32 «О профилактике внутрибольничных инфекций (вместе с концепцией «профилактика внутрибольничных инфекций»)».
33. Письмо Минздрава РФ от 24.03.2003 № 2510/2921–03–24 «О профилактике внутрибольничных инфекций Российской Федерации».
34. Письмо Роспотребнадзора от 14.10.2005 № 0100/8556–05–32 «О заболеваемости внутрибольничными инфекциями».
35. Попов Т. В. Нозокомальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005.
36. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29.11.2011 № 146 «О профилактике внутрибольничных инфекций».
37. Проценко Д. Н. Нозокомальная пневмония у больных в острый период тяжелой травмы: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003.
38. Руднов В. А. Формуляр антимикробных средств для отделений реанимации и интенсивной терапии // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 1999. Т. 1, № 1. С. 68–75.
39. Руднов В. А., Бельский Д. В. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2011. Т. 13, № 4. С. 294–304.
40. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. СанПин 2.1.3.2630. 2010.
41. Федеральный закон от 30.03.1999г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
42. Фокин А. А. и др. Уроки эпидемиологических исследований нозокомальных инфекций в России // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2008. Т. 10, № 1. С. 4–14.
43. Чурадзе Б. Т. Госпитальные инфекции в отделении интенсивной терапии многопрофильной больницы: микробиологическая структура и обоснование тактики антимикробной терапии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.: Рос. гос. мед. ун-т, 2008.
44. Шайхразиева Н. Д. Эпидемиологический мониторинг внутрибольничных инфекций в хирургическом стационаре // *Казанский мед. журн.* 2007. Т. 88, № 1. С. 87–88.
45. Эпидемиологический словарь. М., 2009.
46. Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения / Под ред. Л. П. Зуевой. СПб., 2004.
47. Centre for Infections Healthcare Associated Infection & Antimicrobial Resistance Department. 2008. P. 53.
48. Coello R. et al. Surveillance of Hospital-Acquired Infection in England, Germany, and The Netherlands: Will International Comparison of Rates Be Possible? // *Infect. control. hosp. Epidem.* 2001. Vol. 22, № 6. P. 1–5.
49. Cook D. J. et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients // *Ann. intern. Med.* 1998. Vol. 129. P. 433–440. [PMID: 9735080]
50. Doebbeling B. N., Stanley G. L., Sheetz C. T. et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive Care units // *New Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 88–93.
51. Donchin Y., Gopher D., Olin M. et al. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit // *Crit. care Med.* 1995. Vol. 23. P. 294–300.
52. Eggimann P., Harbarth S., Constantin M. N. et al. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 1864–1868.
53. Eggimann P., Pittet D. Infection control in ICU // *Chest.* 2001. № 120. P. 2059–2093.
54. EL-Banoby M. H. et al. Nosocomial pneumonia and urinary tract infections in elderly patients admitted to the ICU // *Egypt J. Med. Lab. Sci.* 2007. Vol. 16(1). P. 51–56.
55. Gastmeier P. et al. Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany // *J. hospital Infect.* 2004. Vol. 57, № 2. P. 126–131.
56. Gastmeier P. et al. How to survey nosocomial infections // *Inf. Control Hospital Epidem.* 2000. Vol. 21. P. 366–370.
57. Gastmeier P. et al. To isolate or not to isolate? Analysis of data from the German nosocomial infection surveillance system regarding the placement of patient with MRSA in private rooms in Intensive Care Units // *Inf. Control Hospital Epidem.* 2004. Vol. 25, № 2. P. 109–113.
58. Geffers C. et al. Establishment of a national database for ICU-associated infections. First results from the «Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System» (KISS) // *Anaesthetist.* 2000. Vol. 49, № 8. P. 732–737.
59. Groot A. J., Geubbels E. L., Beaumont M. T. et al. Hospital infections and risk factors in the intensive care units of 16 Dutch hospitals, results of surveillance of quality assurance indicators // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2001. Vol. 145(26). P. 1249–1254.
60. Haribara Y., Konishi T. The significance of establishment of NNIS and JNIS, including the nosocomial infection surveillance // *Nippon Rinsbo.* 2002. Vol. 60. P. 2079–2083. [PMID: 12440110]
61. «Healthcare-associated infections» is an extract from the Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008 // *Europ. Centre for Dis. Prev. Control.* 2008. P. 26.
62. Horan T. C. et al. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting // *Amer. J. infect. Control.* 2008. Vol. 36, № 5. P. 309–332.
63. Kollef M. H., Sherman G., Ward S. et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients // *Chest.* 1999. Vol. 115. P. 462–474.
64. Kollef M. H., Vlasnik J., Sharpless L. et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia // *Amer. J. respir. crit. care Med.* 1997. Vol. 156. P. 1040–1048.
65. Legras A., Maly D., Quinioux A. I. et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units // *Intens. Care Med.* 1998. Vol. 24. P. 1040–1046.
66. Madani N. et al. Health-care associated infections rates, length of stay, and bacterial resistance in an intensive care unit of Morocco: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) // *Int. Arch. Med.* 2009. Vol. 2. doi:10.1186/1755-7682-2-29.
67. Meininger D. Routine Microbiological Screening in Septic Patients in a Cardiac Surgical Intensive Care Unit // *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2004. Vol. 33, № 3. P. 285–288.
68. Meyer E. et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI): 1. Antimicrobial use in German intensive care units // *Intens. Care Med.* 2004. Vol. 30. P. 1089–1096.
69. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004 // *Amer. J. infect. Control.* 2004. Vol. 32. P. 470–85. [PMID: 15573054]
70. Nguyen-Van-Tam S. E. et al. Risk factors for hospital-acquired urinary tract infection in a large English teaching hospital: a case-control study // *Infection.* 1999. Vol. 27, № 3. P. 192–197.
71. Nicastrì E., Petrosillo N., Martini L. et al. INF-NOS Study Group. Prevalence of nosocomial infections in 15 Italian hospitals: first point prevalence study for the INF-NOS project // *Infection.* 2003. Suppl. 2. P. 10–15.
72. Osmon S., Warren D., Sondra M. et al. The influence of infection on hospital mortality for patients requiring >48 h of intensive care // *Chest.* 2003. Vol. 124. P. 1021–1029.
73. Peleg A. Y. et al. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative

- Bacteria* // *New Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362, № 19. P. 1804–1813.
74. Pittet D. Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1999. Vol. 20(1). P. 37–42.
75. Ponce de Leon-Rosales S. P., Molinar-Ramos F., Dominguez-Cherit G. et al. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study // *Crit. Care Med.* 2000. Vol. 28. P. 1316–1321.
76. Prevention of hospital-acquired infections. A practical guide. WHO/CDS/CSR/EPH, 2002.
77. Price J., Ekleberry A., Grover A. et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit // *Crit. Care Med.* 1999. Vol. 27. P. 2118–2124.
78. Reed C. S., Gorrie G., Spelman D. Hospital infection control in Australia // *J. Hosp. Infect.* 2003. Vol. 54. P. 267–271. [PMID: 12919756].
79. Report on HCAI Surveillance Priorities — Recommendations for HCAI surveillance in England // Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection (ARHAI). 2010. P. 63.
80. Richards M. J. et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System // *Crit. Care Med.* 1999. Vol. 27, № 5. P. 887–892.
81. Richards M. J., Edwards J. R., Culver D. H. et al. Nosocomial infections in coronary care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System // *Amer. J. Cardiol.* 1998. Vol. 82. P. 789–793.
82. Richards M. J. et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2000. Vol. 21, № 8. P. 510–515.
83. Rosenthal V. D. et al. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Units of 8 Developing Countries // *Ann. intern. Med.* 2006. Vol. 145, № 8. P. 582–591.
84. Rosenthal V. D., Maki D. G., Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): Goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities // *Amer. J. infect. Control.* 2008. Vol. 6, № 9.
85. Schulz-Stubner S. et al. Nosocomial infections and infection control in regional anesthesia // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008. Vol. 52, № 8. P. 1144–1157.
86. Smith P. W. et al. SHEA/APIC Guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility // *Amer. J. infect. Control.* 2008. Vol. 36, № 7. P. 504–535.
87. Surveillance of Intensive Care Unit Associated Infections: Pilot Report // National Services Scotland. 2005. P. 30.
88. Kohn L. T. et al. To err is human: building a safer health system. US: Institute of Medicine, 2000. P. 291.
89. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units // *Intens. Care Med.* 1994. Vol. 20. S. 1–4.
90. Vincent J.-L. European Prevalence of Infection in Intensive Care. EPIC II study. 28th ISICEM, 2008.
91. Vincent J. L. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in ICU // *J.A.M.A.* 2009. Vol. 302, № 21. P. 2323–2329.
92. Vincent, J. L. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee // *JAMA.* 1995. Vol. 274(8). P. 639–6493.
93. Weinstein R. A. Nosocomial Infection Update // *Emerging infect. Dis.* 1998. Vol. 4, № 3. P. 416–420.
94. Ylipalosaari P. et al. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study // *Crit. Care.* 2006. Vol. 10: R66doi:10.1186/cc4902.
95. Ylipalosaari P. et al. Epidemiology of intensive care unit (ICU)-acquired infections in a 14-month prospective cohort study in a single mixed Scandinavian university hospital ICU // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006. Vol. 50. P. 1192–1197.
96. Ylipalosaari P. et al. Intensive care unit acquired infection has no impact on long-term survival or quality of life: a prospective cohort study // *Crit. Care.* 2007. Vol. 11: R35doi:10.1186/cc5718.

Динамика антибиотикорезистентности актуальных для отделений интенсивной терапии и реанимации возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний

С. А. Шляпников, Н. Р. Насер, В. В. Федорова, Л. Н. Попенко

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

Одной из причин роста антибиотикорезистентности является нерациональное применение антибактериальных препаратов (АБП). Для оптимизации использования АБП были разработаны и внедрены протоколы АБП. Основой протоколов послужили результаты микробиологического мониторинга отделений ОРИТ в 2010 г. Настоящее исследование имело целью изучить динамику антибиотикорезистентности основных возбудителей инфекций в ОРИТ после внедрения в практику протоколов АБП. В результате, получены следующие данные: отмечается нарастание общего уровня антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей при уменьшении доли *MRSA* среди выделенных стафилококков, повышение чувствительности синегнойной палочки ко всем группам антибиотиков.

Analysis of dynamics of an antibiotic resistance of the actual infectious agents in intensive care units

S. A. Shlyapnikov, N. R. Nasser, V. V. Fedorova, L. N. Popenko

I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg

An inappropriate use of an antibacterial drug is the one of the reasons of growth of an antibiotic resistance. The protocols of antibacterial therapy were created and introduced in practice for optimization an antibacterial treatment and the use of an antibacterial drug in hospital. The results of microbiological monitoring in ICU in 2010 became the basis of protocols. The purpose of this study was the examination of changings in antibiotic resistance of the main causative agents of infections in ICU after the implementation in practice of protocols. As a result the following data were obtained: the increase of the general level of an antibiotic resistance of the nosocomial pathogens in ICU, the decreasing of the percentage of *MRSA*, the increase of the antibiotic sensitivity of *Pseudomonas aeruginosae* to the all groups of antibiotics.

Один из основных аспектов проблемы госпитальных инфекций заключается в постоянном росте числа инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов [1]. Внутрибольничные инфекции, вызванные антибиотикорезистентными возбудителями, характеризуются высокой летальностью, так как нередко несвоевременно назначается адекватная антибактериальная терапия [1–4]. Выявление среди проблемных по чувствительности к антибиотикам возбудителей штаммов, характеризующихся поли- или панрезистентностью, то есть устойчивостью ко всем группам антибактериальных препаратов, создает ситуацию угрозы развития потенциально неизлечимых инфекций [1–3].

Нерациональное использование антибактериальных препаратов и несоответствующий

уровень инфекционного контроля признаются основными причинами возникновения и распространения устойчивых к антибиотикам бактерий [1, 4, 5]. Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний и осложнений в стационаре невозможна без мониторинга этиологической структуры возбудителей и их чувствительности к антибактериальным препаратам в каждом конкретном учреждении, отдельных лечебных подразделениях. Результаты мониторинга антибиотикорезистентности микроорганизмов являются основой выработки рекомендаций по антибактериальной терапии отдельных нозологических форм в каждом конкретном стационаре.

Общепринятой является методика контроля за основными проблемными микроорганизма-

ми как в стационаре в целом, так и в наиболее проблемных, с точки зрения развития внутрибольничных инфекций, структурах (отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ожоговые отделения) [6, 7].

Основными проблемными микроорганизмами являются: 1) метициллинрезистентный золотистый стафилококк (*MRSA*); 2) кишечная палочка, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра (*E. coli*, *EBSL*(+)); 3) клебсиелла, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра (*Klebsiella pneumoniae*, *EBSL*(+)); 4) синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosae*); 5) ванкомицинрезистентные энтерококки (*VRE*).

Материалы и методы

Для изучения динамики уровня антибиотикорезистентности нами были проанализированы

данные микробиологического мониторинга ОРИТ СПбНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе как наиболее проблемных с точки зрения антибиотикорезистентности отделений за 2009–2012 гг. В 2010 г. в институте было разработано пособие для врачей по выбору схемы эмпирической антибактериальной терапии, основанное на данных мониторинга 2009–2010 гг. и внедренное в клиническую практику с 2011 г. [6, 8]. Пособие носило рекомендательный характер.

Результаты и обсуждение

В результате, были получены следующие данные (табл. 1). Из представленных данных видно, что увеличилось общее число выделенных штаммов возбудителей от пациентов ОРИТ, что, возможно, связано с большим вниманием, которое в последние годы уделяется проведению бактериологических исследований, и пониманием той значимости, которую имеет своевременное выявление причинно-значимого возбудителя и определение его антибиотикограммы для исходов лечения. Увеличение количества проводимых исследований может быть также результатом расширения показаний для их проведения в связи со все большим внедрением в повседневную практику современных принципов классификации и диагностики генерализованных форм инфекционно-воспалительных процессов. При этом высеваемость, например из крови, в динамике даже имеет тенденцию к снижению (средняя высеваемость из крови в 2010 г. — 17%, в 2011 г. — 15%, в 2012 г. — 13%; по ОРИТам 2010/2011/2012 гг. — 28/20/17%, соответственно). Существенно изменилась за период

наблюдения структура основных возбудителей: если в 2009 г. преобладает грамположительная флора, а именно — золотистый стафилококк и на вторых позициях традиционно синегнойная палочка, то к 2012 г. лидирующие позиции прочно занимает грамотрицательная флора и чаще всего выделяется *Acinetobacter baumannii*, микроорганизм, который до недавнего времени вообще не рассматривался как потенциальный возбудитель внутрибольничных инфекций. В настоящее время *Ac. baumannii* не только чаще всего выделяется от пациентов с внутрибольничными инфекциями в ОРИТ, но и отличается крайне высокой устойчивостью к антибактериальным средствам. Анализ структуры возбудителей, выделенных в 2012 г., где преобладает грамотрицательная флора — энтеробактерии и неферментирующие микроорганизмы, является отражением мировой проблемы — роста антибиотикорезистентности грамотрицательной флоры с появлением поли- и панрезистентных штаммов, в отношении которых неактивны даже антибиотики резерва, такие как карбапенемы [9, 10]. Проблема терапии инфекций, вызванных грамположительной флорой, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк или ванкомицинрезистентный энтерококк, также актуальна, но не столь драматична в сравнении с грамотрицательной инфекцией. В отношении проблемных грамположительных микроорганизмов остаются в арсенале врача ванкомицин, линезолид, даптомицин и тигециклин для *MRSA*, линезолид и тигециклин для *VRE*. Динамика антибиотикочувствительности основных проблемных возбудителей:

1. Золотистый стафилококк (*St. aureus*) является актуальным возбудителем как внебольничных, так и внутрибольничных инфекций и способен вызвать инфекционное поражение любой локализации, но чаще всего он является причиной инфекционно-воспалительного поражения кожи и мягких тканей, пневмонии и инфекций кровотока, интраабдоминальных инфекций. Клиническое значение метициллин-(оксациллин)резистентности золотистого стафилококка заключается в неэффективности лечения вызванных подобным штаммом инфекций всеми бета-лактамами антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы). К сожалению, метициллинрезистентность часто ассоциирована с устойчивостью к антистафилококковым антибиотикам других классов (макролиды, линкосамиды, аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины). Динамика выделения *St. aureus* у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии представлена в табл. 2.

Из представленных данных видно, что действительно имеется тенденция к уменьшению к 2012 г. выделения *St. aureus*, что, по-видимому, связано с эмпирическим назначением антистафилококковых (прежде всего анти-*MRSA*) препаратов в ОРИТ. Доля метициллинрезистентного стафилококка по-прежнему высока и достигает 80%, что необходимо учитывать при выборе схемы эмпирической антибактериальной терапии инфекций в ОРИТ. Сохраняющиеся высокие значения доли выделяемого из ОРИТ *MRSA* указывают также на необходимость дальнейшей работы по

Таблица 1. Общее число штаммов, выделенных у пациентов ОРИТ, и структура возбудителей (2009–2012 гг.)

Штамм	2009 г. — 1716	2010 г. — 1884	2011 г. — 2141	2012 г. — 2390
<i>St. aureus</i>	23%	20%	14%	10%
<i>Ac. baumannii</i>	18%	18%	23%	21%
<i>Ps. aeruginosae</i>	14%	15%	16%	19%
<i>Kl. pneumoniae</i>	11%	15%	15%	20%
<i>Enterococcus spp.</i>	8%	7%	9%	9%

Примечание. Анализ структуры и спектра антибиотикорезистентности основных микроорганизмов, выделенных у пациентов ОРИТ, основывался на изучении результатов положительных высевок, возбудителей, полученных из основных биоматериалов, отбираемых для проведения микробиологических исследований (кровь, раневое отделяемое, бронхоальвеолярный лаваж, моча, цереброспинальная жидкость).

реализации системы инфекционного контроля.

2. Анализ антибиотикочувствительности *Enterococcus spp.*, выделенных из ОРИТ в 2010 и 2012 г. представлен в табл. 3. Представители семейства энтерококков (*Enterococcus spp.*) актуальны, в основном, для инфекций мочевыводительной системы и инфекций кровотока. Настораживающим моментом является растущее число выделения ванкомицин-резистентных штаммов энтерококков (VRE): в 2010 г. — 23, а в 2012 г. уже 46 штаммов VRE. Вероятно, это является следствием более частого применения в последние годы ванкомицина для терапии инфекций в ОРИТ.

3. Доля *Kl. pneumoniae* среди выделяемых из ОРИТ микроорганизмов в сравнении с 2009 г. выросла почти вдвое (табл. 4), а спектр антибиотикочувствительности характеризуется практически тотальной способностью к выработке БЛРС (бета-лактамаз расширенного спектра — ферментов, способных разрушать цефалоспорины всех классов) — 96,2% штаммов. У выделенных БЛРС (+) штаммов *Kl. pneumoniae* отмечается высокая ассоциированная устойчивость к аминогликозидам (80% по амикацину) и фторхинолонам (94,9%). Более того, отмечено появление штаммов *Kl. pneumoniae*, продуцирующих металло-бета-лактамазы — ферменты, разрушающие карбапенемные антибиотики. На практике, в отношении таких штаммов сохраняют свою активность только тигециклин и полимиксин G.

Полученные данные показывают, что доля выделенных из ОРИТ штаммов синегнойной палочки остается на высоком уровне (от 14 до 19%, см. табл. 1), но при анализе спектра антибиотикочувствительности *Ps. aeruginosae* отмечается тенденция к повышению чувствительности ко многим группам антибактериальных препаратов: аминогликозидам, цефоперазон/сульбактаму, анти-синегнойным цефалоспорином 3-го поколения (цефтазидиму и цефепиму), карбапенемам, что следует учитывать при выборе схемы эмпирической антибактериальной терапии синегнойной инфекции. Выявленные тенденции повышения чувствительно-

Таблица 2. Анализ антибиотикочувствительности *St. aureus*, выделенного у пациентов ОРИТ в 2010 и 2012 г.

Антибиотик	Доля чувствительных штаммов, %	
	2010 г.	2012 г.
Общее число выделенных штаммов	376	204
Оксациллин	21	20
Клиндамицин	62	51
Доксициклин	87	97
Эритромицин	44	44
Ципрофлоксацин	27	25
Гентамицин	36	34
Фузидиевая кислота	98	95
Рифампицин	46	44
Ванкомицин	100	100

Таблица 3. Анализ антибиотикочувствительности *Enterococcus spp.*, выделенных у пациентов ОРИТ в 2010 и 2012 г.

Антибиотик	Доля чувствительных штаммов, %	
	2010 г.	2012 г.
Общее число выделенных штаммов	128	181
Ампициллин	18	10
Ципрофлоксацин	9	3
Гентамицин	5	10
Тетрациклин	53	50
Ванкомицин	82	75

Таблица 4. Анализ антибиотикочувствительности *Kl. pneumoniae*, выделенных у пациентов ОРИТ в 2010 и 2012 г.

Антибиотик	Доля чувствительных штаммов, %	
	2010 г.	2012 г.
Общее число выделенных штаммов	288	432
Амикацин	15	19
Гентамицин	12	12
Ципрофлоксацин	13	5
Амоксициллин/клавуланат	57	29
Цефотаксим	4	4
Цефтазидим	4	4
Цефоперазон/сульбактам	38	54
Имипенем	98	87

Таблица 5. Анализ антибиотикочувствительности *Ps. aeruginosae*, выделенных у пациентов ОРИТ в 2010 и 2012 г.

Антибиотик	Доля чувствительных штаммов, %	
	2010 г.	2012 г.
Общее число выделенных штаммов	283	386
Гентамицин	18	21
Амикацин	21	26
Ципрофлоксацин	13	16
Цефепим	10	41
Цефтазидим	25	65
Цефоперазон/сульбактам	22	49
Имипенем	30	37
Меропенем	27	32

сти *Ps. aeruginosae* (табл. 5) ко многим группам антибактериальных препаратов, вероятно, связаны с проводимой политикой ограничения использования антибактериальных средств, обладающих антисинегнойной активностью, для лечения внебольничных инфекций. В то же время, сохраняющаяся высокая доля выделения синегнойной палочки является маркером существующей несостоятельности мер противинфекционного контроля в анализируемых отделениях.

К 2012 г. лидирующие позиции прочно занимает грам-отрицательная флора и чаще всего выделяется *Acinetobacter baumannii* (499 штаммов — 21%, табл. 6), микроорганизм, который до недавнего времени вообще не рассматривался как потенциальный возбудитель внутрибольничных инфекций. В настоящее время *Ac. baumannii* не только чаще всего выделяется от пациентов с внутрибольничными инфекциями в ОРИТ, но и отличается крайне высокой устойчивостью к антибактериальным средствам — аминогликозидам, карбапенемам. Однако, отмечается тенденция повыше-

ния чувствительности *Ac. baumannii* к цефоперазону/сульбактаму (см. табл. 6).

Нами отдельно изучена динамика структуры чаще всего выделяемых микроорганизмов из крови пациентов ОРИТ и анализ антибиотикочувствительности за период с 2009 по 2012 г. для более детального анализа изменений структуры и спектра антибиотикочувствительности основных причинно-значимых микроорганизмов.

Полученные результаты подтверждают данные о тенденции к доминированию грам-отрицательной флоры, даже в случае бактериемии, где традиционно лидирующие позиции занимала грамположительная флора, а точнее — стафилококки (табл. 7).

Данные мониторинга выделенного из ОРИТ при бактериемии *St. aureus* показывают количественные и качественные изменения: уменьшение в динамике выделения его штаммов и некоторое уменьшение доли метициллинрезистентного *St. aureus*, хотя уровень *MRSA* в 2012 г. по-прежнему остается высоким (75%) и значимым для назначения в схеме эмпирической

антибактериальной терапии инфекций, возникших в ОРИТ, антистафилококковых препаратов с *MRSA*-активностью (табл. 8). Высокая доля *MRSA* среди штаммов *St. aureus*, выделенного из крови пациентов ОРИТ, как и в случае штаммов стафилококков, выделенных из иных биоматериалов, указывает на актуальность проблемы профилактики распространения антибиотикорезистентных штаммов *St. aureus*. На практике, в ОРИТ все увеличивается число внутрисосудистых устройств для проведения лечения, диагностических манипуляций и мониторинга состояния витальных функций, что логично приводит к увеличению случаев катетер-ассоциированных инфекций (инфекций кровотока), основными возбудителями которых являются стафилококки.

Как инфекции кровотока, так и другие нозокомиальные инфекции могут стать следствием колонизации и дальнейшего инфицирования панрезистентными штаммами микроорганизмов, в отношении которых неактивны любые имеющиеся в арсенале антибактериальные средства. Подобные тенденции уже прослеживаются на примере выделения из крови поли- и панрезистентных штаммов *Kl. pneumoniae* (табл. 9), *Ac. baumannii* (табл. 10). Внедрение политики оптимизации использования антибактериальных средств в стационаре имеет важное значение для улучшения профиля антибиотикорезистентности золотистого стафилококка, синегнойной палочки.

В структуре выделенных из крови микроорганизмов *Kl. pneumoniae* в 2012 г. становится доминирующим патогеном. Вероятной причиной может быть именно увеличение доли антибиотикорезистентных штаммов данного

Таблица 6. Анализ антибиотикочувствительности *Ac. baumannii*, выделенных у пациентов ОРИТ в 2010 и 2012 г.

Антибиотик	Доля чувствительных штаммов, %	
	2010 г.	2012 г.
Общее число выделенных штаммов	340	499
Гентамицин	35	13
Амикацин	19	11
Ципрофлоксацин	6	1
Цефепим	2	4
Цефтазидим	2	2
Цефоперазон/сульбактам	40	62
Имипенем	41	33
Меропенем	36	29

Таблица 7. Общее число штаммов, выделенных из крови пациентов ОРИТ, и структура возбудителей (по данным 2009–2012 гг.)

Штамм	2009 г. — 191 изол.	2010 г. — 217 изол.	2011 г. — 225 изол.	2012 г. — 156 изол.
<i>St. aureus</i>	27%	25%	15%	10%
<i>Ac. baumannii</i>	15%	17%	14%	9%
<i>Ps. aeruginosae</i>	15%	6%	10%	5%
<i>Kl. pneumoniae</i>	11%	17%	15%	29%
<i>Enterococcus spp.</i>	7%	6%	11%	13%
<i>CNS</i>	7%	6%	19%	24%

возбудителя, потому как к диссеминированию имеются предпосылки как у *Kl. pneumoniae*, так и у *St. aureus*, но в отношении последнего, особенно его метициллин-резистентных штаммов, имеется настороженность, заставляющая своевременно использовать соответствующие антибактериальные средства. В отношении же антибиотикорезистентных штаммов *Kl. pneumoniae* полного понимания растущей значимости проблемы до сих пор нет, отсюда позднее начало адекватной терапии, которая, как правило, является уже этиотропной, начатой по результатам полученных посевов. Следует подчеркнуть, что практически все выделенные при бактериемии штаммы являются продуцентами БЛРС с ассоциированной резистентностью к аминогликозидам, фторхинолонам. Активность сохраняют только карбапенемы, но и здесь тревожная динамика увеличения выделения устойчивых к ним штаммов *Kl. pneumoniae*.

При анализе динамики выделения *Ac. baumannii* из крови видно, что за период наблюдения с 2009 по 2012 г. тенденции к увеличению выделения данного микроорганизма из крови нет, но изучение антибиотикорезистентности указывает на резкое снижение активности даже резервных антибиотиков, каковыми являются карбапенемы. Пока не до конца ясным феноменом является рост активности цефоперазона/сульбактама, что следует учитывать при выборе препарата для эмпирической терапии.

Мониторинг выделенных из крови возбудителей показал нарастание доли выделения *Enterococcus spp.* (с 6 до 13%, см. табл. 7). С учетом неоднозначного трактования многих случаев бактериемии, вызванной указанным возбудителем, полученные данные требуют дальнейшего изучения, но настораживающим является факт роста числа устойчивых к ванкомицину штаммов *Enterococcus spp.* (табл. 11). Не исключено, что в ближайшее время ванкомицин уже не сможет рассматриваться как препарат эмпирической антибактериальной терапии энтерококковых инфекций в ОРИТ. Вероятно, что реальной возможностью влияния на процесс роста резистентности энтерококков к

Таблица 8. Анализ антибиотикочувствительности *St. aureus*, выделенного из крови пациентов ОРИТ в 2009–2012 гг.

Антибиотик	Доля чувствительных штаммов, %			
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Общее число выделенных штаммов	52	54	33	16
Оксациллин	14	8	25	25
Клиндамицин	71	67	81	69
Доксициклин	65	81	100	100
Эритромицин	40	48	73	38
Ципрофлоксацин		12	15	31
Гентамицин	25	24	48	31
Фузидиевая кислота	94	98	92	99
Рифампицин	37	33	25	44
Ванкомицин	100	100	100	100

Таблица 9. Анализ антибиотикочувствительности *Kl. pneumoniae*, выделенной из крови пациентов ОРИТ в 2009–2012 гг.

Антибиотик	Доля чувствительных штаммов, %			
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Общее число выделенных штаммов	21	37	34	49
Гентамицин	10	0	12	12
Амикацин	24	3	15	18
Ципрофлоксацин	32	19	9	2
Цефотаксим	5	0	8	2
Цефтазидим	5	0	6	2
Цефоперазон/сульбактам	24	44	30	69
Имипенем	95	97	94	88

Таблица 10. Анализ антибиотикочувствительности *Ac. baumannii*, выделенной из крови пациентов ОРИТ в 2009–2012 гг.

Антибиотик	Доля чувствительных штаммов, %			
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Общее число выделенных штаммов	29	36	31	14
Гентамицин	32	22	33	14
Амикацин	20	8	29	27
Ципрофлоксацин	10	11	3	0
Цефтазидим	7	0	3	0
Цефоперазон/сульбактам	39	48	29	57
Имипенем	41	47	45	35
Меропенем	41	43	52	29

ванкомицину является решение проблемы высокого уровня *MRSA* в ОРИТ, приводящего к необходимости широкого применения в этих отделениях ванкомицина.

Выводы

Проведенный мониторинг выделенных из ОРИТ штаммов подтверждает мировые тенден-

ции превалирования грамотрицательной флоры и нарастание уровня антибиотикорезистентности основных проблемных для стационаров возбудителей.

Внедрение в практику протоколов (пособия по антимикробной терапии) и ограничительной политики применения анти-

Таблица 11. Анализ антибиотикочувствительности *Enterococcus spp.*, выделенных из крови пациентов ОРИТ в 2010–2012 гг.

Антибиотик	Доля чувствительных штаммов, %			
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Общее число выделенных штаммов	14	14	21	25
Ампициллин	43	31	19	21
Гентамицин	29	30	10	29
Ципрофлоксацин	14	23	0	13
Тетрациклин	43	30	43	52
Ванкомицин	86	86	95	88

бактериальных средств, имеющих даже рекомендательный характер, привело к следующим результатам: уменьшению количества выделения *St. aureus* из ОРИТ, повышению активности цефоперазона/сульбактама в отношении грамотрицательной флоры, повышению чувствительности синегнойной палочки к антимикробным средствам всех групп.

Отмечается увеличение выделения штаммов *Kl. pneumoniae*, продуцирующих метало-бета-лактамазы, вероятно, являющееся результатом более частого использования карбапенемов в ОРИТ. Нарастает резистентность *Ac. baumannii* к аминогликозидам, карбапенемам. Рост числа поли- и панрезистентных штаммов требует ужесточения мер инфекционного контроля, наподобие ситуаций с особо опасными инфекциями.

Рациональное ограничение применения антимикробных средств возможно путем создания формулярной системы, основой которой является знание локальной ситуации по антибиотикорезистентности, получаемой в результате микробного мониторинга стационара в целом, отдельных отделений.

Литература

1. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам // EUR/RC61/Conf.Doc/7. 2011 г.
2. Snitkin E. S. et al. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-Genome Sequencing // *www.scienceTranslationalMedicine.org*. Vol 4. Iss. 148 (148ra 116).
3. Sandora T. J., Goldman D. A. Preventing lethal hospital outbreaks of antibiotic-resistant bacteria. // *New Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 2168–2170.
4. Голуб А. В., Дехнич А. В., Козлов Р. С. Антибактериальная

терапия осложнённых интра-абдоминальных инфекций: от чего зависит успех? // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2011. Т. 13(2). С. 158–162.

5. Стречунский Л. С. β -лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2005. Т. 7, № 1. С. 92–96.

6. Шляпников С. А., Насер Н. Р., Попенко Л. Н. Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара // *Инфекции в хир.* 2009. Т. 7, № 1. С. 8–12.

7. Rice L. B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE // *J. infect. Dis.* 2008. Vol. 197. P. 1079–1081.

8. Шляпников С. А., Насер Н. Р., Попенко Л. Н. и др. Пособие для врачей по выбору схемы эмпирической антимикробной терапии в клиниках Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе / Под ред. Ю. А. Щербука, С. Ф. Багненко, С. А. Шляпникова. СПб., 2011.

9. Piper G. L., Kaplan L. J. Antibiotic heterogeneity optimizes antimicrobial prescription and enables resistant pathogen control in the intensive care unit // *Surg. Inf.* 2012. Vol. 13, № 4. P. 194–202.

10. Doyle J. S., Buisson K. L., Thursky K. A. et al. Epidemiology of infections acquired in intensive care units // *Seminars resper. crit. Care Med.* 2011. Vol. 32. P. 115–138.

Субдуральные абсцессы спинного мозга

М. Ю. Гончаров¹, Е. Ю. Левчик²

¹ Свердловская областная клиническая больница № 1; ² Свердловский областной психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, Екатеринбург

Представлено описание двух собственных наблюдений тяжелого и редкого заболевания — субдурального спинального абсцесса. Показано, что клиническая картина заболевания определяется, в основном, сочетанием прогрессирующего неврологического нарушения и синдрома системного воспалительного ответа, аналогично эпидуральным спинальным абсцессам. Для уточнения характера и объема инфекционного поражения позвоночника и спинного мозга необходимо выполнение МРТ, предпочтительно — с контрастным усилением. Как и при эпидуральных, при субдуральных спинальных абсцессах основными компонентами лечения являются неотложная хирургическая помощь и длительная направленная антибактериальная терапия.

Ключевые слова: субдуральный спинальный абсцесс, хирургическое лечение

Spinal subdural abscesses

M. Yu. Goncharov, Ye. Yu. Levchik

The description of two personal observations of severe and rare disease — spinal subdural abscess. It is shown that the clinical picture of the disease is determined, to a combination of neurological disorders and systemic inflammatory response syndrome, similar to spinal epidural abscess. To clarify the nature and extent of infection in the spinal cord to perform MRI, preferably — with contrast enhancement. As with the epidural, the spinal subdural abscess treatment are the main components of emergency surgical care and prolonged antibiotic therapy is directed.

Key words: spinal subdural abscess, surgical treatment

Субдуральный абсцесс спинного мозга, или субдуральный спинальный абсцесс (ССА), — относительно редкое заболевание. Частота встречаемости его точно неизвестна, и до 2011 г. мы нашли в литературе сообщения только о 65 случаях [1–10]. Впервые о субдуральном абсцессе сообщил О. Sittig в 1927 г. [5]. ССА возникает в результате прямого (контактного) проникновения инфекционного агента через твердую мозговую оболочку при острых гнойных процессах в телах позвонков и межпозвоночных дисках, эпидуральном пространстве или — при гематогенном распространении инфекции; при этом, первичным очагом инфекции чаще являются кожа и мягкие ткани туловища и конечностей [2, 6–10]. Также описаны случаи возникновения ССА после повреждения твердой мозговой оболочки, вследствие позвоночно-спинномозговой травмы или колотого проникающего ранения. В связи с отсутствием анатомического разделения субдурального пространства, инфекция может распространяться быстрее и дальше, чем в эпидуральном. После стихания острых явлений лептоменингита и образования спаек наступает ограничение воспалительного

очага и формирование абсцесса. Наиболее частые локализации ССА — грудной и поясничный отделы позвоночника. *St. aureus* считается самым распространенным бактериальным агентом, вызывающим ССА [1, 2, 4, 9]. Особенностью клинического течения последнего считается сочетание у пациентов вертеброгенного болевого синдрома, прогрессирующих неврологических нарушений в виде двигательных и чувствительных расстройств, нарушение функции тазовых органов вследствие компрессии спинного мозга или его корешков объемным процессом и системной воспалительной реакцией организма на инфекцию. При этом вторично могут развиваться воспалительные процессы в спинном мозге и его оболочках (менингит, миелит), а в тяжелых случаях, при восходящем распространении инфекции — и в головном мозге с развитием таких патологических процессов, как менингит, пахименингит, энцефалит. Гнойные процессы, поражающие позвоночный канал и спинной мозг, при поздней диагностике и неадекватном лечении сопровождаются высокой частотой вторичных осложнений и летальностью.

Целью нашей работы был анализ данных литературы и собственного опыта лечения ССА, сопоставление принципов их диагностики и лечения с эпидуральными для улучшения диагностики и лечения ССА.

Материалы и методы

За период с 01.01.2007 по 31.12.2011 на лечении в Свердловской областной клинической больнице № 1 находились 2 пациентки 52 и 60 лет с ССА. За те же 5 лет были прооперированы 20 пациентов с эпидуральными спинальными абсцессами, что свидетельствует об относительно низкой частоте встречаемости ССА.

Продолжительность заболевания, от момента появления первых симптомов до госпитализации в нейрохирургический стационар, в первом наблюдении составила 7 сут, во втором — 5. В обоих случаях начало заболевания было острым — с быстро нараставшего вертебрального болевого синдрома. В течение первых 2–3 сут у обеих пациенток присоединилась лихорадка и развился грубый неврологический дефицит в виде параплегии нижних конечностей. Пациентки из районных ЛПУ области были направлены в неотложном по-

рядке на консультацию нейрохирурга в приемный покой Свердловской областной клинической больницы № 1.

При изучении возможной этиологии ССА из данных анамнеза выявили, что заболевание возникло, в первом случае вследствие контактного распространения инфекции из ближайшего очага (острый спондилит — на том же анатомическом уровне поражения), а во втором — гематогенным путем, из отдаленного очага (инфекция кожи нижних конечностей). В первом наблюдении гнойник локализовался на уровне $Th_{x1}-L_{1p}$, во втором — на уровне L_{3-5} позвонков.

У обеих пациенток в клинической картине заболевания преобладали два основных симптомокомплекса — прогрессирующий неврологический дефицит и синдром системного воспалительного ответа. Неврологический дефицит при поступлении оценивали по шкале ASIA Impairment Scale (1993); у обеих пациенток был выявлен тип А неврологических нарушений — нижняя парапарезия. В обоих случаях, по критериям РАСХИ (2004), был диагностирован сепсис, а у второй пациентки, с локализацией гнойника на уровне L_{3-5} — тяжелый сепсис с развитием септической энцефалопатии и полиорганной недостаточности (острой почечной и сердечно-сосудистой).

Ввиду исходной тяжести состояния, обе пациентки были сразу госпитализированы в ОРИТ. Исходная оценка тяжести состояния больных проведена по шкале APACHE II. У первой пациентки (с сепсисом) сумма баллов шкалы составила 18, у второй больной — с тяжелым сепсисом — 21 балл. Помимо этого, оценка состояния больных проведена по шкале Карновского [2], и в обоих наблюдениях ее показатели составили 20%. Шкала служит для оценки качества жизни и учета динамики функциональной активности пациента в процессе лечения, определяя общий статус в процентах — от 100% при полной (нормальной) активности до 0% (смертельный исход) с градациями в 10%.

При поступлении обеим пациенткам был выполнен полный комплекс обследования, включавший общеклинические и

биохимические лабораторные исследования крови и мочи, коагулограмму, посевы крови на микрофлору и ее чувствительность к антибиотикам, исследование иммунного статуса (уровень иммуноглобулинов А, G, M), рентгенографию легких, спиральную компьютерную томографию легких и головного мозга, магнитно-резонансную томографию (МРТ) соответствующего отдела позвоночника.

У обеих пациенток при поступлении выявлены выраженный лейкоцитоз ($>15 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ (>50 мм/ч) и С-реактивного белка (>80 г/л, диапазон нормальных значений 0–6 г/л). У более «тяжелой» — второй пациентки — с субдуральным абсцессом на уровне L_{3-5} — был впервые выявлен сахарный диабет 2-го типа с декомпенсированным уровнем гликемии. Из крови обеих пациенток выделен метициллинрезистентный *St. aureus*.

Для окончательной диагностики гнойника в позвоночном канале и его локализации, пациенткам при поступлении было выполнено экстренное исследование — бесконтрастная МРТ соответствующего отдела позвоночника. У первой пациентки был диагностирован острый неспецифический спондилит $Th_{x1}-L_{1p}$, осложненный *эпидуральным абсцессом* на уровне $Th_{x1}-L_{1p}$, поперечным миелитом. Во втором наблюдении — выявлен *эпидуральный абсцесс* на уровне L_{3-5} . *Субдуральное расположение абсцессов спинного мозга было определено нами только в ходе выполнения хирургических вмешательств.* Ошибки в дооперационной диагностике ССА, по нашему мнению, были связаны как с редкой встречаемостью заболевания и отсутствием настороженности к нему у специалистов лучевой диагностики, так и крайне редким применением, в повседневном потоке исследований при заболеваниях позвоночника и позвоночного канала, МРТ с контрастным усилением.

Обе пациентки были прооперированы в неотложном порядке в течение первых суток с момента поступления в нейрохирургический стационар. Основными задачами оперативного лечения, как и при эпидуральных спинальных абсцессах, были декомпрессия спинного мозга и его

корешков, хирургическая санация гнойного очага в позвоночнике и позвоночном канале. Пациентки были оперированы из общепринятых задних доступов к позвоночному каналу (ламинэктомия, гемиламинэктомия) с использованием операционного микроскопа (OPMI Vario/S88, Zeiss), микронейрохирургической техники и инструментов. В обоих наблюдениях — после вскрытия позвоночного канала на соответствующем уровне (по данным МРТ) — эпидуральные гнойники найдены не были. При этом был обнаружен увеличенный в размерах дуральный мешок с утолщенной стенкой, желтоватого цвета (вместо обычного беловато-серого), что стало основанием для его диагностической пункции (в обоих наблюдениях — получен жидкий гной), вскрытия продольным разрезом и ревизии субдурального пространства. В обоих наблюдениях, в рану под давлением выделялся желтого цвета жидкий гной без запаха в количестве 4–5 мл. Субдуральное пространство было ревизовано сверху и снизу, промыто большим количеством физиологического раствора. При этом выявлены отграничивающие сращения между внутренней поверхностью дурального мешка и паутинной оболочкой, которые осторожно рассечены. После ревизии твердую мозговую оболочку ушили наглухо для предотвращения послеоперационной ликвореи. В эпидуральном пространстве (над дуральным мешком) были оставлены перфорированные трубчатые дренажи толщиной до 4 мм для послеоперационного дренирования и промывания.

При исследовании посевов отделяемого из субдурального пространства на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, в обоих наблюдениях был выявлен метициллинрезистентный *St. aureus*, что совпало с характеристикой гемокультур и свидетельствовало о связи бактериемии с гнойными очагами в субдуральном пространстве. Обе пациентки, помимо хирургического лечения, получали интенсивную терапию в условиях ОРИТ, в том числе — антибактериальную: вначале эмпирическую (цефалоспорины III–IV поколения, линкозамиды),

затем направленную (гликопептиды, фторхинолоны) с учетом чувствительности возбудителя.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения оценивали по динамике неврологических нарушений [шкале ASIA Impairment Scale (1993)], шкалы APACHE II, синдрома системного воспалительного ответа, наличию и/или отсутствию послеоперационных осложнений, оценке функционального статуса состояния больного по шкале Карновского.

У пациентки с неспецифическим спондилодисцитом $Tb_{\text{HII}}-L_1$ и ССА результат лечения расценили как хороший. Наблюдали значительный регресс неврологических нарушений (по ASIA Scale — с типа А (нижняя параплегия) до типа С (нижний парализ)), особенно выраженный уже в первые сутки после операции, стихание к 20-м суткам лечения признаков системного воспалительного ответа, значительное уменьшение баллов шкалы APACHE II к моменту перевода из ОРИТ с 18 (при поступлении) до 8 (длительность пребывания в ОРИТ 14 сут). Послеоперационных осложнений не наблюдали, индекс шкалы Карновского возрос с исходных 20 до 70% при выписке пациентки домой. Стоит отметить, что у данной пациентки продолжительность грубого неврологического дефицита до операции составила 3 сут.

У второй пациентки, несмотря на неотложное хирургическое лечение, в силу прогрессирования тяжелого сепсиса, развились полиорганная недостаточность и кома, приведшие к смерти больной на 23-е сутки после операции. У умершей больной динамики неврологических нарушений в послеоперационном периоде мы не наблюдали, что было подтверждено данными электромиографического исследования — в виде отсутствия проведения импульсов на уровне спинного мозга. Несомненно, что впервые выявленный декомпенсированный сахарный диабет сыграл свою отрицательную роль — как в гематогенном метастатическом происхождении вторичного спинального гноя, так и в исходе лечения тяжелого сепсиса у пациентки.

Продолжительность внутривенной (чтобы достичь нужной концентрации препарата в ткани) антибактериальной терапии (цефтриаксон 2 г каждые 12 ч, в сочетании с линкомицином — 800 мг каждые 8 ч в течение первых 7 сут лечения; затем, с учетом чувствительности возбудителя, — ванкомицин 1 г каждые 12 ч в течение 10 дней, затем ципрофлоксацин 0,4 г каждые 12 ч — 5 сут) у больной с хорошим исходом составила 3 нед — до купирования синдрома системного воспалительного ответа (нормализация температуры тела, количества лейкоцитов крови и снижение СОЭ) с последующим переходом на пероральный прием антибактериальных препаратов до 1,5 мес (по данным доступной литературы, рекомендуемый курс послеоперационной антибактериальной терапии составляет 1,5–2 мес). Выбранные для проведения терапии антибактериальные препараты удовлетворительно проникают не только через гематоэнцефалический барьер, но и в костную ткань (с учетом острого остеомиелита тел позвонков у одной пациентки), и были особенно показаны при бактериальном воспалении вещества или оболочек спинного и головного мозга.

Субдуральные абсцессы спинного мозга — редкое инфекционное заболевание неспецифической природы, приводящее в тяжелых, запущенных случаях к инвалидизирующим осложнениям и/или гибели пациентов [1, 3–7, 9, 10]. Крайне малое количество наблюдений этого заболевания делает ценным любой опыт лечения ССА. Обзор опубликованных наблюдений и наш небольшой опыт показали, что *St. aureus* являлся преобладающим возбудителем этого заболевания (55,2%), а поясничный отдел позвоночника — чаще всего встречающейся локализацией ССА (31,3%), как и других неспецифических инфекционных поражений позвоночника и позвоночного канала [11]. Наиболее уязвимой возрастной категорией для возникновения ССА являются пациенты старше 60 лет. У большинства больных с ССА часто выявляли один и более предрасполагающих факторов, снижающих устойчивость организма к инфекции [1, 3, 6–8], таких как

сахарный диабет, хронический алкоголизм, злокачественные опухоли других локализаций или ВИЧ-инфекция, а также — анатомические аномалии развития спинного мозга или позвоночника [2–5].

Боль на уровне пораженного отдела позвоночника, лихорадка и прогрессирующий неврологический дефицит, вплоть до пареза или паралича, дисфункция тазовых органов, нарушение сознания и менингеальные симптомы являются распространенными, но мало специфичными признаками ССА [5, 8–10]. При этом клиническая картина не позволяет точно поставить окончательный диагноз, поэтому пациентам с указанными симптомами требуется выполнение экстренной нейровизуализации — МРТ или спиральной компьютерной томографии с контрастной миелографией.

Однако, как показал и наш скромный опыт, МРТ без внутривенного контрастирования не всегда позволяет точно установить, где расположен гнойник — эпидурально или субдурально. Поэтому МРТ с контрастным усилением — наиболее предпочтительный метод диагностики благодаря его высокой чувствительности в обнаружении расположения и размеров ССА, что важно для планирования операционного доступа и объема хирургического вмешательства [3, 5]. МРТ с контрастным усилением необходимо выполнять во всех случаях дифференциального диагноза между эпидуральным или субдуральным расположением гнойников, как это принято в диагностике опухолей позвоночника и спинного мозга.

Хирургическая санация гнойника в неотложном порядке, с послеоперационным дренированием эпидурального пространства, в сочетании с длительной антибактериальной терапией представляют наиболее обоснованное на сегодняшний день лечение ССА [2–8]. При продолжительности предоперационных грубых неврологических нарушений (параплегии) свыше 3 сут, операция обычно не приводит к выраженному регрессу клинической картины неврологического дефицита. Поэтому эвакуация гноя из субдурального пространства и хирургическая обработка

тканей, вовлеченных в воспалительный процесс, должны быть выполнены в неотложном порядке, сразу после постановки диагноза [7–10]. Чаще всего выполняемым операционным доступом является ламинэктомия (резекция дужки позвонка) или гемиламинэктомия (резекция половины дужки) в проекции анатомического уровня ССА.

В послеоперационном периоде основной задачей является лечение сепсиса и его осложнений. Продолжительность антибактериальной терапии, по литературным данным, должна составлять 8–12 нед, особенно в случаях выявленной bacteriemии, а также при наличии факторов, приводящих к исходной хронической иммуносупрессии (диабет, алкоголизм, хронический гемодиализ, перенесенные хирургические вмешательства), что позволяет добиться возможно более полной эрадикации возбудителя (в том числе во вторичных и третичных очагах) и, вероятно, предотвратить рецидивы заболевания [3, 5, 8]. При улучшении состояния больного и после выписки из нейрохирургического стационара пациентам показан курс нейрореабилитации, продолжительность и содержание которого определяется имеющимися остаточными явлениями неврологического дефицита, а также диспансерное наблюдение нейрохирурга в течение 6–12 мес.

Заключение

Субдуральные спинальные абсцессы являются редким и опасным инфекционным заболеванием спинного мозга. Клиническая

картина заболевания в виде прогрессирующих неврологических нарушений и синдрома системного воспалительного ответа позволяет заподозрить инфекционное поражение спинного мозга или позвоночника, но для уточнения характера и объема поражения необходимо выполнение МРТ, предпочтительно — с контрастным усилением.

Принимая во внимание сложность достоверной диагностики субдуральных спинальных абсцессов, тактика ведения и лечения пациентов с подозрением на последний до нейрохирургической операции должна включать системную антибактериальную терапию препаратами, эффективными, прежде всего, против грамположительных возбудителей, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер. Неотложная хирургическая помощь вместе с длительной направленной (6–8 нед) антибактериальной терапией — залог успешного лечения субдуральных спинальных абсцессов. Стоит отметить, что при субдуральных, как и при эпидуральных, абсцессах вероятность и степень регресса неврологического дефицита после операции, прежде всего, зависит от его общей продолжительности (от момента появления симптомов до хирургической декомпрессии и санации гнояника) и от развития контактного воспаления вещества спинного мозга (миелита).

Принципы диагностики и лечения субдуральных спинальных абсцессов явно схожи с таковыми при эпидуральных спинальных абсцессах. Поэтому, ввиду редкой встречаемости субдураль-

ных спинальных абсцессов, отработка тактических и лечебных мероприятий, вероятно, может проходить на модели чаще всего встречающихся эпидуральных спинальных абсцессов.

Литература

1. Ардашев И. П., Носков В. П., Ардашева Е. И. и др. Вертебральная инфекция // *Медицина в Кузбассе*. 2005. № 1. С. 17–21.
2. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидоп, 2002.
3. Al-Bar R. S., Chedid F. A., Casikar V. I. Acute paraplegia secondary to paraspinous abscess // *Saudi Med. J.* 2003. Vol. 24. P. 57–63.
4. Carey M. E. *Infections of the spine and spinal cord* / 4th ed. Ed. J. R. Youmans // *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996. P. 3278–3279.
5. Hlavín M. L., Kaminski H. J., Ross J. S., Ganz E. Spinal epidural abscess // *Neurosurgery*. 1990. Vol. 27. P. 177–184.
6. Houten J. K., Cooper P. R. Pyogenic osteomyelitis of the spine // *Contemporary neurosurg*. 2000. Vol. 22. P. 1–5.
7. Lange M. S., Tiecks F. N., Schielke E. O. et al. Diagnosis and results of different regimens in patients with spinal abscesses // *Acta Neurochir. (Wien)* 1993. Vol. 125. P. 105–114.
8. Tay B. K., Deckey J., Hu S. S. Spine infections // *J. Amer. Acad. Orthoped. Surg.* 2002. Vol. 10. P. 188–197.
9. Sorar M. J., Er U. V., Seckin H. S. Spinal subdural abscess: a rare cause of low back pain // *J. clin. Neurosci.* 2008. Vol. 15. P. 292–294.
10. Volk T. K., Hebecker R. D., Rueckler S. W. Subdural empyema combined with paraspinous abscess after epidural catheter insertion // *Anesth. Analg.* 2005. Vol. 100. P. 1222–1223.
11. Vural M. K., Arslantaş A. D., Adapnar B. L. Spinal subdural *Staphylococcus aureus* abscess: case report and review of the literature // *Acta Neurol. Scand.* 2005. Vol. 112. P. 343–346.

Ожоговая травма как этиопатологическая причина тяжелой формы синдрома диабетической стопы (клиническое наблюдение)

В. В. Завацкий, А. С. Новицкий

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

Успешное лечение больных с синдромом диабетической стопы, независимо от этиопатогенеза, возможно при применении мультидисциплинарного подхода в условиях специализированного или многопрофильного стационара. В данном клиническом наблюдении показан опыт сохранения опороспособной культи стопы у пациентки, страдающей сахарным диабетом 2-го типа, с ожогом проксимальной части стопы на фоне дистальной полинейропатии, осложненным формированием тяжелой гнойно-некротической формы синдрома диабетической стопы. В лечении данного случая был применен как общий подход к ведению ожоговых ран, так и мультидисциплинарный подход к ведению синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: инфекция мягких тканей, сахарный диабет, синдром диабетической стопы

Burning injury as ethiopathological cause of severe form diabetic foot syndrome (clinical observation)

V. V. Zavatskiy, A. S. Novitskiy

I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg

Successful treatment of patients with diabetic foot syndrome, independent of ethiopathogenesis, could be done with the use of multi-disciplinary approach in conditions of specialized or multifunctional hospital. In this test is presented the saving of stump foot support ability, of patient having 2nd type of diabetes with burn of proximal part of foot against a background of distal polyneuropathy, complicated with formation of purulent necrotic form of diabetic foot syndrome. In treatment of this case were used as the general approach of management of burn wounds, also the multi-disciplinary approach of diabetic foot syndrome.

Key words: soft-tissue infection, diabetes, diabetic foot syndrome

Хирургическое лечение гнойно-некротических ран при синдроме диабетической стопы уже не одно десятилетие представляет неразрешенную проблему. Несмотря на успехи в развитии диабетологии, частота высоких первичных ампутаций по-прежнему остается внушающей [1]. Статистика последних лет показывает, что по поводу гнойно-некротических осложнений сахарного диабета (СД) в мире выполняется более миллиона ампутаций в год [2]. Это значит, что каждые тридцать секунд человек, страдающий сахарным диабетом, теряет конечность, а по последним мировым данным от 2011 г., эта цифра сократилась до двадцати секунд. В связи с этим, в последнее время стала бурно развиваться гнойная хирургия стопы благодаря развитию инновационных методов обработки ран как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Боль-

шим подспорьем современному хирургу служит огромный арсенал разного перевязочного материала, который в совокупности с инструментальными методами обработки ран позволяет в кратчайшие сроки подавить инфекционный процесс в ране, снизив бактериальную обсемененность путем удаления некротических тканей и экссудата, что значительно уменьшает выраженность локального воспалительного процесса и профилирует развитие генерализованной воспалительной реакции. Благодаря внедрению в хирургическую практику новейших методов лечения гнойно-некротических ран, растет количество реконструктивных операций на стопе, способных сохранить опорную функцию конечности [3].

Пациентка Н., 72 года, поступила в ожоговый центр НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе 25.04.12 с жалобами на

боли в правой стопе, повышение температуры тела до 38,2 °С. При осмотре: рана правой стопы по площади до 1,5%, представленная некрозом, дезэпидермизацией и мумификацией I–V фаланг, с умеренным отделяемым фибринозно-гнойного характера. Стопа отечна до нижней трети голени, отмечалась гиперемия и гипертермия кожных покровов.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка на даче 21.04.12 г. в резиновой обуви пыталась потушить загоревшуюся траву. Учитывая отсутствие болевой чувствительности из-за выраженной дистальной полинейропатии, пациентка не обратила внимания на полученный ожог. После получения травмы спустя несколько часов пациентка почувствовала умеренную боль в пальцах правой стопы, отмечала изменение кожных покровов фаланг, гиперемию, появление пузырей. Ожог не охлаждала. На

Рис. 1. Гнойно-некротические поражения стопы в виде некротизирующего целлюлофасциита тыльной и подошвенной поверхности (а), глубокая флегмона (б), некроз головок II–IV плюсневых костей (в)

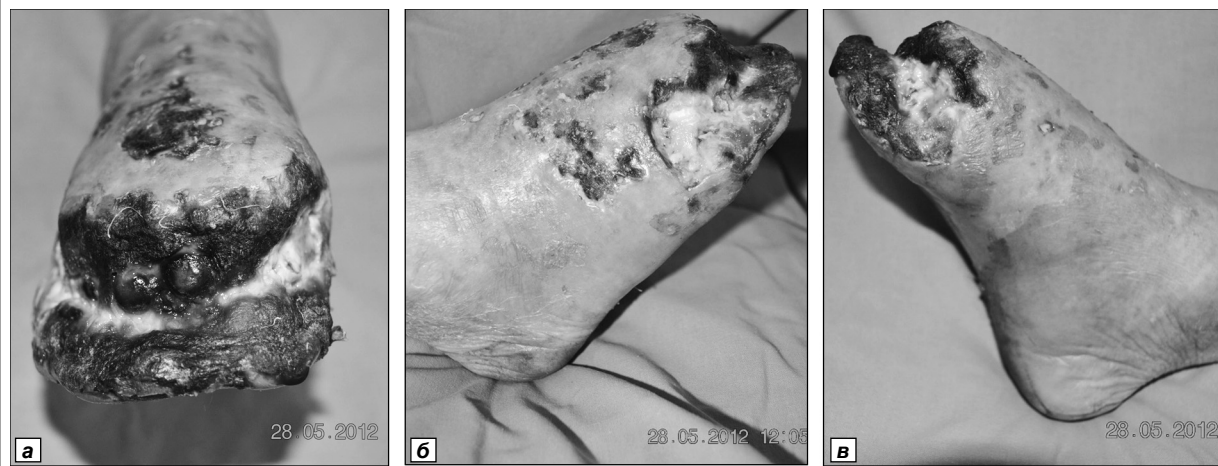


Рис. 2. Рентгеновский снимок правой стопы.

Имеется деструкция плюсневых костей (опилов) и нерезецированных головок II–IV плюсневых костей



следующий день обратилась к подиатру по месту жительства, назначено лечение мазевыми препаратами. С 25.04.12 г. пациентка отмечала ухудшение как со стороны раны, так и со стороны общего состояния в виде появления болей в стопе, подъема температуры, в связи с чем была доставлена в НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. Из анамнеза жизни известно, что пациентка страдает сахарным диабетом 2-го типа с 2005 г., принимает таблетированную гиполипидемическую терапию. В 2010 г. больной была выполнена ампутация пальцев по поводу синдрома диабетической стопы, некроза II–IV пальцев левой нижней конечности.

После осмотра дежурного комбустиолога выставлен предварительный диагноз: ожог пламенем

IIIб–IV стадии 1,5% правой стопы. На отделении ожогового центра пациентка была осмотрена терапевтом и эндокринологом, назначена антибактериальная (цефалоспорины второго поколения), дезинтоксикационная, гипогликемическая, гипотензивная терапия. Также проводили местное лечение по принципу сухого ведения раны под струей в виде ежедневного туалета раны 3% H_2O_2 с наложением влажновысыхающей повязки с повидон йодом. После появления четкой демаркации зоны некроза, 08.05.12 г. была выполнена ампутация пальцев правой стопы в виде косой резекции I и V плюсневых костей и экзартикуляции II, III, IV пальцев в плюснефаланговых суставах, с закрытием раны наложением первичных швов. В послеоперационном периоде, несмотря на проводимую терапию, отмечали гиперемию раны, краевой некроз, который прогрессировал. В последствии появилось гнойное отделяемое из раны, в связи с чем 16.05.12 г. в условиях перевязочной удалены швы и выполнена некрэктомия. В дальнейшем ведение раны проводили открытым способом в виде туалета раны 3% H_2O_2 и нанесением мазей на полиэтиленоксидной основе. Также пациентке произведена смена антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования (*St. aureus* 10^8 /г) с определением чувствительности к антибиотикам (Доксицилин 0,2 г/сут). Большие размеры гнойно-некротического поражения, высокая вирулентность флоры, а также преморбидный фон

больной привели к прогрессированию гнойно-некротического процесса (рис. 1) с развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР 3 — T 38,0 °C, уровень лейкоцитов $13 \cdot 10^9$, пульс 100 уд/мин). Учитывая бесперспективность лечения и нарастание интоксикации, принято решение об ампутации нижней конечности. Для определения уровня ампутации на консультацию приглашен хирург по сосудистым болезням. При осмотре выполнена оценка артериального кровотока (доплерография). Выявлен магистральный кровоток на общей бедренной, подколенной, задней большеберцовой артериях. На передней большеберцовой и тыльной артериях стопы определялся измененный магистральный кровоток. Выполнен рентгеновский снимок стопы в двух проекциях (рис. 2). После осмотра был выставлен диагноз: ожог пламенем дистальной части правой стопы IIIб–IV стадии. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма IIIб UT (University of Texas Diabetic Wound Classification), Wagner IV. Инфекция кожи и мягких тканей стопы соответствовала тяжелой степени по IDSA и 4-й степени по шкале PEDIS [2, 4]. Нагноение послеоперационной раны стопы, некротизирующий целлюлофасциит тыльной и подошвенной поверхности, глубокая флегмона правой стопы. Данное тяжелое гнойно-некротическое поражение стопы, проявляющееся признаками ССВР 3, требовало экстренного оперативного лечения и расценивалось нами как синдром острой диабетической

Рис. 3. Удаление гнойно-некротических тканей по тыльной и подошвенной поверхностям стопы (а, б); иссечение сухожилий сгибателей и разгибателей стопы (в); вскрытие подошвенной флегмоны стопы (г); резекция эпифизов II–IV плюсневых костей и ререзекция I и V плюсневых костей осцилляторно-моторной системой (Aculan B. Braun) (д); гидрохирургическая некрэктомия аппаратом VersaJet (е)

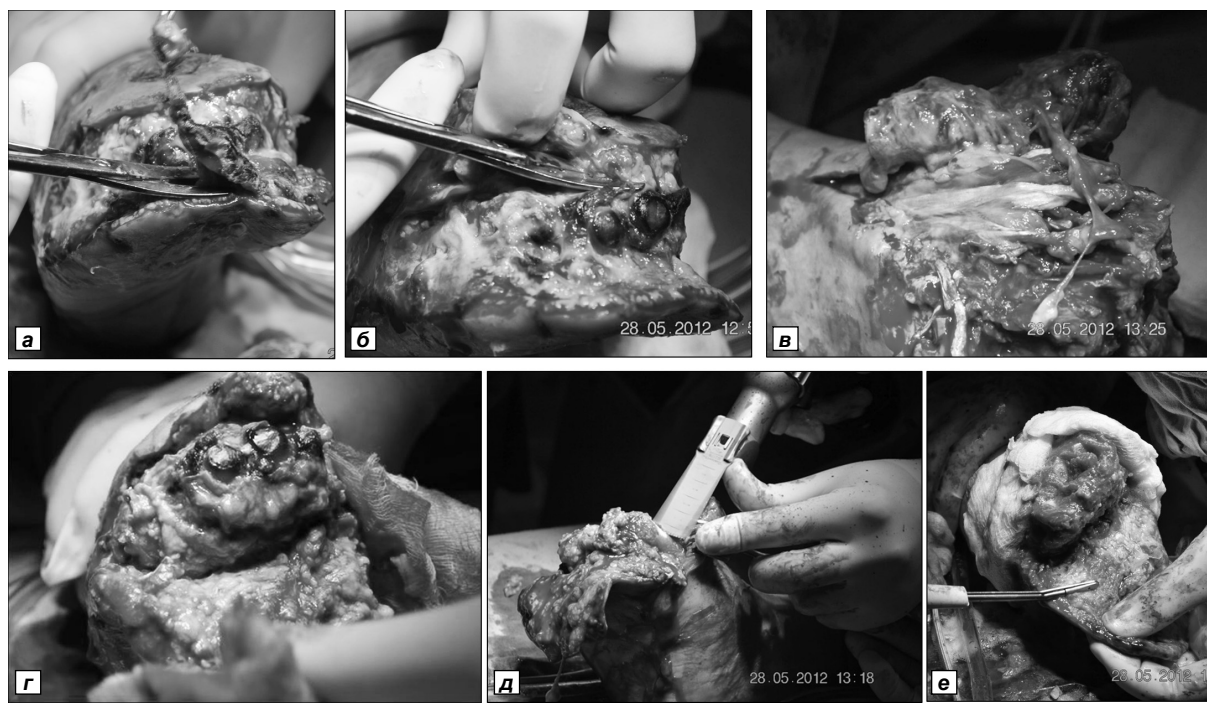


Рис. 4. Вид раны перед началом NPWT (а); вид аппарата VivanoTec (Hartmann) (б) и вакуумной повязки (в)



ской стопы [5, 6]. В связи с этим, 28.05.12 г. пациентке выполнена этапная санация стопы: удаление гнойно-некротических тканей по тыльной и подошвенной поверхностям стопы (рис. 3, а, б); иссечение сухожилий сгибателей и разгибателей стопы (см. рис. 3, в); вскрытие подошвенной флегмоны стопы (см. рис. 3, г); резекция эпифизов II, III, IV плюсневых костей и ререзекция I и V плюсневых костей (см. рис. 3, д) осцилляторно-моторной системой (Aculan 3 TI, B. Braun); гидрохирургическая некрэктомия аппаратом VersaJet (см. рис. 3, е) в режиме 6–10 (с расходом 0,9% NaCl 600 мл). После тщательного гемостаза раны в качестве перевязочного материала использовали кальциальгинатную повязку

Рис. 5. Вид раны на 3-и сутки NPWT

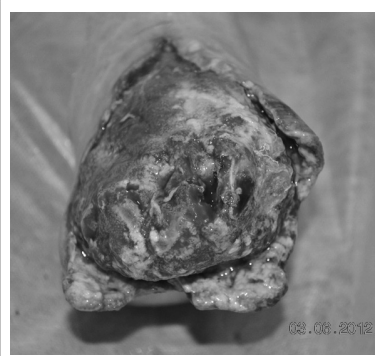


Рис. 6. Вид раны на 6-е сутки NPWT



(«Melgisorb» Molnlycke). Учитывая отсутствие свежих бактериологических посевов из раны и отрицательный результат от ранее проводимой антибиотикотерапии, принято решение назначить

эмпирическую антибактериальную терапию (ванкомицин 2 г/сут + метронидазол 1,5 г/сут), расценивая тяжесть инфекции как угрожающую жизни [6, 7]. Во время операции раневое отделяе-

Рис. 7. Ререзекция I плюсневой кости, пластика опилов плюсневых костей местными тканями (межкостные мышцы) на 14-е сутки после санации (а, б)



Рис. 8. Вид раны на 17-е сутки NPWT перед пластическим закрытием

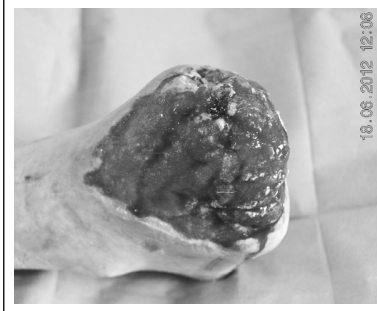
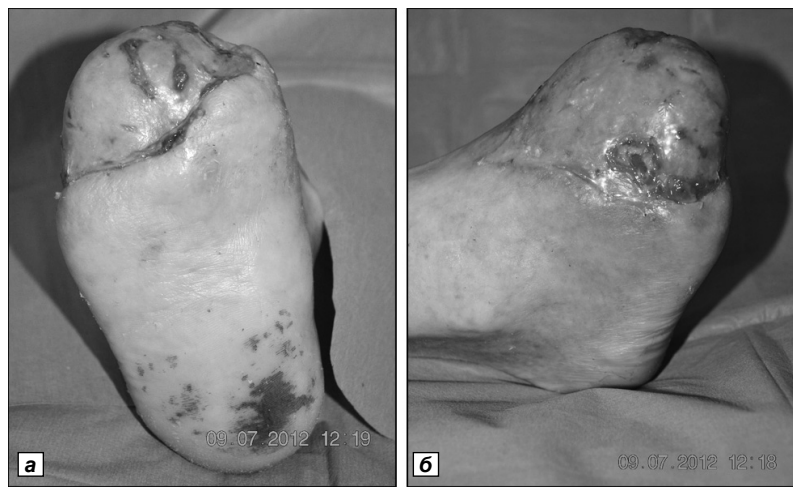


Рис. 9. Контрольный осмотр через неделю после выписки (а, б)



мое взято на бактериологическое исследование и чувствительность к антибиотикам. Первые 3 сут выполняли перевязки с растворами антисептиков (Ацербин, Мирамистин) и наложением кальциальгинатной повязки (Suprasorb A). На 3-и сутки после операции назначена антибактериальная терапия согласно чувствительности микробной флоры раны (*Ps. aeruginosa* 10^8 /г) к антибиотикам (Сульперазон 4 г/сут). На 4-е сутки после некрэтомии нормализовались температура, пульс, уровень лейкоцитов составил $9 \cdot 10^9$ /л, начато лечение раны отрицательным давлением (Negative-pressure wound therapy — NPWT) аппаратом Viva-*noTec*® (Hartman), *рис. 4*, в переменном режиме 120 мм рт. ст. (5 мин) и 60 мм рт. ст. (2 мин) [8]. Для перевязки использовали перевязочный набор *VivanoMed*® Foam Kit. Учитывая степень колонизации раны, характер отделяемого, смену повязок проводили каждые 48–72 ч (всего 6 сеансов). Уже на 3-и сутки

NPWT (*рис. 5*) отмечали положительное течение раневого процесса в виде очищения от гнойно-некротических тканей, снижения бактериальной обсемененности раны до 10^6 /г, четкого ограничения вторичного некротического поражения ткани и незначительного уменьшения отека культи. В виду наличия в ране (*рис. 6*) культи I и II плюсневой кости с краевым некрозом на границе резекции костей, на 6-е сутки 11.06.12 г. пациентке произведена этапная гидрохирургическая некрэтомия с ререзекцией I–II плюсневых костей с последующим пластическим укрытием опилов костей межкостными мышцами (*рис. 7*). После операции спустя сутки возобновили лечение раны отрицательным давлением. Во время NPWT производили разгрузку конечности каталкой. На 21-е сутки (*рис. 8*) после повторной операции (17-е сутки NPWT) рана очистилась и полностью соответствовала всем критериям подготовки

раны к пластическому закрытию [9]. Пациентке 21.06.12 г. была выполнена аутодермопластика свободным перфорированным лоскутом. В послеоперационном периоде отмечается 90% приживление пересаженного лоскута с частичным лизисом по медиальному и латеральному краям. В дальнейшем производили перевязки каждые 48 ч с использованием раствора повидон йода. Осложнений со стороны донорского места не выявлено. На 33-и сутки лечения осложнений со стороны лоскута не наблюдали, в связи с чем пациентка была выписана под наблюдение подиатра по месту жительства. В качестве защиты культи пациентка пользовалась специальным башмаком с разгрузкой переднего отдела стопы (Научно-производительный центр «Сурсил-Орто»). Через неделю пациентка была приглашена на контрольный осмотр, рана эпителизировалась на 95% (*рис. 9*), признаков воспаления не выявлено.

В качестве вывода следует отметить, что инфекционный процесс в зоне первичного повреждения является наиболее сильным индуктором генерализованной воспалительной реакции. Таким образом, острые патологические состояния (в том числе и ожоговая травма) на стопе у больных с сахарным диабетом должны расцениваться как синдром диабетической стопы. Последний у пациентов с тяжелыми гнойно-некротическими поражениями тканей, а также с признаками ССВР (3–4), должен расцениваться как острый синдром диабетической стопы и подлежит хирургическому лечению в срочном и экстренном порядке. Использование мультидисциплинарного подхода, а также внедрение при

лечении такого рода больных инновационных методов лечения, таких как гидрохирургическая некрэктомия и лечение ран отрицательным давлением, позволяют максимально быстро подавить распространение инфекционного процесса в мягких тканях и в короткие сроки подготовить рану к пластическому закрытию. Применение такого подхода в лечении больных с синдромом диабетической стопы позволяет избегать высоких ампутаций и, более того, сохранять опороспособность стопы.

Литература

1. Дедов И. И., Удовиченко О. В., Галстян Г. Р. *Диабетическая стопа*. М.: *Практ. мед.*, 2005.
2. *International Consensus on the Diabetic Foot and the Practical Guidelines on the management and prevention of the Diabetic Foot*. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Consultative section of the IDF, may 2011 (Interactive version on DVD).
3. Светухин А. М., Митин В. А., Амиросланов Ю. А. *Реконструктивные и пластические операции в гнойной хирургии: Избранный курс лекций по гнойной хирургии* / Под ред. А. М. Светухина, В. Д. Федорова. М.: *Миклош*, 2005.
4. Савельев В. С. и др. *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации*. М.: ООО «Компания БОРТЕС», 2009. С. 60–72.
5. Robbins J. M., Nicklas B. J., Augustine S. Reducing the rate of amputations in acute diabetic foot infections // *Cleveland clin. J. Med.* 2006. Vol. 73. P. 679–683.
6. Lipsky B. A., Berendt A. R., Gunner D. H. et al. *Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections*. 2012. P. 142. CID 2012;54 (15 June).
7. Karchmer A. W. Microbiology and treatment of diabetic foot infections // In: *The Diabetic Foot*, 2nd edn. / A. Veves, J. M. Giurini, F. W. Legerfo (eds.). Boston: Humana Press, 2006. P. 255–268.
8. Armstrong D. G., Attinger C. E., Boulton A. J. et al. *Guidelines regarding negative pressure wound therapy (NPWT) in the diabetic foot* // *Ostomy Wound Manage.* 2004. Vol. 50 (Suppl. 4B). P. 3S–27S.
9. Attinger C. E. Soft tissue reconstructive options for the ulcerated or gangrenous diabetic foot // *The Diabetic Foot*, 2nd ed. / A. Veves, J. M. Giurini, F. W. Legerfo (eds.). Boston: Humana Press, 2006. P. 391–446.

Функциональная недостаточность нейтрофильных гранулоцитов при сочетанной механической травме

С. Ф. Багненко, Л. П. Пивоварова, М. Е. Малышев, О. Б. Аriskина, И. В. Осипова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

Исследовали функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов у 69 пострадавших с сочетанной механической травмой и шоком II–III степени с разным течением травматической болезни. Функциональная недостаточность нейтрофильных гранулоцитов связана с мобилизацией из костного мозга в кровотоки функционально и морфологически незрелых клеток и развитием оксидантного стресса, ослабляющего бактерицидные свойства микрофагов. Эти изменения были ассоциированы с выраженным и продолжительным увеличением содержания в сыворотке крови хемокина IL-8.

Ключевые слова: сочетанная травма, воспаление, нейтрофильные гранулоциты, посттравматический сепсис

Functional impairment of neutrophil granulocytes with combined mechanical trauma

S. F. Bagненко, L. P. Pivovarova, M. E. Malyshev, O. B. Ariskina, I. V. Osipova

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg

We investigated the functional activity of granulocytes in 69 patients with combined mechanical trauma and shock grade II and III with a different course of traumatic disease. Functional impairment of neutrophil granulocytes is associated with the mobilization of bone marrow into the bloodstream of functionally and morphologically immature cells and the development of oxidative stress, which weakens the bactericidal properties of phagocytes. These changes were associated with a pronounced and prolonged increase of serum IL-8.

Key words: combined trauma, inflammation, neutrophils, posttraumatic sepsis

Выраженность реакций естественного и приобретенного иммунитета при сочетанной механической травме определяется разнообразием и степенью проявления этиологических (повреждения тканей, кровопотери) и патогенетических факторов травмы и шока (болевой афферентации, тканевой гипоксии, токсемии и вторичного повреждения тканей) [1, 2]. Реакция иммунной системы на повреждающие факторы травмы на первом этапе характеризуется активацией миграции клеток разных популяций к очагу воспаления, а активация нейтрофильных гранулоцитов (НГ) крови, как основных клеток неспецифической резистентности, обеспечивает первую линию защиты от эндогенной и экзогенной инфекции и развитие острой фазы воспаления [3]. Таким образом, нарушения формирования воспаления и разных этапов фагоцитоза при сочетанной механической травме часто рассматривают как одну из наиболее важных причин раз-

вития инфекционных осложнений [4].

Цель — исследование особенностей функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у пострадавших с сочетанной механической травмой.

Материалы и методы

Обследованы 69 пострадавших с сочетанной механической травмой и шоком II–III степени (средний возраст — $37,8 \pm 7,1$ года), поступивших в противошоковую отделение ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. Контрольную группу составили 29 здоровых волонтеров (средний возраст — $35,8 \pm 6,9$ года). В зависимости от характера течения травматической болезни, все пострадавшие были разделены на три группы: 1-я — с признаками синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) без гнойных осложнений, $n=11$; 2-я — с сепсисом (С), $n=33$; 3-я — с тяжелым сепсисом (ТС), $n=25$ (табл. 1).

Тяжесть травмы оценивали по величине ISS (Injury Severity

Score). Развитие ССВО, сепсиса и тяжелого сепсиса определяли по наличию признаков, представленных в рекомендациях Калужской согласительной конференции (2004). Тяжесть нарушений функций органов и систем, связанных с сепсисом, оценивали по шкале SOFA (1994), принятой Европейским обществом интенсивной терапии.

1-ю группу составили 11 пострадавших с сочетанной травмой, сопровождавшейся шоком II степени. Все пострадавшие этой группы получили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 1–2 сут. 2-я группа была представлена 33 пострадавшими, из них 18 — с шоком II степени, 15 — с шоком III степени. Сепсис диагностирован на 3–6-е сутки после травмы. Очаги бактериальной инфекции были локализованы в легких и бронхах у 24 пострадавших, в ранах — у 7, в почках — у 2, в брюшной полости — у 2. Посттравматическая пневмония явилась причиной летального исхода у 7 пациентов. В 3-ю группу вошли

25 пострадавших (15 — с шоком III степени, 10 — с шоком II степени) с тяжелым сепсисом, развитие которого диагностировали на 4–6-е сутки после травмы. 14 человек этой группы умерли на 5–14-е сутки после поступления.

Исследование функциональной активности НГ крови выполнено при поступлении пациентов в стационар, через 1, 3 и 5 сут после травмы. Уровень оксидантной активности НГ и антиоксидантной активности плазмы крови пострадавших оценивали по уровню люминолазависимой хемотропности (люминометр 1251, BIO-ORBIT). Выявление НГ, содержащих дефенсины, осуществляли с помощью иммуноцитохимического метода (моноклональные антитела HNP-1), Novocastra, UK). Содержание *IL-8* в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, Австрия). Статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью программ Excel и Statistica for Windows.

Результаты и обсуждение

У всех пострадавших при поступлении в противошоковое отделение наблюдали два и более признаков ССВО, соответствующие классификации Bone (1992) [5]. Через сутки после инцидента в 3-й группе пациентов с ТС развилась полиорганная недостаточность (показатель SOFA >4), табл. 2. Увеличение показателя SOFA до 5,5 к 5-м суткам наблюдения свидетельствовало о нарастании органной дисфункции и тяжести состояния пациентов.

При поступлении, в течение 1–3 ч после инцидента в крови пострадавших наблюдали увеличение количества НГ, что обусловлено усилением миграции из депо костного мозга. Первоначально происходит выход в кровяное русло функционально состоятельных клеток. НГ устремляются к очагу повреждения и, в большинстве своем, истощив свой метаболический ресурс, погибают [3]. По мере миграции зрелых клеток в очаги воспаления из крови и интенсификации гранулоцитопоза и выхода клеток из костного мозга в кровь наблюдается увеличение числа незрелых форм гранулоцитов. Отличительным призна-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с сочетанной механической травмой

Группа	Количество пострадавших			Средний возраст, лет	Величина ISS
	всего	выживших	умерших		
1-я (ССВО)	11 (16%)	11 (100%)	0 (0%)	35,6±6,3	14,2±4,1
2-я (С)	33 (47%)	26 (79%)	7 (21%)	39,1±9,3	19,7±4,6
3-я (ТС)	25 (37%)	11 (52%)	14 (48%)	39,4±9,1	26,8±8,6

Таблица 2. Степень органной дисфункции у пациентов с сочетанной механической травмой

Группа	Степень органной дисфункции (по SOFA)		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1-я (ССВО)	1,0±0,8	1,0±0,2	0,5±0,1
2-я (С)	2,6±1,7	2,0±1,1	2,0±0,8
3-я (ТС)	4,7±0,8*	4,7±0,5*	5,5±1,1*

* $p < 0,05$ по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп.

ком больных с сочетанной механической травмой и ТС явилось постоянно высокое содержание метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови, начиная с первых суток после инцидента (рис. 1).

В остром периоде травматической болезни регистрируется достоверное снижение положительного хемотаксиса гранулоцитов, что ограничивает накопление лейкоцитов в очаге повреждения [1] и формирование антибактериальной защиты. Нарушение аккумуляции активированных лейкоцитов в очаге повреждения и их циркуляция в сосудистом русле является важным фактором развития системного воспаления [3, 6]. Активация направленной клеточной под-

вижности (хемотаксиса) как необходимого этапа аккумуляции лейкоцитов в очаге повреждения и воспаления происходит в том числе и под влиянием *IL-8* — основного фактора хемотаксиса нейтрофилов. Главными продуцентами *IL-8* считаются активированные при встрече с патогенами моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки [7]. У пациентов всех групп мы наблюдали увеличение содержания *IL-8* в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Содержание *IL-8* оставалось повышенным ($p < 0,05$) у пациентов 2-й и 3-й групп, при этом было достоверно более высоким у больных 3-й группы с ТС до 5 сут наблюдения (рис. 2). Высокое содержание *IL-8* в гемоциркуляции отражает

Рис. 1. Содержание метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов (%) в крови пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни

Здесь и на рис. 2–4: * $p < 0,05$ — 3-я группа по сравнению с 1-й; # $p < 0,05$ — 3-я группа по сравнению со 2-й

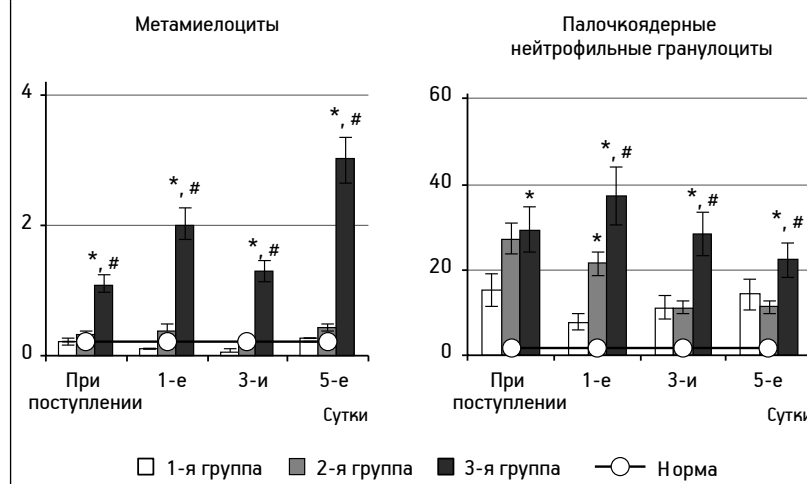


Рис. 2. Содержание IL-8 (пг/мл) в сыворотке крови пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни

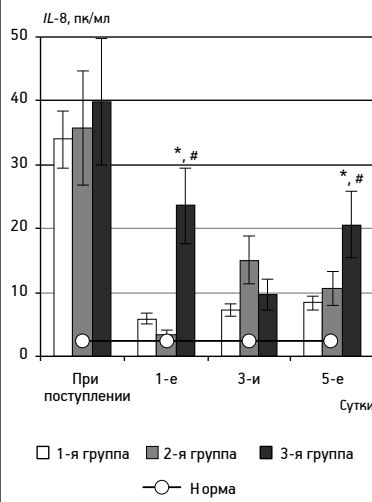


Рис. 3. Количество нейтрофильных гранулоцитов, содержащих дефенсину (%) в крови пострадавших с сочетанной механической травмой

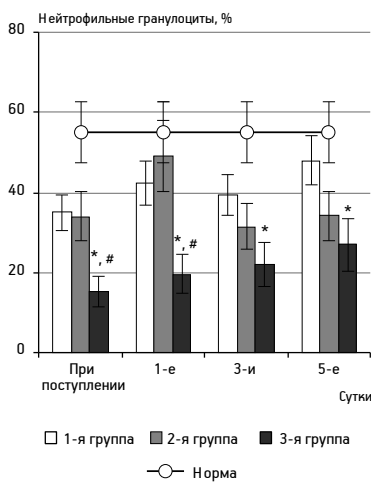
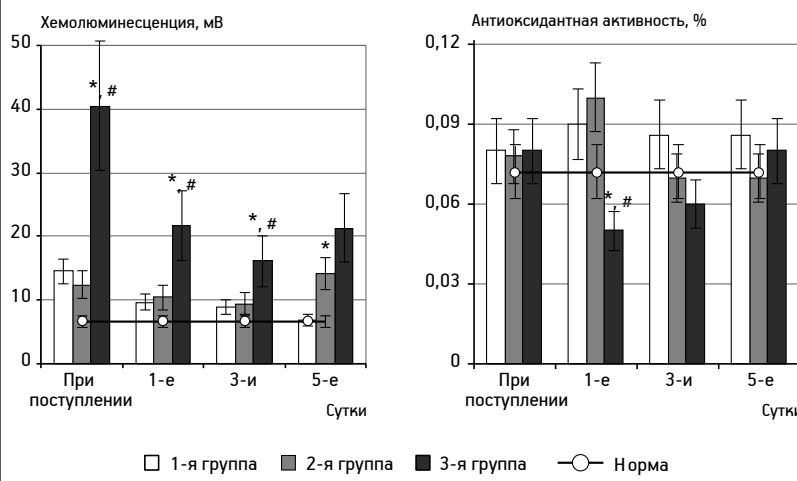


Рис. 4. Уровни хемолюминесценции (мВ) нейтрофилов и антиоксидантной активности в сыворотке крови (у.е.) у пострадавших с сочетанной механической травмой



наличие бактериальной антигенемии и одновременно является одним из факторов нарушения направленной миграции клеток из кровеносного русла в ткани по градиенту концентрации медиаторов воспаления. Таким образом, увеличение содержания IL-8 в крови можно рассматривать как достоверный признак системного воспаления и тяжелого посттравматического сепсиса.

Активированные зрелые НГ обладают выраженной антибактериальной активностью, которая обеспечивается генерацией супероксидных радикалов, активацией миелопероксидазы, протеолитических ферментов и их секрецией, дефенсинами. Важным фактором внутри- и вне-

клеточного киллинга бактерий является присутствие в азурофильных гранулах гранулоцитов β -дефенсинов 1–3-го типа (в составе лизосомальных катионных белков) [3]. Дефенсины, являясь мощными эндогенными антибактериальными факторами, эффективно осуществляют киллинг бактерий (стафилококков, зеленого стрептококка, синегнойной палочки, облигатных анаэробов, гонококков) даже при низком уровне активации кислородозависимого аппарата бактерицидности [8, 9].

В течение первых суток после травмы мы наблюдали снижение уровня НГ, содержащих дефенсины, у всех пострадавших, более выраженное у пострадавших 3-й

группы с ТС (рис. 3). Восстановление происходило медленно или вовсе не наблюдалось до 5-х суток после травмы также у пострадавших этой группы. Таким образом, мы наблюдали уменьшение пула функционально зрелых НГ, способных эффективно осуществлять свои бактерицидные функции.

Активация направленной миграции в очаг повреждения происходит одновременно с активацией метаболизма клеток, сопровождающейся усилением потребления кислорода. Вследствие этого активируется генерация активных форм кислорода (супероксидного аниона, пергидроксильного радикала, гидроксильного радикала, синглетного кислорода, перекисного аниона) как части биохимических реакций фагоцита [3]. При бактериальной инвазии эти реакции направлены, преимущественно, на киллинг и элиминацию бактерий и их токсинов, элементов поврежденных клеток тканей, а активированный комплекс миелопероксидазы—пероксид водорода—галогены является эффективным во внутриклеточной деградации объектов фагоцитоза [10].

Увеличение хемолюминесценции крови является убедительным свидетельством активности воспаления, вызванного бактериальными антигенами. Длительное усиление кислородозависимой бактерицидности активированных полиморфноядерных лейкоцитов, особенно при недостаточном антиоксидантном потенциале клеток крови и тканей, приводит к развитию оксидативного стресса. Результаты исследования показали, что уже при поступлении уровень хемолюминесценции НГ крови, отражающей продукцию активных форм кислорода, увеличивается у больных 3-й группы с ТС и сохраняется высоким вплоть до 5-х суток после травмы (рис. 4). При этом избыточная продукция оксидантов на фоне уменьшения антиоксидантной активности плазмы крови повышает уровень внутриклеточных аутоокислительных процессов, ослабляя, тем самым, антимикробные свойства микрофагоцитов.

Заключение

Таким образом, у пациентов с тяжелой травмой и шоком (ISS=26,8±8,6) и развившимся ранним тяжелым сепсисом уже при поступлении в стационар мы наблюдали функциональную недостаточность нейтрофильных гранулоцитов, обусловленную как мобилизацией из костного мозга в кровотока функционально и морфологически незрелых клеток, так и развитием оксидантного стресса, ослабляющего бактерицидные свойства микрофагов. Эти изменения были ассоциированы с выраженным и продолжительным повышением уровня в сыворотке крови хемокина IL-8.

Литература

1. Пивоварова Л. П., Арискина О. Б., Кладухина Н. А. и др. Иммунологические критерии инфекционных осложнений при тяжелой механической травме // В кн.: Сочетанная и множественная механическая травма. СПб., 1997. С. 127–141.
2. Faist E., Angele M. K., Zelder S. *Immunoregulation in shock, trauma and sepsis. Immune response in the critically ill*. New York—Berlin—Heidelberg: Springer-Verlag, 1999. P. 312–334.
3. Пинегин Б. В., Маянский А. Н. Нейтрофилы: структура и функция // Иммунология. 2007. № 6. С. 374–387.
4. Ayala A., Chung C., Grutkoski P. S. et al. *Mechanisms of immune resolution* // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31, Suppl. 8. S. 558–571.
5. Bone R. C. *Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syn-*

drome) // J.A.M.A. 1992. Vol. 268, № 24. P. 3452–3455.

6. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 4. С. 9–21.

7. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.

8. Будихина А. С., Пинегин Б. В. α -дефензины — антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции // Иммунология. 2008. № 5. С. 317–320.

9. Epan R. F., Mowery B. P., Lee S. E. et al. *Dual mechanism of bacterial lethality for a cationic sequence-random copolymer that mimics host-defense antimicrobial peptides* // J. molec. Biol. 2008. Vol. 379, № 1. P. 38–50.

10. Tøft P., Krog J., Brix-Christensen V., Beck J. *The effect of CVVHDF and endotoxin on the oxidative burst, adhesion molecules and distribution in tissues of granulocytes* // Intens. Care Med. 2000. Vol. 26. P. 770–775.

Особенности клеточного иммунитета у пациентов с тяжелой ожоговой травмой до и после свободной аутодермопластики

Л. П. Пивоварова, И. В. Шлык, Ю. В. Юрова, И. В. Осипова, О. Б. Аriskина, М. В. Малышев

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

Проведено иммунологическое исследование у 21 больного с тяжелой ожоговой травмой в пред- и послеоперационном периодах и разным результатом свободной аутодермопластики. Установлено, что у них состояния клеточного иммунитета и неспецифической резистентности имели существенные отличия. В группе пациентов с лизисом трансплантатов до операции данные иммунологического исследования подтвердили активацию воспалительных реакций инфекционной природы, индуцированных развитием раневой инфекции. Умеренно выраженная кортизолемиа у пациентов до операции отражала влияние эндокринной системы на реакцию воспаления в ране. Определение содержания в крови $CD18+$ мононуклеаров до операции позволяет прогнозировать результаты оперативного лечения и готовность пациентов к операции.

Ключевые слова: *тяжелая термическая травма, приживление трансплантатов, свободная аутодермопластика, воспаление, клеточный иммунитет*

Features of cellular immunity in patients with severe burn injury before and after free autodermplasty

L. P. Pivovarova, I. V. Shlyk, Yu. V. Yurova, I. V. Osipova, O. B. Ariskina, M. V. Malyshev

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg

This is the result of an immunological study of 21 patients with severe burn injury in pre- and postoperative period and different result of free auto- transplantation. The authors have established that the status of cellular immunity and nonspecific resistance has significant difference. The data of immunological research receipted activation of inflammatory response has confirmed an infectious nature and induced the development of wound infection in the group of patients with lysis grafts before surgery. The moderate level of blood cortisol reflected effect of the endocrine system on inflammatory response in the wound in preoperative period. Determination of the content of the $CD18+$ blood mononuclear cells allows to predict the results of surgical treatment before the surgery and patients' readiness for a surgery.

Key words: *severe thermal injury, engraftment of the skin auto-flap, free autotransplantation, inflammation, cellular immunity*

Обширная ожоговая травма приводит к нарушению целостности кожных покровов с утратой их барьерной функции, к дезорганизации важнейших нейротрофических и обменных функций организма, создает благоприятные предпосылки для развития и прогрессирования инфекции. Установлено, что тяжелая ожоговая травма сопровождается глубокими нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, детерминированными ожоговым стрессом и его последствиями, среди которых ведущее место занимают гормональные сдвиги, интоксикация и инфекция [1]. В свою очередь, инфекционный процесс приводит к усугублению интоксикационного синдрома, к прогрессированию поражений органов и систем.

Важной задачей в лечении пациентов с тяжелой ожоговой

травмой является достижение приживления трансплантатов после операции, что особенно актуально у пациентов с дефицитом донорских участков. Изучение иммунного статуса пациентов в предоперационный и послеоперационный периоды позволит понять причины различных исходов хирургического лечения, тем самым будет способствовать совершенствованию способов лечения и уменьшению риска послеоперационных осложнений.

Цель исследования состояла в изучении особенностей клеточного иммунитета и неспецифической резистентности у пациентов с тяжелой термической травмой в пред- и послеоперационном периодах с разным результатом свободной аутодермопластики (приживление или лизис аутоотрансплантатов).

Материалы и методы

Проведено иммунологическое исследование у 21 больного с тяжелыми ожоговыми травмами, находившихся на лечении в Северо-западном региональном центре термических поражений СПбНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в период 2010–2011 гг. Всем пострадавшим, включенным в исследование, выполнена одномоментная свободная аутодермопластика ран на площади от 4 до 10% общей площади тела ($M=7$, $SD=3$) на 28–35-е сутки после травмы. Пациенты с тяжелым сепсисом были исключены из исследования. Тяжесть ожоговой травмы оценивали с помощью индекса Франка ($M=94$ усл. ед., $SD=24$). Возраст обследованных составил 18–60 лет ($M=39,4$, $SD=13,5$).

Проведенное лечение включало интенсивную инфузион-

ную терапию, корригирующую водно-электролитный и кислотно-основной баланс, антибактериальную, антикоагулянтную, симптоматическую терапию, переливание препаратов крови, перевязки с растворами антисептиков.

Контрольная группа представлена 30 здоровыми людьми 21–56 лет ($M=35,7$, $SD=8,8$).

Все пострадавшие были разделены на две группы в зависимости от результатов аутотрансплантации. В 1-ю группу вошли 12 пострадавших с лизисом лоскутов 15% и менее — «группа с приживлением». 2-ю группу составили 9 пациентов, у которых площадь неприживших трансплантатов составила более 15% от пересаженных лоскутов — «группа с лизисом». Площадь лизиса оценивали в процентах от площади раны, на которую пересаживали кожные лоскуты с помощью фотографического метода и компьютерной программы (AutoCAD; фирма «Autodesk»; 2002), таблица.

Развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сепсиса и тяжелого сепсиса определяли по наличию признаков, представленных в классификации R. S. Bone (1992) [2] и рекомендации Калужской согласительной конференции (2004). Тяжесть полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом, оценивали по шкале SOFA (1994), принятой Европейским обществом интенсивной терапии [3].

У всех пациентов определяли содержание в крови лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и мононуклеаров, экспрессирующих CD4 (ко-рецептор T-лимфоцитов), CD18 (β-цепь β₂-интегринов) и HLADR-антигены, с помощью иммуноцитохимического метода (моноклональные антитела Novocastra), уровень кортизола в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (диагностический набор, ЗАО «Алкор-Био»). Исследования проводили в день хирургического лечения перед пересадкой кожных лоскутов и через 5–7 дней после операции.

Статистическая обработка проведена с помощью прикладных программ Excel, AtteStat. Показатели определяли как M , SD (среднее, стандартное отклонение), Me , Pc (медиана, проценти).

Общая характеристика пациентов с тяжелыми ожоговыми травмами

Показатель	Группа	
	1-я (приживление), $n=12$	2-я (лизис), $n=9$
Возраст	35,5±11,6	44 ±14,7
Индекс Франка, усл. ед.	93,5±24,5	94±25,6
Общая площадь ожога, %	34±6	37±9
Площадь глубокого ожога, %	10±4	9±6
Площадь одномоментной свободной аутодермопластики, % от площади поверхности тела	8±4	6±2
ССВО, баллы	1,09	1,33
SOFA, баллы	0	0,2

Примечание. Различия показателей не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Сравнение данных проводили с помощью t -критерия Стьюдента для непарных выборок, критерия Манна—Уитни, для парных выборок использовали критерий Вилкоксона. Корреляционную связь вычисляли с помощью коэффициента Спирмена и Кендалла (r). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

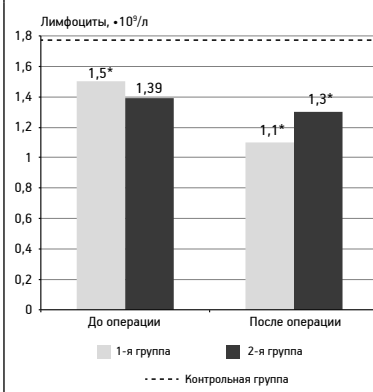
12 пациентам осуществили первую свободную аутодермопластику без повторных операций на закрытых дефектах. Пациентам 2-й группы (9 человек) в связи с плохими результатами аутодермопластики потребовались повторные операции на этих же ранах.

Через 5–7 дней после оперативного лечения оценивали состояние зоны операции, после чего фиксировали долю приживления аутотрансплантатов. У пациентов с хорошими результатами приживления трансплантатов на площади ≥85% поверхности раны были розового цвета, плотно фиксированные к дну, отделяемое раны — скудное серозное. В 2-й группе с плохим результатом на площади <85% поверхности раны наблюдали подобную картину, на оставшейся площади трансплантаты не были жизнеспособными, не фиксировались к дну и наблюдалось гнойное скудное отделяемое.

У пациентов 1-й группы ССВО после операции составил $M=0,8$, у пациентов 2-й группы — $M=1,55$. По шкале SOFA — 0 баллов в 1-й группе, во 2-й группе $M=0,11$ и не отличались от показателей до операции. Биохимические показатели (креатинин, мочеви-

Рис. 1. Содержание лимфоцитов в крови пациентов до и после операции.

* Различия в сравнении с донорами статистически значимы ($p<0,05$)



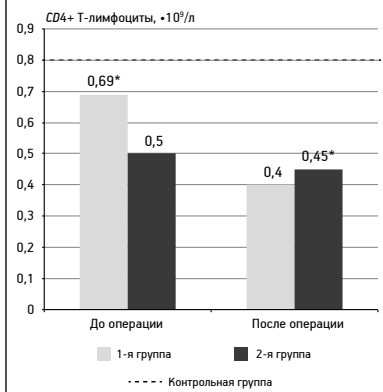
на, билирубин, АЛТ, АСТ, белок) оставались в пределах нормы.

У пациентов обеих групп наблюдали лимфоцитопению как до, так и после аутодермопластики. Определены различия между пациентами 1-й группы $Me=1,5$ и здоровыми взрослыми $Me=1,8$ до операции ($Z=-2,25$; $p=0,024$). После операции лимфоцитопения сохранялась у больных обеих групп, статистически значимые отличия выявлены с контрольной группой ($Z=-2,26$; $p=0,007$) и ($Z=-2,3$; $p=0,019$), соответственно (рис. 1).

Лимфоцитопения у пострадавших с тяжелой термической травмой определялась преимущественным уменьшением количества T-лимфоцитов (CD4+). Статистически значимое различие было между пациентами 1-й группы ($CD4=0,69$) и донорами ($CD4=0,78$) до операции ($Z=-2,5$; $p=0,01$) и пациентами 2-й группы ($CD4=0,45$) в сравнении с донорами ($CD4=0,78$) после

Рис. 2 Содержание $CD4^+$ Т-лимфоцитов в крови пациентов до и после операции.

* Различия в сравнении с донорами статистически значимы ($p < 0,05$)



операции ($Z = -2,48$, $p = 0,013$), *рис. 2*.

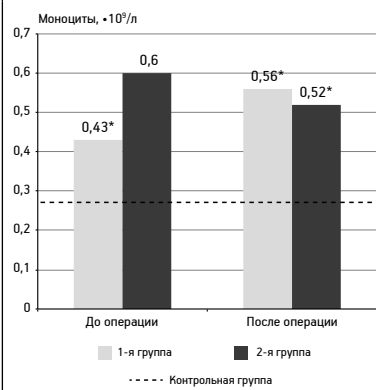
$CD4^+$ -клетки — разнородная группа Т-клеток, включающая Т-лимфоциты-хелперы, индуцирующие синтез иммуноглобулинов после презентации им бактериальных антигенов $HLADR^+$ -моноцитами и В-лимфоцитами, Т-клетки воспаления, определяющие активацию клеточной цитотоксичности и Т-лимфоциты, регулирующие уровень иммунного ответа ($CD17^+$ - и Т-*reg*-клетки). Количество и функциональная активность Т-лимфоцитов необычайно важны в правильной организации и реализации реакций клеточного и гуморального иммунитета.

При сравнении абсолютного числа моноцитов в крови больных средние значения до и после операции были выше, чем в группе доноров, различия между пациентами 1-й группы ($Me = 0,43$) и донорами ($Me = 0,27$) до операции ($Z = -2,5$; $p = 0,009$); после операции в сравнении с контрольной группой: $Z = -3,35$; $p = 0,0007$ и $Z = -2,35$; $p = 0,01$, соответственно (*рис. 3*).

Функциональная активность моноцитов и лимфоцитов крови и тканей проявляется экспрессией этими клетками адгезионных рецепторов и антигенпрезентирующих комплексов. Общий антиген адгезионных рецепторов β_2 -интегринов — $CD18$ — представлен как на лимфоцитах, так и на моноцитах и необходим для миграции клеток из сосудистого микроциркуляторного русла в ткани. Повышение уровня $CD18^+$ -клеток отражает развитие воспаления в тканях.

Рис. 3. Содержание моноцитов в крови пациентов до и после операции.

* Различия в сравнении с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$)



При анализе содержания в крови $CD18^+$ -клеток обнаружили, что их количество у больных 2-й группы до операции было выше, чем у доноров ($Z = -2,76$, $p = 0,005$) и в сравнении с пациентами 1-й группы ($Z = -2,0$, $p = 0,04$). После операции статистически значимых различий не было обнаружено, при этом средние значения во 2-й группе (с лизисом трансплантатов) после операции сохраняются на высоком уровне (71,5%), *рис. 4*.

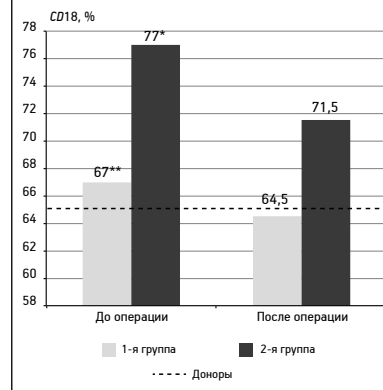
Антигены, кодируемые генами системы HLA класса II локусов DR , DQ и DP , экспрессируются в норме лишь В-лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками (то есть на клетках, способных презентировать антиген) [4]. Известно, что экспрессия антигенов II класса необходима для эффективной презентации и процессинга клетками антигенов — важнейшего компонента иммунного ответа на инфекцию. Согласно данным Е. Faist [5] и R. C. Zahores [6], уменьшение экспрессии $HLADR$ -антигенов на моноцитах следует считать индикатором иммуносупрессии у больных с развившимся жизнеугрожающим сепсисом вследствие ожогов, политравмы или обширных хирургических вмешательств [4].

Проведенный анализ показателей у пострадавших 1-й и 2-й групп до и после операции в сравнении с группой доноров показал, что процентное содержание $HLADR$ в 1-й группе до операции статистически значимо отличалось в сравнении с донорами. Средний уровень в 1-й группе ($HLADR\% = 51$) был выше, чем у

Рис. 4. Содержание $CD18$ в крови пациентов до и после операции.

* Различия в сравнении с донорами статистически значимы ($p < 0,05$);

** различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ($p < 0,05$)

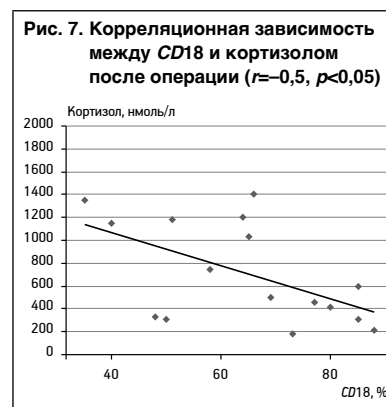


доноров ($HLADR\% = 40$, $Z = -2,95$, $p = 0,003$). Известно, что у пациентов с тяжелым повреждением разной этиологии увеличивается $HLADR$ моноцитов и В-клеток, что ассоциировано с активностью очага бактериальной инфекции и диссеминацией микрофлоры [7].

После операции данный показатель статистически значимо отличался во 2-й группе в сравнении с донорами. Средний уровень во 2-й группе ($HLADR\% = 58$) был выше, чем у доноров ($HLADR\% = 40$, $Z = -1,98$, $p = 0,04$), см. *рис. 1*. Межгрупповых статистически значимых различий до и после операции не обнаружено (*рис. 5*).

Увеличение относительного содержания клеток крови, экспрессирующих $HLADR$ -рецептор, у пострадавших с неудовлетворительными результатами трансплантации подтверждало инфекционную природу воспалительных изменений.

Кортизол вырабатывается пучковой зоной коры надпочечников, оказывает противовоспалительное действие и уменьшает чувствительность клеток различных тканей организма к гормонам и медиаторам, ограничивая функциональную активность Т-лимфоцитов и фагоцитов крови, снижает миграцию лейкоцитов в очаг тканевого повреждения, способствует увеличению нейтрофилов, уменьшению количества лимфоцитов и эозинофилов в крови и, таким образом, ограничивает активность воспаления [8].



У больных обеих групп содержание кортизола в сыворотке крови было выше нормы до операции, что может опосредованно свидетельствовать о более выраженной воспалительной реакции в ране (рис. 6).

Снижение уровня кортизола в обеих группах после операции может опосредованно свидетельствовать об уменьшении активности воспаления в ране независимо от результатов хирургического лечения. Таким образом, тангенциальное иссечение гранулирующих ран и трансплантация аутолоскутов приводит к санации очага и закрытию входных ворот для инфекции.

Учитывая однонаправленные изменения кортизола и наличие инфекционного процесса в ране, была проанализирована взаимосвязь изменения кортизола у пациентов и количества активированных моноцитов крови, экспрессирующих адгезионные рецепторы, в частности β_2 -интегрины (*CD18*). Полученные результаты подтвердили зависимость ($r = -0,5$, $p < 0,05$) между уровнем кортизола и относительным содержанием в крови *CD18*⁺-моноцитов (рис. 7), что подтверждает активность воспалительного ответа клеток крови на инфекцию в ране.

Заключение

У пациентов с тяжелой термической травмой в пред- и послеоперационном периодах и разным результатом свободной аутодермопластики состояние клеточного иммунитета и неспецифической резистентности имели существенные отличия. В группе пациентов с лизисом трансплантатов до операции наблюдали увеличение содержания β_2 -интегринов (*CD18*⁺) клеток, что отражало развитие воспаления в тканях. Увеличение относительного содержания клеток крови, экспрессирующих *HLADR*-рецептор, у пострадавших этой же группы подтверждало инфекционную природу воспалительных изменений.

Таким образом, данные иммунологического исследования пострадавших подтвердили активацию воспалительных реакций инфекционной природы у пострадавших с лизисом, индуцированных развитием раневой инфекции; определение содержания в крови *CD18*⁺-мононуклеаров до операции позволяет прогнозировать результаты оперативного лечения и готовность пациентов к операции; умеренно выраженная кортизолия у пациентов до операции

отражала влияние эндокринной системы на реакцию воспаления в ране.

Литература

1. Герасимова Л. И. Проблема ожогов на пороге XXI века // Комбустиология. 1999. № 2. <http://www.burn.ru>
2. Bone R. C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) // J.A.M.A. 1992. Vol. 268. № 24. P. 3452–3455.
3. Шлык И. В. Патогенез, ранняя диагностика и принципы лечения сепсиса у тяжелообожженных: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2009. С. 8–9.
4. Черный В. И., Несстеренко А. Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутренняя медицина. 2007. № 4. <http://internal.mif-ua.com>
5. Faist E., Angele M. K., Zelder S. Immunoregulation in shock, trauma and sepsis. Immune response in the critically ill. N. Y.—Berlin—Heidelberg: Springer Verlag, 1999. P. 312–334.
6. Zaborec R. C. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // Bratisl. Lek. Listy. 2001. Vol. 102, № 1. P. 5–14.
7. Багненко С. Ф., Пивоварова Л. П., Малышев М. Е. Иммунологические маркеры воспаления и сепсиса при сочетанной механической травме // Инфекции в хир. 2012. № 1. С. 26–27.
8. Brochner A. C., Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma // Scand. J. Trauma Resuscit. Emergency Med. 2009. Vol. 17. P. 43–53.

Прогностические признаки и факторы риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным раком

Т. А. Белоусова, Г. А. Раскин, Т. Ю. Галунова

Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

В статье приводятся данные микробиологического мониторинга и иммуноцитохимического исследования перитонеального выпота в послеоперационном периоде у больных колоректальным раком. Показана целесообразность выполнения посевов перитонеального выпота и, с учетом результатов, рекомендуется коррекция антибактериальной терапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, Толл-подобный рецептор, микробиологический мониторинг, антибактериальная терапия

Prognostic factors and risk factors of postoperative infectious complications in colorectal cancer patients

T. A. Belousova, G. A. Raskin, T. Yu. Galunova

N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

In the article there are data of microbiological monitoring and immunocytochemical study of peritoneal exudate during postoperative period in patients with colorectal cancer. There were shown that performance of crops of peritoneal exudate was reasonable in all groups of patients and antibacterial therapy should be corrected on its base.

Key words: colorectal cancer, Toll-like receptor, microbiological monitoring, antibacterial therapy

У онкологических больных послеоперационные осложнения, в том числе и инфекционные, возникают чаще, чем у больных с другой патологией. Если взять только инфекционные осложнения в послеоперационном периоде, то они будут составлять 74,1% от общего числа осложнений после операций у больных со злокачественными новообразованиями в сравнении с 25,9% у больных, не имевших онкологического заболевания [1–5]. Несмотря на большое количество антибактериальных препаратов, появление абсолютно новых групп антибиотиков, инфекционные осложнения оперативного лечения колоректального рака составляют значительную долю — от 23 до 28% [6–8].

Цель исследования — определение факторов риска и прогностических признаков развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных колоректальным раком. Задачи исследования: 1) осуществить микробиологический мониторинг перитонеального смыва в послеоперационном периоде; 2) мониторинг иммунокомпетентных клеток в пери-

тонеальном смыве в послеоперационном периоде; 3) выявить прогностический фактор ранних послеоперационных инфекционных осложнений области оперативного вмешательства; 4) определить факторы риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у больных колоректальным раком.

Материалы и методы

В исследование включены 130 пациентов, прооперированных по поводу колоректального рака в клинике НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова с января по декабрь 2011 г.

У 107 больных выполнены открытые операции (1-я группа), у 23 больных (2-я группа) — видеоассистированные. Оперативное лечение по поводу рака ободочной и сигмовидной кишки получили 73 больных (56,2%), по поводу рака прямой кишки — 57 больных (43,8%). Характеристика больных представлена в *табл. 1*.

У больных выполняли интраоперационную жидкостную цитологию, а также микробиологическое исследование и жидкостную цитологию отделяемого

по дренажам с 1-х по 6-е сутки послеоперационного периода. В послеоперационном периоде использовали стерильные закрытые дренажные системы с ежесуточной заменой резервуаров. Видовую идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антимикробным препаратам осуществляли на микробиологическом анализаторе Microscan 4 (Siemens, США).

Дополнительно, с 3-х по 5-е сутки после операции выполняли иммуноцитохимическое исследование перитонеального смыва на наличие или отсутствие Толл-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов (*TLR 2*, *TLR 4*). В нашем исследовании данные рецепторы определяли однократно у 42 пациентов.

Периоперационную антибиотикопрофилактику проводили цефалоспорины III поколения — цефтриаксоном или цефотаксимом 2 г внутривенно за 30–40 мин до операции. В послеоперационном периоде всем пациентам назначали цефотаксим 1 г 2 раза/сут внутримышечно 5 дней и метронидазол 500 мг 2 раза/сут внутримышечно 5 дней.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

У пациентов из группы открытых операций ($n=107$) инфекционные осложнения в послеоперационном периоде развились у 25 (23,4%) больных: нагноение послеоперационной раны — у 13, абсцессы брюшной полости — у 5, абсцесс забрюшинного пространства в сочетании с нагноением послеоперационной раны и циститом — у одного пациента, несостоятельность анастомоза с формированием абсцесса и в последующем толстокишечного свища — у 2, перитонит — у 2 пациентов. Сепсис развился у 2 больных. Таким образом, из 107 пациентов поверхностные раневые инфекции развились у 12,2% больных, глубокие — у 9,3%, а сепсис — в 1,9% случаев (табл. 2).

В группе видеоассистированных операций ($n=23$) гнойно-воспалительные осложнения развились у 3 больных (13%), во всех трех случаях это была поверхностная раневая инфекция.

В послеоперационном периоде у 41 из 130 больных были получены положительные посевы, у 28 — развились гнойные осложнения. Из этих 28 пациентов у 3 (11%) осложнения возникли на фоне отрицательных посевов: в 2 случаях — нагноение послеоперационной раны, в 1 случае — абсцесс брюшной полости. Наиболее информативным является посев, выполненный на 3-е сутки послеоперационного периода, по результатам которого преобладала следующая флора: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* (рис. 1, 2).

Грамположительная флора, которая высеивалась из ран у больных с инфекционными осложнениями, в 100% случаев была чувствительна к линезолиду, в 96,6% — к ванкомицину, в 83% — к рифампицину и в 75% — к тетрациклину. Чувствительность грамположительной флоры к другим антибактериальным препаратам была менее 50%. Грамотрицательная флора, высеиваемая из ран, наиболее чувствительна была к карбапенемам

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Количество больных, $n=130$
Пол	
мужчины	52 (40%)
женщины	78 (60%)
Возраст, лет	
27–40	7 (5,4%)
41–50	9 (6,9%)
51–60	40 (30,8%)
61–70	46 (35,4%)
71–80	28 (21,5%)
старше 81	7 (5,6%)
Локализация опухоли	
ободочная кишка, сигмовидная кишка	73 (56,2%)
прямая кишка	57 (43,8%)
Стадия	
I	12,2%
II	29,7%
III	36,5%
IV	21,6%
Операции	
открытые	107 (82,3%)
видеоассистированные	23 (17,7%)

Таблица 2. Осложнения оперативного лечения

Тип операции	Инфекция, %		
	поверхностная раневая	глубокая (полостная)	генерализованная (сепсис)
Открытая, $n=107$	12,2	9,3	1,9
Видеоассистированная, $n=23$	13	0	0

Рис. 1. Микроорганизмы, высеиваемые из отделяемого по дренажам из брюшной полости пациентов, $n=41$

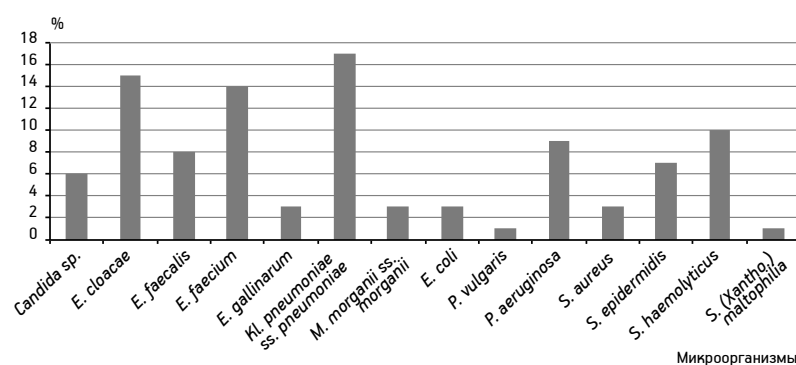


Рис. 2. Микроорганизмы, высеиваемые от пациентов с гнойными осложнениями, $n=28$

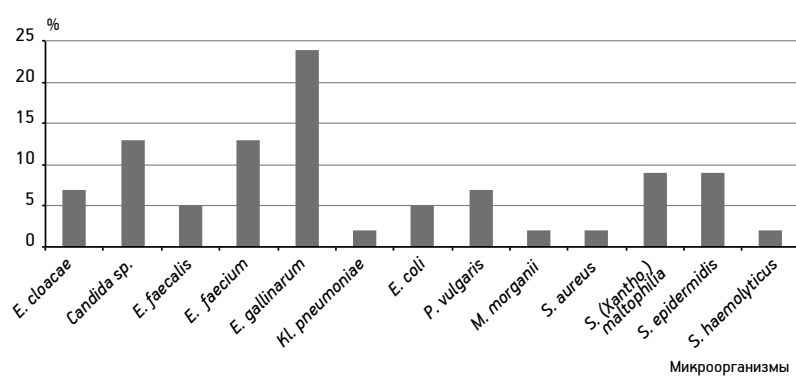
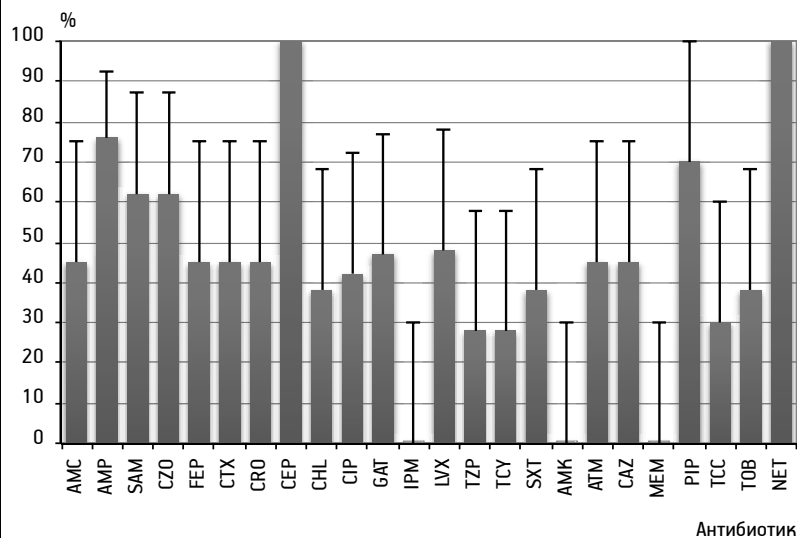
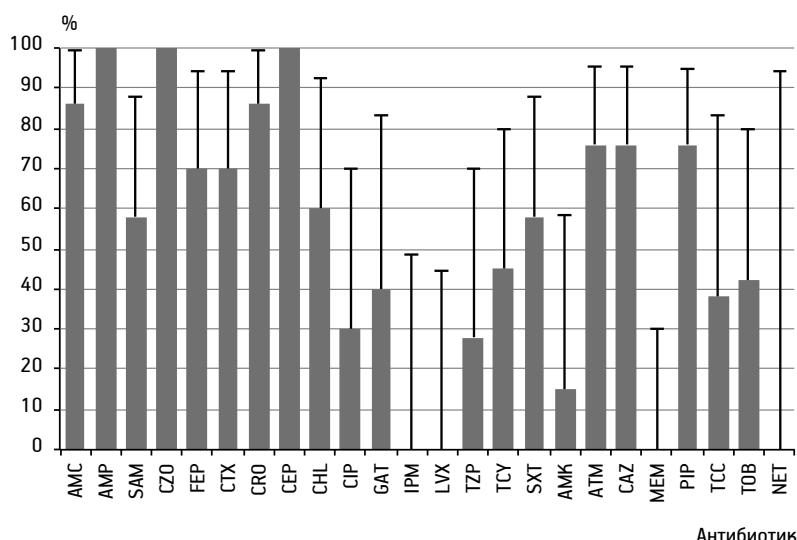
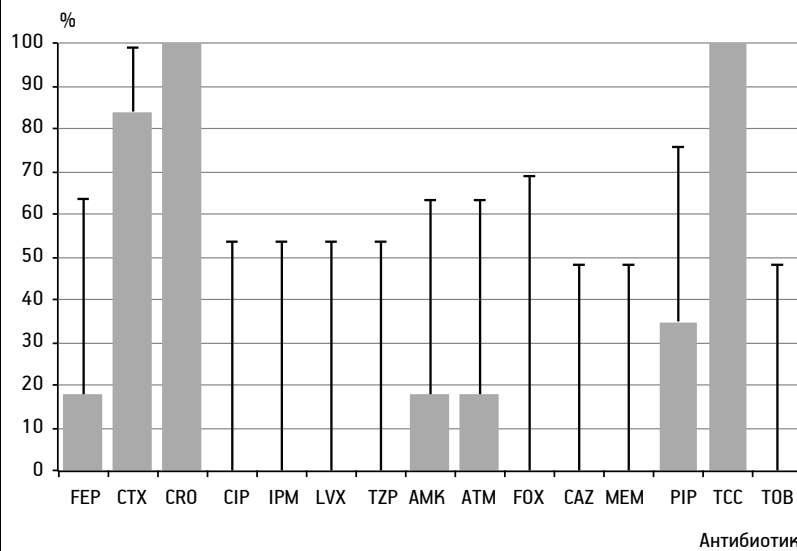


Рис. 3. Резистентность *E. coli* к антибактериальным препаратамРис. 4. Резистентность *E. cloacae* к антибактериальным препаратамРис. 5. Резистентность *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам

(96%), фторхинолону, амикацину и тигециклину.

На рис. 3–8 представлена резистентность к антибактериальным препаратам чаще всего высеваемых штаммов микроорганизмов. *E. coli* в 100% случаев чувствительна только к антибиотикам из группы карбапенемов (IPM, MEM, см. рис. 3) и только в 50–60% — к цефалоспорином (CZO, CTX, CRO, CEP, см. рис. 3), что объясняется наличием у данной грамотрицательной палочки бета-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL).

Enterobacter cloacae обладает еще большей резистентностью к антибиотикам (рис. 4). Препаратом выбора в данном случае являются карбапенемы и амикацин.

А вот синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) чувствительна к большинству применяемых в клинике антибактериальных препаратов (рис. 5).

Один из самых патогенных микробов — *Acinetobacter baumannii* — появился в посевах во втором полугодии (июль–декабрь 2011 г.), обладает резистентностью ко всем антибиотикам, кроме ампициллина/сульбактама (рис. 6).

Enterococcus faecalis — грамположительная бактерия, колонизирующая толстую кишку у здоровых людей и в норме не выходящая за ее пределы. Данный микроб обладает высокой чувствительностью к большинству антибактериальных препаратов (рис. 7).

Enterococcus faecium, так же как и *E. faecalis*, относится к условно-патогенной грамположительной флоре, но штамм, высеваемый от больных, обладал низкой чувствительностью к антибиотикам. В 100% случаев данный микроб был чувствителен только к ванкомицину (рис. 8).

Таким образом, микробиологический мониторинг бактериальной флоры выявил резистентность к цефалоспорином у 72% больных и высокую чувствительность к фторхинолонам, карбапенемам, тетрациклам и защищенным пеницилинам у этой категории больных.

При нагноении послеоперационной раны в 90% было полное соответствие предшествующим посевам перитонеального выпота на 3-и сутки послеоперационного периода, в то время как

в 10% случаев обнаруживали ассоциацию с другими микроорганизмами.

Результаты посева на 3-и сутки были у 99 пациентов, у 31 больного посев именно на 3-и сутки отсутствовал, мы располагали результатами 2-х или 4-х суток.

В группе больных с отрицательным посевом перитонеального выпота в 88,9% случаев послеоперационный период протекал без гнойно-воспалительных осложнений, в то время как в группе больных с положительным посевом инфекционные осложнения возникли у 55,6% пациентов (рис. 9).

При анализе больных с инфекционными осложнениями было выявлено, что в группе пациентов с отрицательным посевом в структуре осложнений преобладала поверхностная раневая инфекция, которая развилась у 8,3%, глубокая инфекция — абсцесс брюшной полости — у 2,8% больных. В данной группе больных отсутствовало такое грозное осложнение, как сепсис.

В группе пациентов с положительным посевом поверхностная раневая инфекция развилась у 22,2%, глубокая инфекция (абсцесс, перитонит) — у 22,2% и сепсис у 11,1% больных (рис. 10).

Все пациенты получали в послеоперационном периоде антибактериальную терапию цефалоспорины III или IV поколения в сочетании с метронидазолом. У 72% больных с положительными посевами антибактериальная терапия корректировалась с учетом данных антибиотикограммы. В 60% случаев требовалась замена антибактериального препарата на фторхинолоны, в 20% — на карбапенемы и в 20% — на другие группы (защищенные пенициллины, гентамицин, тетрациклин).

Частота гнойно-воспалительных осложнений зависела от пола, преобладали осложнения у мужчин — 32,7%, по сравнению с женщинами, у которых послеоперационный период осложнился лишь в 17,3% случаев.

Частота гнойно-воспалительных осложнений была выше у больных с более распространенной стадией онкологического заболевания. Наименьшую частоту осложнений наблюдали при I, II стадии и наибольшую — при III стадии онкологического заболевания, что коррелировало со

Рис. 6. Резистентность *A. baumannii* к антибактериальным препаратам

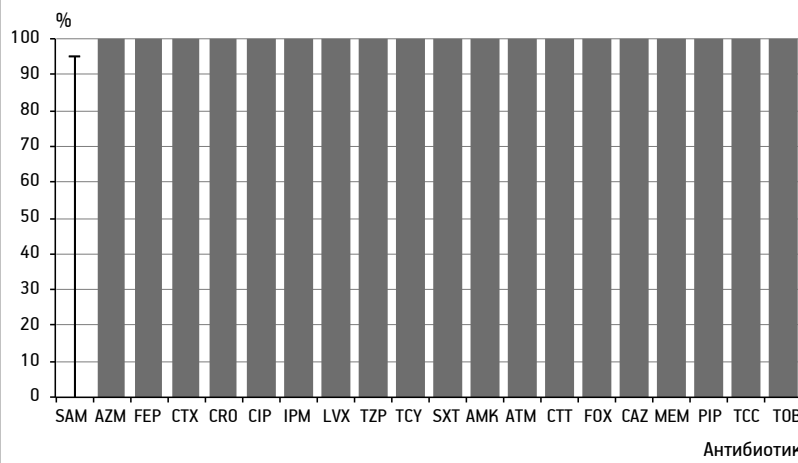


Рис. 7. Резистентность *E. faecalis* к антибактериальным препаратам

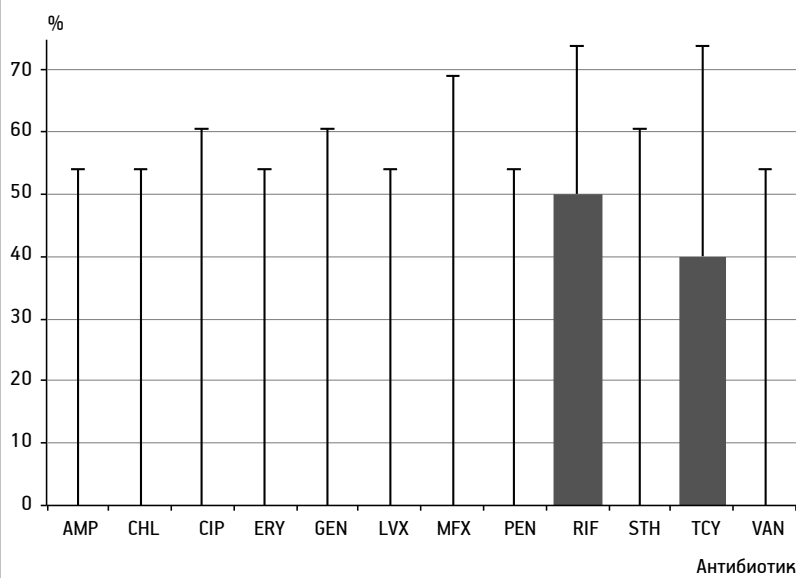
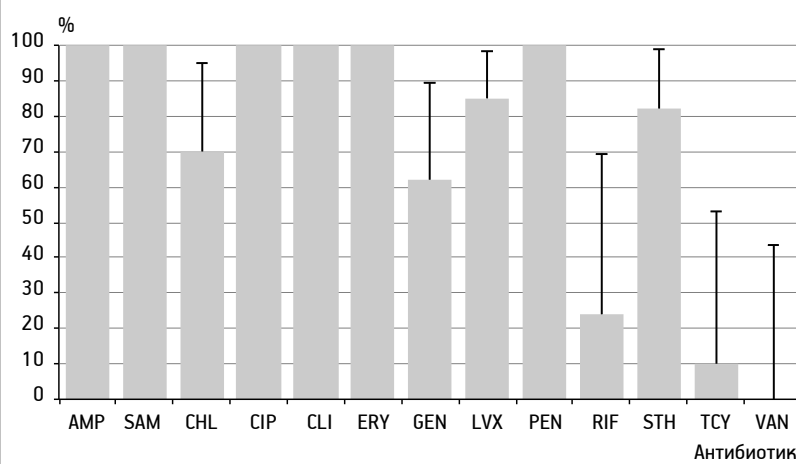


Рис. 8. Резистентность *E. faecium* к антибактериальным препаратам



степенью поражения лимфатических узлов (рис. 11).

При отсутствии метастазов в лимфатических узлах инфекционные осложнения наблюдали в 16% случаев (12% — по-

верхностная раневая инфекция, 4% — глубокая инфекция — абсцессы, перитонит); при поражении 13 лимфатических узлов (N1) частота осложнений увеличилась до 25,6%: у 14% больных

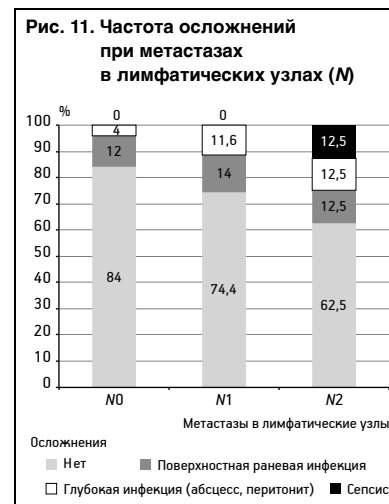
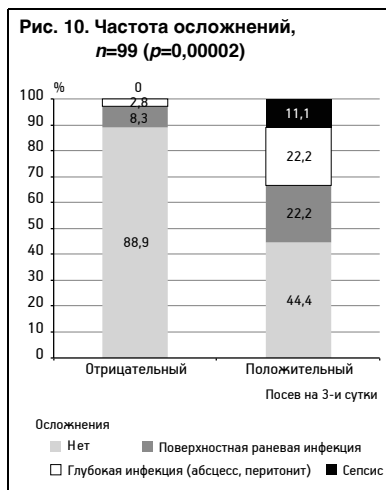
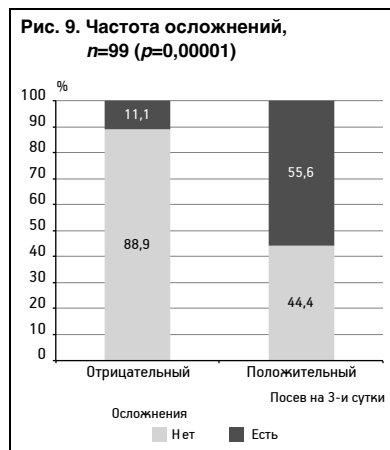


Таблица 3. Клеточный состав перитонеального смыва, $n=42$

Тип жидкости	Послеоперационный период, сутки				
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е
Интраоперационный	Лимфоциты Макрофаги 50 %	—	—	—	—
Послеоперационный	Нейтрофилы 100 %	Нейтрофилы Макрофаги 100 %	Макрофаги 100 %	Макрофаги 100 %	Макрофаги 100 %

развилась поверхностная раневая инфекция, у 11,6% — глубокая инфекция; при поражении 4 лимфатических узлов и более (N2) наблюдали еще большее увеличение частоты гнойно-воспалительных осложнений — до 37,5% (у 12,5% — нагноение послеоперационной раны, у 12,5% — глубокая инфекция и у 12,5% — сепсис, $p=0,02$).

Результаты мониторинга клеточного состава интраоперационного смыва с брюшины и перитонеального смыва в послеоперационном периоде представлены в табл. 3.

Интраоперационный смыв, как и смыв с брюшины в послеоперационном периоде, выполня-

ли глюкозо-солевым раствором Хенкса.

Количество лимфоцитов, макрофагов трактовалось как малое, если обнаруживали от 10 до 100 клеток/мм², умеренное — 100–300 клеток/мм² и многочисленное >300 (до 1000) клеток/мм².

В смыве присутствовали единичные лимфоциты и макрофаги у 50% больных.

На 1-е сутки определялись многочисленные нейтрофилы; лимфоциты и макрофаги не были обнаружены.

На 2-е сутки было обнаружено умеренное количество макрофагов у 100%, но также присутствовали нейтрофилы в большом количестве, что затрудняло про-

ведение иммунной реакции из-за меньшей доступности антигенов (рецепторов) на поверхности макрофагов для контакта с антигенами.

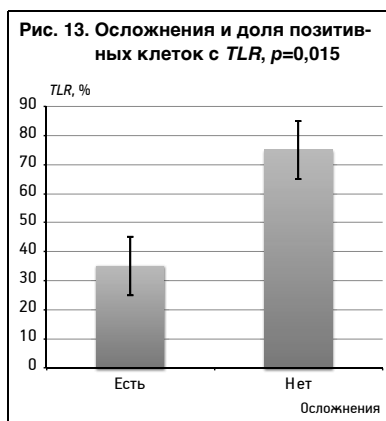
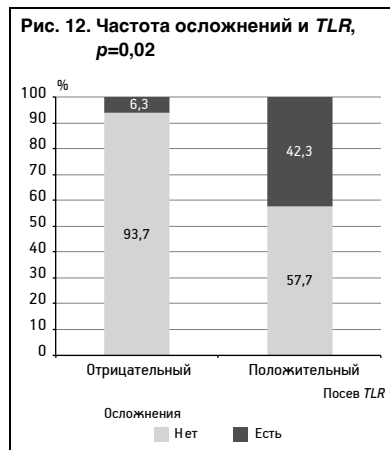
На 3-и сутки количество макрофагов было умеренным, и они определялись у 100% больных.

На 4-е и 5-е сутки многочисленные макрофаги определялись у 100% больных.

Таким образом, по результатам жидкостной цитологии, можно сделать вывод, что производить забор выпотной перитонеальной жидкости для анализа лучше на 3-и, 4-е и 5-е сутки послеоперационного периода. В этом случае мы сможем у всех пациентов определить наличие или отсутствие TLR-рецепторов на поверхности макрофагов.

TLR были определены у 42 пациентов. Из 26 больных с положительными TLR 2, 4 у 11 развились осложнения (один перитонит, 2 абсцесса брюшной полости, 7 нагноений послеоперационной раны, одно нагноение послеоперационной раны и пневмония). При положительной реакции вероятность развития гнойно-воспалительных осложнений составила 42,3%.

У 16 пациентов TLR 2, 4 не были обнаружены, у одного



пациента произошло нагноение послеоперационной раны. При отрицательной реакции вероятность развития гнойно-воспалительных осложнений составила 6,3% (рис. 12).

Доля иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, макрофагов) с положительной реакцией на TLR была разной — от 10 до 90%. У пациентов без гнойно-воспалительных осложнений доля позитивных клеток при иммуноцитохимическом исследовании не превышала 35%; при инфекционных осложнениях доля позитивных клеток была более 70% (рис. 13).

Выводы

Антибактериальную терапию необходимо проводить целевым антибактериальным препаратом на основании данных микробиологического исследования. Результат последнего, выполненного на 3-и сутки послеоперационного периода, может быть фактором прогноза гнойно-воспалительных осложнений у больных колоректальным раком. В группе отрицательного результата количество данных осложнений минимальное и составляет 11% ($p=0,00001$).

Мониторинг иммунокомпетентных клеток в перитонеальном выпоте выявил наличие макрофагов со 2-х суток послеоперационного периода, с максимальным количеством на 5-е сутки после операции.

Определение Толл-подобных рецепторов в перитонеальном выпоте иммуноцитохимическим методом на 3–5-е сутки послеоперационного периода может служить фактором прогноза гнойно-воспалительных осложнений.

В группе отрицательных результатов количество данных осложнений минимальное и составляет 6,3% ($p=0,02$).

Факторами риска развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде у больных колоректальным раком являются: мужской пол ($p=0,04$); III стадия заболевания ($p=0,02$).

Литература

1. Kirchhoff P., Dincler S., Buchmann P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra- and postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 248. P. 259–265.
2. Lobde E., Muller S., Luck M. et al. Analysis of Risk Factors for Postoperative

Infectious Complications // In: Recent advances in Chemotherapy. Proc. 18th Intern Congr. Chemother. 1993. P. 728–729.

3. Longo W. E., Virgo K. S., Johnson F. E. et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer // *Dis. Colon. Rectum.* 2000. Vol. 43. P. 83–91.

4. Margenthaler J. A., Longo W. E., Virgo K. S. Risk factors for adverse outcomes following surgery for small bowel obstruction // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 243. P. 456–464.

5. McGillicuddy E. A., Schuster K. M., Davis K. A., Longo W. E. Factors predicting morbidity and mortality in emergency colorectal procedures in elderly patients. // *Arch. Surg.* 2009. Vol. 144. P. 1157–1162.

6. Serra-Aracil X., Garcia-Domingo M. I., Parés D. et al. Surgical site infection in elective operations for colorectal cancer after the application of preventive measures // *Arch. Surg.* 2011. Vol. 146, № 5. P. 606–612.

7. Smith R. L., Bohl J. K., McElearney S. T. et al. Wound infection after elective colorectal resection // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 239. P. 599–605.

8. Yoo P. S., Mulkeen A. L., Frattini J. C. et al. Assessing risk factors for adverse outcomes in emergent colorectal surgery // *Surg. Oncol.* 2006. Vol. 15. P. 85–89.

Местное применение низких концентраций озона в гнойной хирургии челюстно-лицевой области

Г. А. Гребнев, В. В. Чернегов, И. В. Семенцов

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

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности местного применения низких концентраций озона в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. В основу работы положены материалы клинического и лабораторно-инструментального исследования 108 таких больных, проходивших лечение в клинике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с января 2009 по сентябрь 2011 г. Для изучения эффективности местного применения низких концентраций озона были использованы клинические, клинико-лабораторные методы исследования, включающие анализ показателей интоксикации, биохимическое исследование показателей антиоксидантной системы и продуктов перекисного окисления липидов, микробиологическое исследование, газожиждкостная хроматография по методике А. И. Карпищенко и Г. И. Элькина (2001), цитологическое исследование по методике М. П. Покровской и М. С. Макарова (1942). Анализ результатов проводили с помощью статистической программы «R» и её графического интерфейса «RKward».

Ключевые слова: *гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, челюстно-лицевая хирургия, местное лечение гнойной раны, местное применение низких концентраций озона*

Local application of low concentrations of ozone in contaminated surgery maxillo-facial area

G. A. Grebnev, V. V. Chernegov, I. V. Sementsov

Military Medical Academy, St. Petersburg

The aim of our study was to evaluate the effectiveness of topical application of low concentrations of ozone in the complex treatment of patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. The study is based on materials of clinical and laboratory and instrumental studies of 108 patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area treated at the clinic Maxillofacial Surgery and Stomatology, Military Medical Academy in the period from January 2009 to September 2011. In this study were used clinical research methods, including analysis of the indicators of intoxication, biochemical indicators of the antioxidant system and lipid peroxidation products, microbiological research, gas-liquid chromatography, the method of cytology. Analysis of the results was performed using the statistical program «R» and its GUI «RKward».

Key words: *wounds treatment, ozone, maxillo-facial surgery, infection in maxillo-facial surgery*

Наблюдаемый в последнее время рост числа больных с воспалительными заболеваниями лица и шеи объясняется несколькими факторами: несвоевременным и некачественным лечением осложненного кариеса, возрастанием количества антибиотикрезистентных штаммов микроорганизмов, усилением вирулентности условно-патогенной микрофлоры и патоморфозом количественного и видового состава раневой микрофлоры, изменением экологических и социально-экономических условий жизни [Прохватилов Г. И., 2008; Полякова В. В., 2004]. Также за последние годы изменился и характер течения гнойно-воспалительных заболеваний: несмотря на боль-

шое количество методов лечения больных с воспалительными заболеваниями мягких тканей лица и шеи, отмечается неуклонная тенденция к утяжелению острой одонтогенной инфекции, учащению хронических проявлений болезни и увеличению числа осложнений [Порфириадис М. А. и др., 2010; Агапов В. С. и др., 2009] [1–4].

На сегодняшний день одним из эффективных способов местного лечения гнойной раны является воздействие на неё озоном и озонсодержащими препаратами [Шулаков В. В., 2004; Порфириадис М. А. и др., 2010; Estrela C. et al., 2007; Ripamonti C. et al., 2011; Miller P. et al., 2007; Huth K. et al., 2006; Lynch E., 2008, 2009; Wu Z., 2009] [5–8]. Однако озон в высоких

концентрациях, обладая сильным бактерицидным свойством, в первой фазе воспалительного процесса оказывает токсическое действие на ткани раны, угнетает иммунитет и повышает уровень продуктов перекисного окисления липидов [Васильев И. Т. и др., 2010; Bocci V., 2006; Tylicki L. et al., 2004; Azarpazhooh A., Limeback H., 2008; Patrick V. et al., 2008].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности местного применения низких концентраций озона в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО).

Задачи исследования: 1) разработать методику местного применения низких концентраций

озона в комплексном лечении больных с ГВЗ ЧЛО; 2) изучить эффективность местного применения низких концентраций озона в комплексном лечении таких больных; 3) разработать показания к местному применению низких концентраций озона в комплексном лечении больных с ГВЗ ЧЛО.

С учётом данных литературы о побочных эффектах высоких концентраций озона, разработанная методика местного применения низких концентраций озона в комплексном лечении больных с ГВЗ ЧЛО с использованием аппарата «Prozone» австрийской фирмы «W&H» (рис. 1).

Методика. С помощью аппарата «Prozone» с концентрацией озона в подаваемой смеси 0,2–0,4 мг/л выполняют озонирование 400 мл физиологического раствора подачей озono-воздушной газовой смеси через наконечник в ёмкость с физиологическим раствором в течении 24 с. Полученным раствором при местной обработке раны выполняют струйное промывание дренажей и орошение раны у больных с ГВЗ ЧЛО. При наличии в ране трубчатых дренажей дополнительно выполняют подачу через них озono-воздушной газовой смеси в течение 24 с, а свободный конец дренажа перекрывается зажимом. При появлении гранулирующей ткани в ране производят озонирование 100 мл растительного масла, в ёмкость с которым в течение 6 с подаётся озono-воздушная газовая смесь из аппарата. Полученным раствором обрабатывают гранулирующую поверхность.

Материалы и методы

В основу исследования положены материалы клинического и лабораторно-инструментального исследования 108 больных с ГВЗ ЧЛО, проходивших лечение в клинике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с января 2009 по сентябрь 2011 г.

Все больные были разделены на две группы: основная — 70 больных, которым при местном лечении раны проводили озонотерапию низкими концентрациями озона; контрольная — 38 больных, которым в ходе местного лечения раны применяли

традиционные антисептические препараты.

По возрасту больные представляли различный контингент 18–80 лет, но в обеих группах основу составили две возрастные группы — 20–35 и 45–60 лет (рис. 2).

Больше половины больных (65%) страдали одонтогенными заболеваниями. В основном, эту группу составляли больные с острыми гнойными периоститами, поверхностными и глубокими флегмонами ЧЛО (рис. 3).

В работе были использованы следующие методики. Клиническое и клинико-лабораторное исследование включало осмотр и оценку состояния раны, измерение температуры тела в подмышечной впадине у больных, изучение показателей крови на 1-е, 3-и и 5-е сутки после оперативного лечения, анализ показателей лейкоцитарного индекса инток-

Рис. 1. Общий вид аппарата W&H «Prozone»



сикации по формуле Я. Я. Кальфа-Калифа (1941).

Микробиологическое исследование выполняли для качественного и количественного определения аэробной патогенной микрофлоры, для чего проводили газо-жидкостную хроматографию по методике А. И. Карпищенко и Г. И. Элькина (2001) на кафедре биохимии ВМедА. Идентификацию летучих жирных

Рис. 2. Плотность распределения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями по возрасту.

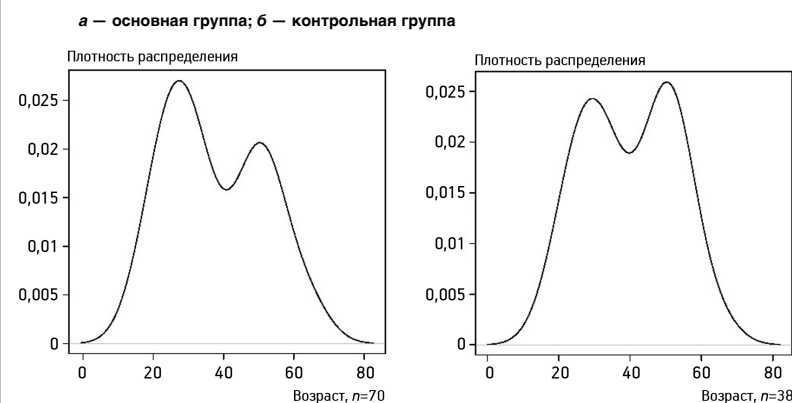


Рис. 3. Общий вид раны на первые сутки после вскрытия полифлегмоны



кислот осуществляли по отношению времени удерживания с использованием аналитических стандартов (Сз—Се) жирных кислот.

Цитологическое исследование проводили путём изучения мазков-отпечатков раны по методике, предложенной М. П. Покровской и М. С. Макаровым (1942). Иммунологическое исследование включало оценку фагоцитарного звена по степени поглощения фагоцитами крови рабочей взвеси стафилококка (1:500 000), определение уровней цитокинов крови, иммуноглобулинов и белков системы комплемента, используя тест-системы.

Биохимическое исследование включало изучение венозной крови больных для определения уровней показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ). Для этого использовали спектрофотометрический метод исследования продуктов в сыворотке крови, основанный на измерении интенсивности поглощения ультрафиолетового света экстрактами продуктов.

Для фиксирования информации и математико-статистической обработки данных была создана база данных на основе СУБД «MySQL», куда вносили результаты исследований. Статистическую и математическую обработку данных выполняли на персональном компьютере под управлением операционной си-

стемы «Linux» с помощью встроенного арбитражного прецедентного математического языка «bc», статистической программы «R» и её графического интерфейса «RKward».

Мы использовали параметрические, непараметрические методы и методы сравнения долей, включающие сравнение 95% доверительных интервалов, критерий Стьюдента (*t*-test), дисперсионный анализ (anova), критерий Пирсона (cor. test).

Результаты и обсуждение

Нормализация температуры тела у больных основной группы к 4-м суткам отмечена у $89,4 \pm 1,1\%$, в контрольной — у $78,7 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$. Прекращение видимой гнойной экссудации из раны отмечено в среднем на $3,6 \pm 0,3$ сут у больных основной группы и на $4,7 \pm 0,4$ сут у больных контрольной группы ($p < 0,05$), при этом прекращение видимой гнойной экссудации из раны к 4-м суткам у больных основной группы отмечено у $79,4 \pm 1,2\%$, а у больных контрольной группы — у $46,3 \pm 1,0\%$, $p < 0,05$.

Уровень лейкоцитов в крови у больных основной и контрольной групп в динамике значимо не отличался (рис. 4).

Однако выявлено значимое различие уровней показателей эндогенной интоксикации у больных основной и контрольной групп в динамике, в частности, уровня ЛИИ (по формуле Я. Я. Каль-Калифа), который на 3-и сутки у больных основной группы был в

1,2 раза ниже, чем в контрольной, а на 5-е сутки — в 1,7 раза (рис. 5).

Результаты биохимического исследования крови свидетельствуют, что на 3-и сутки после оперативного лечения уровни дисновых конъюгатов (ДК) и оснований шиффа (ОШ) у больных основной группы снижались по сравнению с исходными данными (ДК — $1,94 \pm 0,58$, ОШ — $6,65 \pm 0,97$), тогда как в контрольной группе изменялись незначительно (ДК — $2,36 \pm 0,56$, ОШ — $7,57 \pm 0,99$).

Мы не наблюдали увеличения показателей продуктов ПОЛ при применении озона в концентрации 0,2–0,4 мг/л на фоне снижения уровня компонентов АОЗ, отмеченных некоторыми авторами [Васильев И. Т. и др., 2010; Шулаков В. В., 2004] при применении озона концентрации 2–6 мг/л, связанных с умеренным повышением перекисидации в ответ на поступление в организм озона и повышением расхода антиоксидантов на ингибирование активизированных продуктов ПОЛ.

Изучение показателей иммунитета выявило снижение уровня IgG в первые сутки у больных обеих групп, что свидетельствует о выраженном нарушении гуморального иммунитета, а показатели IgA и IgM, напротив, имели тенденцию к некоторому повышению, что отражает наличие воспалительных процессов и их острый характер. У больных основной группы уровень иммуноглобулинов достигал нормальных значений на 5-е сутки, тогда как в контрольной группе их концентрация увеличивалась до нормы только к моменту выписки из стационара.

Результаты микробиологического исследования и газожидкостной хроматографии (ГЖХ) свидетельствуют, что на первые сутки после оперативного лечения бактериальная обсеменённость раны до и после местной обработки её у больных основной группы составила, соответственно, $7 \pm 0,2 \cdot 10^7$ и $1,5 \pm 0,4 \cdot 10^6$ колоний на грамм ткани, то есть снижалась в среднем в 30 раз. У больных контрольной группы до и после обработки раны бактериальная обсеменённость снижалась в среднем в 10 раз и составила, соответственно, $4,3 \pm 0,4 \cdot 10^7$ и $4,2 \pm 0,3 \cdot 10^6$ колоний на грамм ткани.

Рис. 4. Средний уровень лейкоцитов в крови больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в динамике с указанием медианы и квартилей.

- 1 — основная группа, 1-е сутки;
- 2 — контрольная группа, 1-е сутки;
- 3 — основная группа, 3-и сутки;
- 4 — контрольная группа, 3-и сутки;
- 5 — основная группа, 5-е сутки;
- 6 — контрольная группа, 5-е сутки

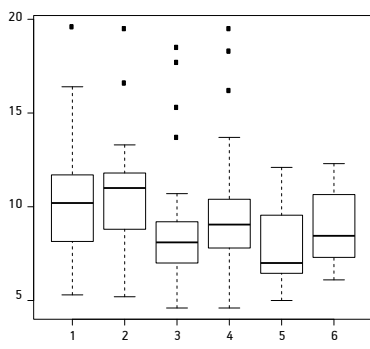
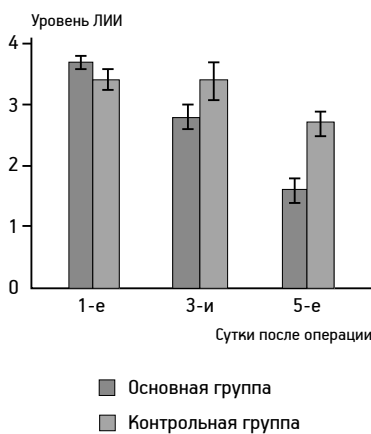


Рис. 5. Средние значения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) на 1-е, 3-и и 5-е сутки у больных обеих групп с указанием 95% доверительных интервалов



Уровень бактериальной обсеменённости раны в последующие сутки у больных основной группы был ниже, чем у больных контрольной группы (рис. 6).

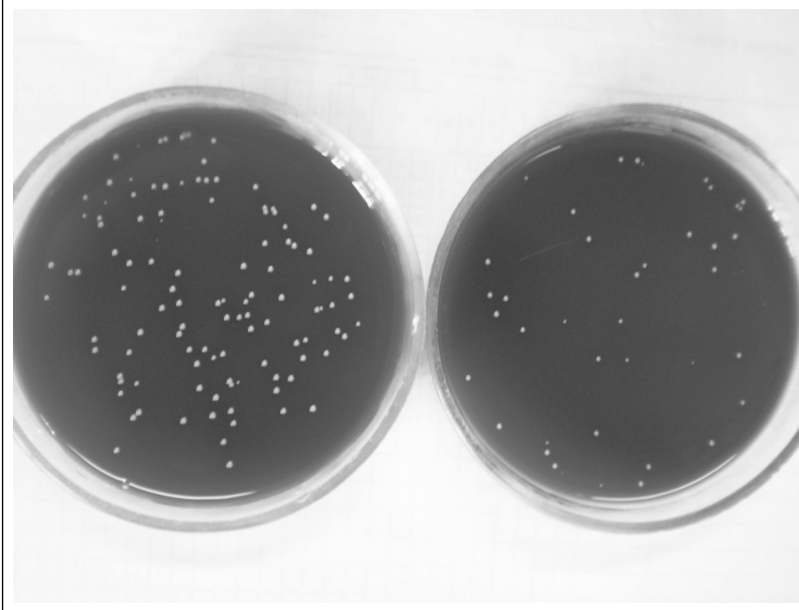
Результаты ГЖХ тканей раны у больных с ГВЗ ЧЛО до и после местной обработки свидетельствуют, что в первые сутки после операции количество летучих жирных кислот (ЛЖК) в тканях раны у больных основной и контрольной групп до обработки раны было приблизительно равным. После обработки количество ЛЖК в тканях раны у больных основной группы снижалось в среднем в 3,6 раза, тогда как у больных контрольной группы — в среднем в 1,8 раза.

В последующие сутки уровень ЛЖК в тканях раны основной группы был ниже, чем в контрольной. Так, на 3-и сутки до обработки раны уровень ЛЖК в тканях раны основной группы составлял $1,721 \pm 0,211$ мкмоль/мл, тогда как в контрольной — $1,102 \pm 0,152$ мкмоль/мл, $p < 0,05$. На 5-е сутки разница в уровне ЛЖК между группами была ещё большей. У больных основной группы на 5-е сутки после оперативного лечения при ГЖХ определялись лишь следы ЛЖК в тканях раны, уровень которых составил $0,044 \pm 0,020$ мкмоль/мл, тогда как в контрольной уровень ЛЖК оставался повышенным — $892 \pm 0,035$ мкмоль/мл, $p < 0,05$.

Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков раны свидетельствуют, что на 3-и сутки в препаратах определяется увеличение по сравнению с первыми сутками числа нейтрофилов у больных обеих групп: основной — до $92,4 \pm 1,3\%$, контрольной — до $87,2 \pm 2,1\%$, при этом у больных основной группы лишь незначительная часть нейтрофилов оказалась изменённой ($11,3 \pm 1,6\%$), в отличие от контрольной, где количество изменённых фагоцитов составило около половины ($44,2 \pm 3,2\%$).

На 5-е сутки в мазках-отпечатках у больных контрольной группы отмечали незначительное снижение нейтрофильных лейкоцитов ($82,1 \pm 2,3\%$), доля изменённых из них значительно снизилась ($12,3 \pm 1,4\%$) по сравнению с данными на 3-и сутки, полибласты встречались в единичных количествах. У больных

Рис. 6. Рост микроорганизмов на кровяном агаре до и после обработки раны озоном



основной группы, где применяли озонированное растительное масло, количество нейтрофильных лейкоцитов значительно снизилось ($67,4 \pm 1,8\%$), доля изменённых нейтрофилов составила $8,7 \pm 1,3\%$, при этом было обнаружено $14,8 \pm 2,3\%$ полибластов и фибробластов.

Выводы

В результате нашего исследования мы пришли к выводу, что местное применение низких концентраций озона в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области позволяет эффективно использовать антибактериальные свойства озона с первой фазы воспалительного процесса без угнетения иммунитета, системы антиоксидантной защиты и повышения продуктов перекисного окисления липидов.

Местное применение низких концентраций озона позволило добиться снижения в 1,2–1,7 раза уровня эндогенной интоксикации по сравнению с контрольной группой на 3-и сутки после начала лечения (в соответствии с уровнями индексов интоксикации). При применении данной методики у $79,4 \pm 1,2\%$ больных к 4-м суткам отмечено прекращение видимой гнойной экссудации из раны (в контрольной группе — у $46,3 \pm 1,0\%$ больных) и появление у $84,6 \pm 1,2\%$ больных гранулирующей ткани в

ране уже к 5-м суткам после оперативного лечения (в контрольной группе — у $43,7 \pm 1,1\%$ больных).

В первой и второй фазах воспалительного процесса при местной обработке гнойной раны у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области показано местное применение растворов озона и озонозооной смеси с низким содержанием данного газа. В третьей фазе воспалительного процесса для улучшения регенерации тканей показано применение масляных растворов озона.

Литература

1. Порфириадис М. А., Саишкина Т. В., Шулаков В. В. и др. Обоснование иммуномодулирующей терапии при вялотекущих одонтогенных флегмонах // *Врач*. 2010. Т. 7. С. 72–74.
2. Порфириадис М. А., Шулаков В. В., Краков К. А. Клиническая характеристика флегмон челюстно-лицевой области и их комплексное лечение // *Врач*. 2008. Т. 5. С. 77–79.
3. Шулаков В. В. Воспалительные заболевания черепно-лицевой области и патогенетическое обоснование их лечения с применением медицинского озона: Дис. докт. мед. наук. М.: ГОУВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», 2004.
4. Azarpazhoob A., Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature // *J. Dent*. 2008. Vol. 36. № 2. P. 104–116.

5. Bocci V. A. *Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art* // *Arch. Med. Res.* 2006. Vol. 37. № 4. P. 425–435.

6. Krautsevich L., Kborow O. *Clinical aspects, diagnosis and treatment of the pblegmons of maxillofacial area and*

deep neck infections // *Otolaryngol Pol.* 2008. Vol. 62. № 5. P. 545–548.

7. Lynch E. *Comment on «The application of ozone in dentistry: A systematic review of the literature»* // *J. Dent.* 2009. Vol. 37. № 5. P. 406–410; *author reply* 411–412.

8. Moghazy A. M., Shams M. E., Adly O. A. *et al. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers* // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 89. № 3. P. 276–281.

Состояние гранулоцитопоеза у пациентов с тяжелым сепсисом, развившимся после сочетанной механической травмы

С. Ф. Багненко, Л. П. Пивоварова, М. Е. Малышев, О. Б. Арискина, И. В. Осипова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

Исследовали изменения гранулоцитопоеза у 79 пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни. У пациентов с тяжелым посттравматическим сепсисом наблюдается нарушение созревания клеток миелоидного ряда в костном мозге, прямо ассоциированное с уровнем смешанной гипоксии и развитием оксидантного стресса. При повышенной продукции ранних клеток-предшественников в костном мозге пострадавших наблюдали дефицит дифференцированных клеток-предшественников гранулоцитопоеза (миелоцитов и метамиелоцитов) и истощение костномозгового пула зрелых клеток гранулоцитарного ряда.

Ключевые слова: сочетанная травма, воспаление, нейтрофильные гранулоциты, гранулоцитопоз, посттравматический сепсис

Granulocytopoiesis status in patients with severe sepsis developed after combined mechanical trauma

S. F. Bagненко, L. P. Pivovarov, M. E. Malyshev, O. B. Ariskina, I. V. Osipova

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg

Granulocytopoiesis changes investigated in 79 patients with mechanical trauma combined with various currents of traumatic disease. In patients with severe post-traumatic sepsis observed violation mature myeloid cells in the bone marrow, directly associated with the level of hypoxia and development of oxidative stress. With increased production of early progenitor cells in the bone marrow of victims is a shortage of differentiated progenitor cells (myelocytes and metamyelocytes) and depletion of bone marrow pool of mature granulocyte cells.

Key words: combined trauma, inflammation, neutrophils, granulocytopoiesis, posttraumatic sepsis

Тяжелая сочетанная механическая травма характеризуется высоким уровнем септических осложнений (25–40%) [1], которые развиваются у пострадавших уже в раннем периоде травматической болезни. У 9–13% таких пациентов наблюдается развитие тяжелого сепсиса, ассоциированного с системным воспалением, очагами гнойной инфекции и

нарастающей полиорганной недостаточностью.

Развитие тяжелого сепсиса обусловлено выраженными нарушениями противоинфекционной резистентности, важнейшим компонентом которой в остром периоде травмы является функциональная недостаточность нейтрофильных гранулоцитов. В первые часы после травмы про-

исходит усиление как поглотительной, так и бактерицидной активности последних [2, 3]. Однако уже через 24 ч функциональная активность нейтрофилов крови снижается [4, 5]. Нарушение функций нейтрофилов как основной популяции, обеспечивающей немедленную антибактериальную защиту, может быть обусловлено также и нарушением разных эта-

пов гранулоцитопоза в костном мозге при тяжелой травме.

Цель исследования состояла в изучении изменений гранулоцитопоза у пострадавших с сочетанной механической травмой и тяжелым сепсисом, развившимся в раннем посттравматическом периоде, выявлении связи этих изменений с тяжестью травмы и травматической болезнью.

Материалы и методы

Обследованы 79 пострадавших с сочетанной механической травмой и шоком II–III степени, поступивших в протившоковое отделение НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. В дальнейшем, в зависимости от характера течения травматической болезни, из общей группы были выделены 11 пострадавших с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) без инфекционных осложнений (1-я группа, средний возраст — 35,6±6,3 года) и 25 пострадавших с развившимся тяжелым сепсисом, ТС (2-я группа), который диагностировали на 4–6-е сутки после травмы. 14 человек 2-й группы умерли на 5–14-е сутки после травмы. Контрольную группу составили 30 здоровых волонтеров (средний возраст — 35,8±6,9 года). Тяжесть травмы оценивали по величине ISS (Injury Severity Score). Развитие ССВО и ТС определяли по наличию признаков, представленных в рекомендациях Калужской согласительной конференции (2004), табл. 1.

У пациентов исследовали костный мозг, полученный посредством пункции грудины, при поступлении в стационар, через 3 и 5 сут после травмы. Подсчитывали цитоз и миелограмму. Содержание CD34+ и CD117+ (маркеры клеток-предшественников) в пунктатах костного мозга определяли с помощью иммуноцитохимического метода (моноклональные антитела Novocastra, UK). Содержание IL-1β, IL-3, IL-6, IL-8 и ГМ-КСФ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, Австрия). Оксидантную активность клеток крови и костного мозга оценивали по уровню хемолюминесценции крови (люминометр 1251, BIO-ORBIT). Статистическая обработка результатов исследования осу-

Таблица 1. Общая характеристика пострадавших с сочетанной механической травмой

Группа	Количество пострадавших			Средний возраст, лет	Величина ISS
	всего	выживших	умерших		
1-я (ССВО)	11 (31%)	11 (100%)	0 (0%)	35,6±6,3	14,2±4,1
2-я (ТС)	25 (69%)	11 (44%)	14 (56%)	39,4±9,1	26,8±6,6*

* $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с 1-й группы.

ществлена с помощью программ Excel и Statistica for Windows.

Результаты и обсуждение

Как известно, гипоксия раннего генеза вызывает активацию костномозгового кровообразования и усиление миграции клеток из костного мозга в кровь [6, 7]. Через 24 ч после поступления в протившоковое отделение у пострадавших обеих групп наблюдали уменьшение PaO_2 в артериальной крови, но у пациентов 2-й группы снижение сохранялось до 5-х суток наблюдения (табл. 2).

Одновременно у пациентов этой группы мы наблюдали усиление оксидантной активности клеток крови (рис. 1). Это может свидетельствовать об усилении

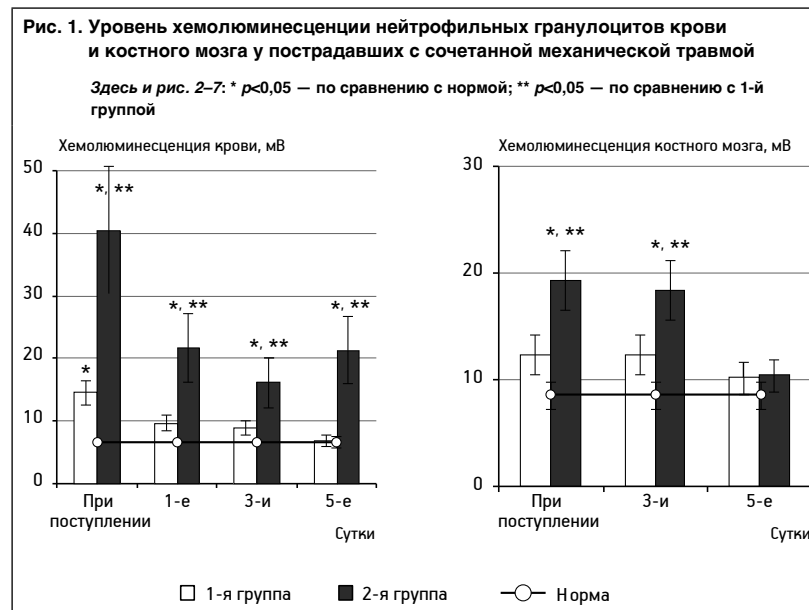
свободнорадикального окисления вследствие недостаточного снабжения клеток кислородом и развитии тканевого компонента гипоксии смешанного типа.

В связи с этим, представляло интерес измерение оксидантной активности клеток костного мозга. Результаты измерения показали, что у больных 2-й группы хемолюминесценция клеток костного мозга усилена на 40% по сравнению с пациентами 1-й группы на протяжении 72 ч после инцидента (см. рис. 1). Таким образом, у пациентов с признаками смешанной гипоксии наблюдается усиление свободнорадикального окисления и в клетках костного мозга. Избыточная продукция оксидантов отражает

Таблица 2. Уровень PaO_2 в артериальной крови у пациентов с сочетанной механической травмой

Группа	Уровень PaO_2 , мм рт. ст.			
	поступление	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1-я (ССВО)	88,0±6,3	78,7±7,3*	92,3±8,4	85,5±5,2
2-я (ТС)	82,5±7,9	64,7±8,4**	70,7±6,6**	74,3±5,2*
Контрольная	93,8±3,5			

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольным показателем; ** $p < 0,05$ по сравнению с пациентами 1-й группы.



усиление внутриклеточных окислительных процессов и нарушение функциональной активности клеток.

У преимущественного числа пострадавших обеих групп общее количество миелокариоцитов в костном мозге было снижено по сравнению с нормой ($35,2-120,3 \cdot 10^9/\text{л}$). У пациентов 2-й группы количество клеток составляло $19,2-46,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (среднее значение $24,6 \pm 12,1 \cdot 10^9/\text{л}$) и не отличалось от значений у пациентов 1-й группы — $22,4-52,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (среднее значение $29,8 \pm 14,2 \cdot 10^9/\text{л}$). При этом наблюдали достоверную зависимость количества клеток в костном мозге от уровня PaO_2 в крови пострадавших ($r=0,81$) при поступлении в стационар.

В основе костномозгового кроветворения лежит усиление про-

лиферации и дифференциации ранних клеток-предшественников. Коммитированные предшественники эритро- и миелопоэза, моноцито- и лимфопоэза имеют фенотип $\text{CD}34+\text{CD}117+$. По мере созревания клетки теряют сначала маркер $\text{CD}34$, а рецептор фактора стволовых клеток $\text{CD}117$ определяется вплоть до унипотентных клеток — промиелоцитов и миелоцитов [7].

У всех пострадавших количество $\text{CD}34+$ клеток в костном мозге было повышено вплоть до 5-х суток после травмы (рис. 2). Количество $\text{CD}117+$ -клеток-предшественников в костном мозге пострадавших 2-й группы на 3-и и 5-е сутки было достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы и достоверно коррелировало с уровнем PaO_2 на 3-и ($r=-0,78$) и 5-е сутки ($r=-0,82$) после травмы.

Рис. 2. Содержание $\text{CD}34+$ и $\text{CD}117+$ клеток в костном мозге пострадавших с сочетанной механической травмой

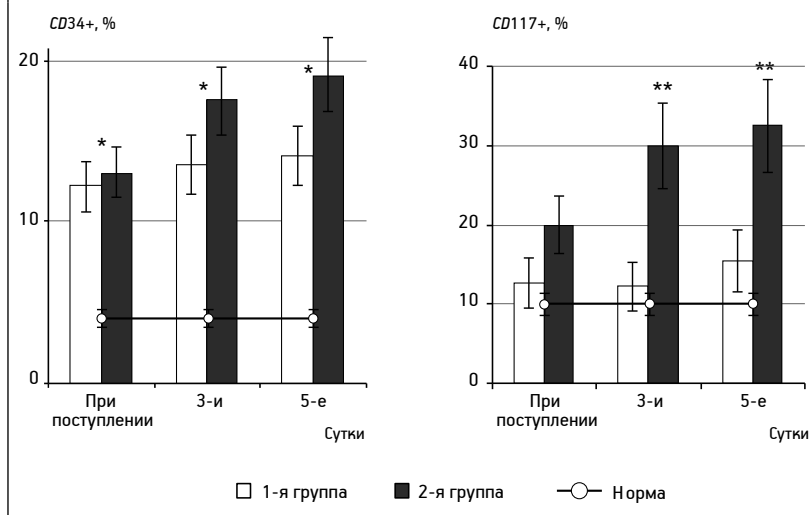
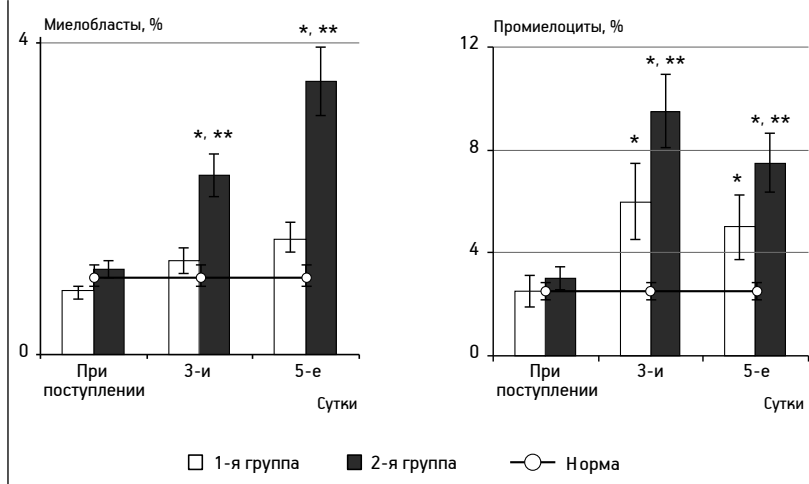


Рис. 3. Содержание миелобластов и промиелоцитов (%) в костном мозге пострадавших с сочетанной механической травмой



Таким образом, в костном мозге, вне зависимости от тяжести воздействия патогенетических факторов травмы и шока, сохраняется количество ранних предшественников кроветворения, при этом у пострадавших с ТС с 3-х суток после инцидента наблюдается повышенное число клеток, экспрессирующих рецептор к фактору стволовых клеток.

Морфологическое исследование препаратов костного мозга выявило увеличение относительного содержания миелобластов (ранних коммитированных предшественников) и промиелоцитов у пострадавших с ТС на 3-и и 5-е сутки после травмы по сравнению с нормальными значениями и с содержанием этих клеток у пациентов без гнойных осложнений (рис. 3).

В то же время, мы наблюдали достоверное уменьшение содержания поздних коммитированных предшественников — миелоцитов и метамиелоцитов — в костном мозге при поступлении у пострадавших обеих групп (рис. 4). Показатель миелоцитов отрицательно коррелировал с уровнем PaO_2 в крови при поступлении ($r=-0,88$) и на 3-и сутки после травмы ($r=-0,73$).

Относительное содержание зрелых сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге незначительно увеличивалось у пострадавших обеих групп при поступлении, однако у пациентов с ТС этот показатель прогрессивно снижался к 5-м суткам наблюдения (рис. 5). Содержание зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов в КМ снижалось пропорционально уровню PaO_2 в крови на 3-и сутки после травмы ($r=0,81$).

Таким образом, в костном мозге пострадавших на уровне дифференцированных клеток-предшественников гранулоцитопоэза, уже способных осуществлять специализированные функции, необходимые для противомикробной защиты (миелоцитов и метамиелоцитов), мы наблюдали уменьшение их количества, несмотря на повышенную продукцию ранних клеток-предшественников. Для полноценного созревания нейтрофильных гранулоцитов необходимо как достаточное количество стволовых клеток, так и их дифференциация в зрелые мие-

лоидные клетки под воздействием цитокинов — гемопоэтинов.

К цитокинам, регулирующим гранулоцитопоез, относят *IL-3*, ГМ-КСФ, Г-КСФ и провоспалительные цитокины, активирующие кроветворение, — *IL-1β*, *IL-6*, *TNFα*. Так, ГМ-КСФ стимулирует пролиферацию и дифференциацию практически всех клеток-предшественников миелоидного ряда на ранних этапах их развития. В крови пациентов обеих групп мы наблюдали содержание в сыворотке крови ГМ-КСФ в диапазоне 0–2,5 пг/мл (норма 0,5±0,5 пг/мл), а *IL-1β* — 2,1–3,3 пг/мл (норма — 3,5±1,7 пг/мл) на протяжении всего срока наблюдения.

IL-3 является плеiotропным фактором, который стимулирует пролиферацию, дифференциацию ранних клеток-предшественников разных клеточных линий. Уровень *IL-3* в сыворотке крови обеих групп пострадавших был минимален (0–2,5 пг/мл) и не отличался от нормы. *IL-6* в комбинации с *IL-3* индуцирует пролиферацию примитивных гемопоэтических клеток-предшественников, включая предшественников гранулоцитопоеза [8]. У больных обеих групп мы наблюдали увеличение содержания *IL-6* в течение первых суток после травмы (рис. 6), что характерно для острой реакции на тяжелые повреждения. Максимальный уровень цитокина наблюдали у пациентов с ТС при поступлении, но уже через одни сутки содержание *IL-6* снижалось в 6 раз и достигало нормального значения. Уровень цитокина при поступлении достоверно коррелировал с величиной ISS ($r=0,62$), но корреляции с уровнем PaO_2 в крови и количеством клеток миелоидного ряда в костном мозге мы не наблюдали.

Вместе с тем, увеличение содержания в крови воспалительных цитокинов *IL-6*, *IL-8* и *IL-18* в остром периоде травмы приводит к удлинению срока жизни нейтрофильных гранулоцитов [9]. Как видно на рис. 7, увеличение содержания *IL-8* в крови наблюдается во время шока и в периоде ранней реакции на травму у всех пострадавших, но уже через одни сутки и вплоть до 5-х суток после травмы достоверно выше у пациентов с ТС.

Рис. 4. Содержание миелоцитов и метамиелоцитов в костном мозге у пострадавших с сочетанной механической травмой

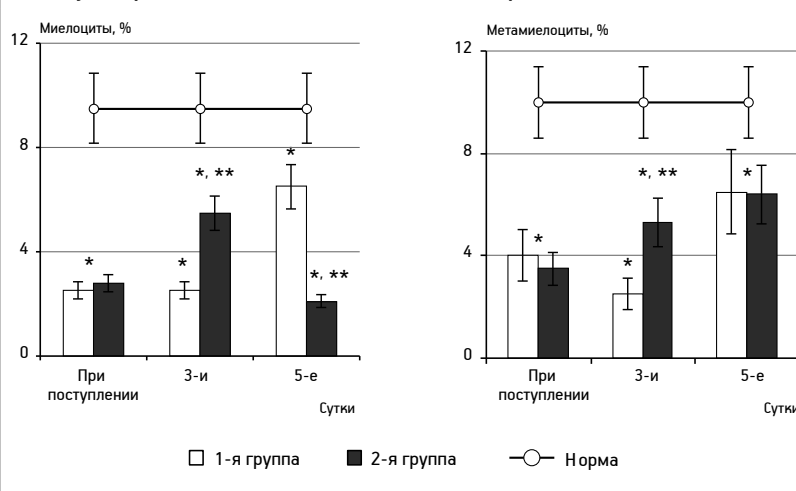


Рис. 5. Содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в костном мозге у пострадавших с сочетанной механической травмой

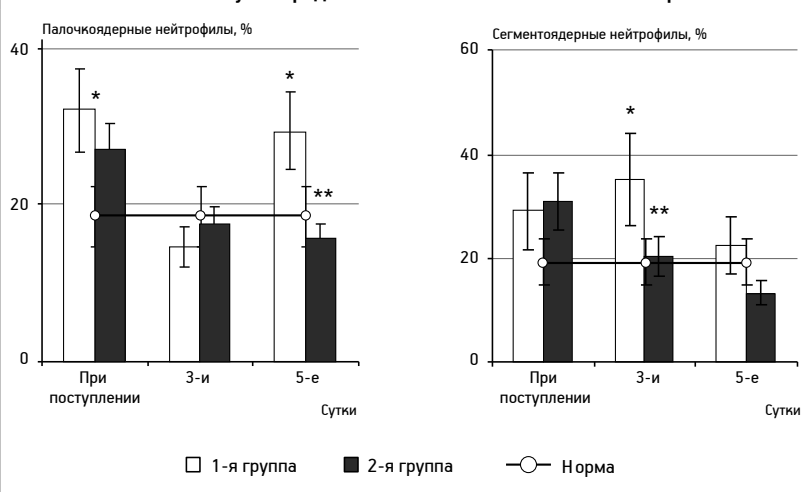


Рис. 6. Содержание *IL-6* в сыворотке у пострадавших с сочетанной механической травмой

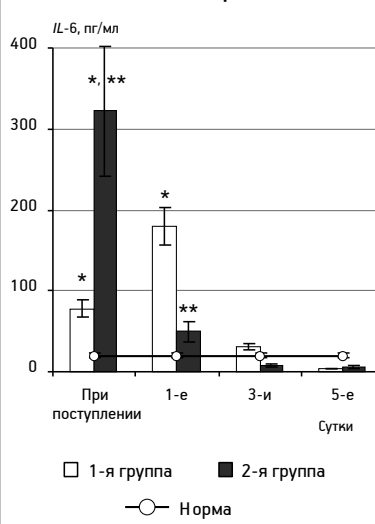
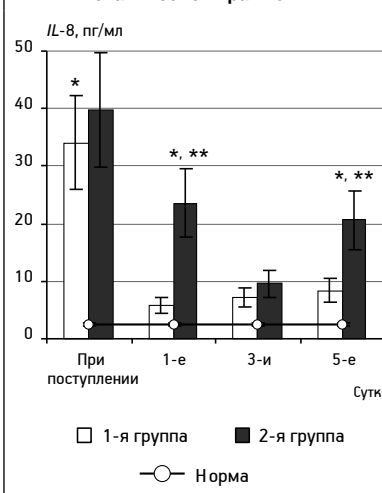


Рис. 7. Содержание *IL-8* в сыворотке у пострадавших с сочетанной механической травмой



Известно, что увеличение содержания *IL-8* в крови обусловлено активацией моноцитов и тканевых макрофагов, вызванной бактериальными антигенами. Одновременно сам цитокин является важнейшим хемотаксическим фактором для нейтрофильных гранулоцитов, обеспечивая направленное движение микрофагоцитов в зону присутствия бактерий и продуктов их жизнедеятельности [8, 10]. В проведенных ранее исследованиях в остром периоде травматической болезни было показано выраженное снижение направленной миграции нейтрофильных гранулоцитов, обусловленное влиянием сывороточных факторов [5]. Это приводит к нарушению аккумуляции активированных лейкоцитов в очаге повреждения и является важным фактором развития системного воспаления. Итак, содержание *IL-8* в крови может быть фактором, обуславливающим усиление миграции гранулоцитов из костного мозга в кровотоки и одновременно — фактором нарушения миграции клеток из микрососудистого русла в ткани.

Заключение

У пациентов с тяжелой сочетанной механической травмой

наблюдается прогрессирующее нарушение созревания клеток миелоидного ряда в костном мозге, прямо ассоциированное с уровнем смешанной гипоксии. При повышенной продукции ранимых клеток-предшественников в костном мозге пострадавших мы наблюдали дефицит дифференцированных клеток-предшественников гранулоцитопоза (миелоцитов и метамиелоцитов), уже способных осуществлять специализированные функции, необходимые для противоинфекционной защиты.

Особенностью пострадавших с развившимся тяжелым посттравматическим сепсисом явилось развитие оксидантного стресса, затрагивающего, в том числе, и клетки миелоидного ряда костного мозга. Также в костном мозге пострадавших с тяжелым сепсисом наблюдали истощение пула зрелых клеток гранулоцитарного ряда.

Литература

1. Козлов В. К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики // Цитокины и воспаление. 2006. Т. 5. № 2. С. 15–29.
2. Faist E., Angele M. K., Zelder S. *Immunoregulation in shock, trauma and sepsis. Immune response in the critically ill.* New York—Berlin—Heidel-

berg: Springer-Verlag, 1999. P. 312–334.

3. Paladino L., Subramanian R. A., Bonilla E., Sinert R. H. *Leukocytosis as prognostic indicator of major injury* // West J. emerg. Med. 2010. Vol. 11(5). P. 450–455.

4. Пивоварова Л. П., Арускина О. Б., Кладухина Н. А. и др. Иммунологические критерии инфекционных осложнений при тяжелой механической травме // В кн.: Сочетанная и множественная механическая травма. СПб., 1997. С. 127–141.

5. Kaufmann I., Hoelzl A., Schliephake F. et al. *Polymorphonuclear leukocyte dysfunction syndrome in patients with increasing sepsis severity* // Shock. 2006. Vol. 26(3). P. 254–261.

6. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988.

7. Whichard Z. L., Sarkar C. A., Kimmel M., Corey S. G. *Hematopoiesis and its disorders: a systems biology approach* // Blood. 2010. Vol. 115(12). P. 2339–2347.

8. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.

9. Ayala A., Chung C., Grutkoski P. S. et al. *Mechanisms of immune resolution* // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31, Suppl. 8. S. 558–571.

10. Пинегин Б. В., Маянский А. Н. Нейтрофилы: структура и функция // Иммунология. 2007. № 6. С. 374–387.