

Том 7, № 1, 2009

инфекции в хирургии



РАСХИ

www.sia-r.ru

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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



РАСХИ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

**Издательство
«Эскулап»**

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

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

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

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

Все права защищены.
© «Эскулап», 2009



инфекции в хирургии

Том 7

№ 1, 2009

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

И.А. Ерюхин
Б.Р. Гельфанд

Заместители главных редакторов:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. 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. Климко (Санкт-Петербург)
О.Б. Лоран (Москва)
Ю.С. Полушин (Санкт-Петербург)
В.П. Сажин (Рязань)
С.В. Свиридов (Москва)
Я.Н. Шойхет (Барнаул)
А.И. Ярошецкий (Москва)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пути оптимизации хирургического лечения гнойно-воспалительных осложнений травмы почек

И.В. Сорока, Г.Ш. Шанава, В.В. Стецик 5

Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара

С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Л.Н. Попенко 8

Хирургическое лечение острого холангита и билиарного сепсиса при стриктурах терминального отдела общего желчного протока

А.Ю. Корольков 13

Ультраструктурные изменения печени при остром холангите, билиарном сепсисе и после каркасного транспеченочного стентирования

А.Ю. Корольков 16

Значение и возможности ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки больных с острым деструктивным панкреатитом

С.Ф. Багненко, В.М. Луфт, Е.В. Захарова, В.Р. Гольцов, А.Ю. Рысс, А.В. Лапицкий 20

Бактериофаги как факторы формирования госпитальных штаммов и средства борьбы с внутрибольничными инфекциями

Б.И. Асланов, Л.П. Зуева, В.Ю. Хорошилов 25

Стафилококковое носительство среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов

А.Е. Гончаров, Л.П. Зуева, Н.В. Фоменкова, О.Н. Леонова 30

Иммуномодулирующая терапия в лечении пациентов с рожистым воспалением в остром периоде заболевания

О.Б. Чернышев, А.В. Петров, А.В. Демьянов, А.В. Ремезов, М.А. Шатиль, А.С. Симбирцев, Н.А. Бубнова. . . 34

Проблема инфекции мочевых путей после хирургической коррекции недержания мочи при напряжении

Е.И. Новиков, И.В. Сорока, П.Г. Сорока 39

Пути оптимизации хирургического лечения гнойно-воспалительных осложнений травмы почек

И.В. Сорока, Г.Ш. Шанава, В.В. Стецик

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

Диагностика и лечение забрюшинных гнойно-воспалительных заболеваний претерпели кардинальные изменения только на протяжении последних тридцати лет [1, 2]. Первое описание успешного хирургического лечения паранефрита относится к 1474 г. и выполнено Colot, однако до появления и совершенствования методов ультразвуковой диагностики (УЗД) и компьютерной томографии около 30% забрюшинных абсцессов идентифицировались по данным аутопсии [5].

Общепринятый, преимущественно консервативный подход к лечению травмы почек требует последующего динамического контроля за образовавшимися подкапсульными и забрюшинными гематомами. Экстравазация мочи, ее инфицирование могут привести к формированию забрюшинных и паранефральных гнояников, что рассматривается как один из неблагоприятных вариантов развития осложнений тяжелой травмы почек [2, 6]. Присоединение вторичной инфекции на фоне посттравматического иммунодефицита и нарушения уродинамики у пострадавших приводят к развитию пиелонефрита с исходом в самостоятельные заболевания — паранефрит и абсцесс почки [2, 3]. Гнойно-воспалительные осложнения, как правило, требуют оперативных вмешательств [2].

За последние десятилетия, благодаря внедрению наукоемких медицинских технологий, в качестве альтернативы традиционным открытым оперативным вмешательствам при развитии гнойно-воспалительных заболеваний почки, паранефральной и забрюшинной клетчатки стали применять малоинвазивные способы лечения — перкутанный и люмбоскопический [1, 4, 7]. В структуре лечебных мер мало-

инвазивные методы занимают от 37,5% [8] до 64,3% [9], а по некоторым источникам — 100% [10], открытые операции — до 56% [8]. Более широкое использование малоинвазивных пункционных методов, как правило, ограничено невозможностью адекватного дренирования очага из-за его локализации (передняя поверхность почки, верхний полюс), структуры (многокамерность) или размеров [5, 7, 10, 11]. При этом открытые операции излишне травматичны, сопряжены с инфицированием обширной операционной раны, характеризуются длительными сроками лечения, а в 36% случаев чаще всего заканчиваются удалением почки [7].

Таким образом, целью данного исследования явилось определение возможностей малоинвазивных методов лечения при гнойно-воспалительных осложнениях травмы почек.

Материалы и методы

Изучены истории болезни 538 пострадавших с закрытыми и открытыми травмами почек, доставленных в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе за период с 1986 по 2008 г. Из них у 395 (73,4%) были сочетанные, а у 143 (26,6%) — изолированные повреждения почек. Гнойно-

воспалительные осложнения, требующие оперативного лечения, развились у 48 (12,2%) пострадавших с сочетанными и у 10 (7%) — с изолированными травмами почек. Виды гнойно-воспалительных осложнений травмы почек представлены в *табл. 1*.

Выбор метода лечения гнойно-воспалительных осложнений варьировал от малоинвазивных способов (перкутанных и эндовидеохирургических) до традиционных открытых оперативных вмешательств (*табл. 2*).

Необходимо отметить, что доминирование традиционных оперативных вмешательств в исследуемом материале было обусловлено тем, что в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе до 2001 г. выполняли только открытые операции при гнойно-воспалительных осложнениях травмы почек.

Перкутанную санацию с дренированием паранефрита и абсцесса почки выполняли по стандартной методике подультразвуковым контролем. Для дренирования гнойного очага применяли одноили двухшаговую технику установки катетера № 1–4 мм по шкале Шарьера в гнойную полость. Полученный гной исследовали на возбудителей инфекции и их

Таблица 1. Гнойно-воспалительные осложнения травмы почек, потребовавшие хирургического лечения, n = 58

Посттравматические ренальные осложнения	Пострадавшие с повреждениями				Итого	
	сочетанными, n = 48		изолированными, n = 10			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Паранефрит	21	43,8	5	50	26	44,8
Абсцесс почки	8	16,7	2	20	10	17,2
Нагноение забрюшин- ной гематомы	19	39,6	3	30	22	37,9
<i>Всего</i>	48	100	10	100	58	100

Таблица 2. Примененные методы хирургического лечения гнойно-воспалительных осложнений травм почек, $n = 58$

Характер хирургических вмешательств	Пострадавшие	
	абс. число	%
Перкутанная санация и дренирование паранефрита, абсцесса	6	10,3
Люмбоскопическая санация и дренирование паранефрита, абсцесса	11	19
Люмбоскопическая санация и дренирование нагноившейся гематомы	7	12,1
Люмботомия, санация и дренирование паранефрита и абсцесса	19	32,8
Люмботомия, санация и дренирование нагноившейся гематомы	15	25,9
<i>Всего</i>	58	100

чувствительность к антибактериальным препаратам. Через катетер осуществляли ирригацию паранефральной клетчатки или полости абсцесса почки антисептическими растворами.

Люмбоскопическую санацию с дренированием паранефрита или абсцесса почки делали под эндовидеоскопическим контролем (патент № 2317027 от 20.02.2008). При паранефрите выполняли вскрытие окологречной фасции, эвакуацию гноя, иссечение некротизированных тканей, дренирование паранефральной и забрюшинной клетчатки. При абсцессе почки в ходе люмбоскопии мобилизовывали и вскрывали капсулу, аспирировали гной, выполняли некрэктомию и дренирование полости абсцесса, паранефральной и забрюшинной клетчатки. Через дренажи промывали полости абсцесса антисептическими растворами. При нагноении забрюшинной гематомы в ходе люмбоскопии выполняли санацию и дренирование забрюшинной клетчатки. В большинстве случаев люмбоскопию сочетали с интраоперационным проведением УЗИ гнойных затеков в забрюшинной и паранефральной клетчатке. Во всех случаях аспирируемый гной подвергали бактериологическому исследованию, по результатам

которого корректировали антибактериальную терапию.

Открытые оперативные вмешательства — люмботомию, декапсуляцию почки, нефростомию, санацию с дренированием паранефрита, абсцесса и нагноившейся забрюшинной гематомы — выполняли традиционными способами.

Результаты и обсуждение

Выбор метода лечения при гнойно-воспалительных осложнениях травмы почек зависел от состояния пострадавшего, размеров и локализации гнойного очага, подвижности почки, выраженности рубцового процесса, которые оценивали по результатам УЗИ и компьютерной томографии. В первую очередь при этом рассматривалась возможность выполнения менее инвазивного перкутанного вмешательства. Однако, учитывая анатомическое расположение почечных сосудов и внутренних органов, для перкутанного дренирования подбирали пациентов с локализацией гнойных очагов по задней или латеральной поверхности почки и паранефральной клетчатки, что ограничивало возможности применения данного метода. Также существенным ограничением к применению данного метода являлось наличие

обширных гнойных затеков в паранефральной клетчатке. Так, из 11 (19%) пациентов, которым был применен перкутанный метод, у 5 (45,5%) пришлось осуществить позднюю конверсию (люмбоскопию — у 2 и люмботомию — у 3) в связи с неадекватностью дренирования гнойного очага. У остальных 6 (54,5%) пациентов рецидивов гнойного осложнения ни в раннем, ни в позднем послеоперационном периодах не наблюдалось.

Пострадавшим, которым технически невозможно было применить лечение перкутанным способом, предполагалось выполнить люмбоскопическую санацию и дренирование гнойного очага. Противопоказаниями для них являлись выраженный рубцовый процесс в забрюшинном пространстве и избыточное развитие жировой клетчатки. Так, у 4 (15,4%) пострадавших с паранефритом при люмбоскопии мобилизация паранефральной клетчатки из-за выраженного рубцового процесса оказалась технически невозможной, в результате им была выполнена конверсия-люмботомия. У остальных пациентов, которым была сделана люмбоскопическая санация и дренирование абсцесса почки, гнойного паранефрита и нагноившейся забрю-

Таблица 3. Сравнительный анализ применяемых методов оперативного лечения гнойно-воспалительных осложнений травм почек

Метод	Время выполнения операции, мин	Кровопотеря, мл	Койко-день
Перкутанное дренирование паранефрита, абсцесса, $n = 6$	21,7±4	46,7±8,8	8,5±0,8
Люмбоскопия, дренирование паранефрита, абсцесса, $n = 11$	79,1±4,8	207,3±11	10,3±0,6
Люмбоскопия, дренирование нагноившейся забрюшинной гематомы, $n = 7$	76,4±11,4	328,6±68	9,3±0,7
Люмботомия, дренирование паранефрита, абсцесса, $n = 19$	64,2±3	339,5±42,7	9,5±0,4
Люмботомия, дренирование нагноившейся гематомы, $n = 15$	56,3±2,9	380±24,3	10,9±0,5

шинной гематомы, рецидивов гнойно-воспалительных осложнений не наблюдалось. У 9 (50%) пациентов для определения распространенности гнойного очага при люмбоскопии интраоперационно проводили УЗИ, что сокращало время выполнения оперативного вмешательства.

Пострадавшим с выраженным рубцовым процессом в забрюшинном пространстве, с избыточной подкожно-жировой клетчаткой и обширными гнойными затеками выполняли традиционную люмботомию. В табл. 3 представлено сравнение применяемых хирургических методов лечения гнойно-воспалительных очагов по продолжительности операции, кровопотере и койко-дню.

Данные табл. 3 демонстрируют, что перкутанный способ по продолжительности и объему кровопотери являлся наименее травматичным методом лечения гнойно-воспалительных осложнений травмы почек.

Люмбоскопический способ, являясь полностью визуально контролируемым, позволял выполнять санацию и дренирование гнойных очагов любых локализаций и распространенности. Следует отметить, что люмбоскопическим методом технически проще было выполнять санацию и дренирование нагноившихся забрюшинных гематом, по-

скольку патологический процесс был ограничен в пределах забрюшинной клетчатки. При паранефрите и абсцессе почки люмбоскопическая мобилизация гнойного очага увеличивала время на выполнение оперативного вмешательства, в сравнении с открытыми операциями, что мы связываем с еще недостаточным опытом применения этих операций.

Открытые оперативные вмешательства после 2001 г. в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе выполняли только в случае невозможности проведения перкутанной или люмбоскопической санации и дренирования гнойного очага.

Выводы

При развитии гнойно-воспалительных осложнений травмы почек в первую очередь следует рассматривать применение перкутанных и люмбоскопических методов, позволяющих достичь таких же результатов, как и при традиционных открытых операциях, не меняя при этом фундаментальных принципов и основ лечения гнойных заболеваний.

Литература

1. Мартюв А.Г., Лопаткин Н.А. Эффективность и перспективы современной эндоурологии. Сб. ст. М., X Российский съезд урологов. 2002. С. 65–84.

2. Руководство по урологии: В 3 т. / Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: Медицина, 1998. Т. 3.

3. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Берников Е.В. Функциональное состояние почек у больных, перенесших гнойный пиелонефрит // Урология. 2008. № 5. С. 3–7.

4. Теодорович О.В., Гаджиев А.Н. Чрескожное пункционное дренирование почек. Сб. ст. М., X Российский съезд урологов. 2002.

5. Meng M.V., Mario L.A., McAninch J.W. Current treatment and outcomes of perinephric abscesses // J. Urol. 2002. Vol. 168(4 Pt. 1). P. 1337–1340.

6. Kamoto A., Takao T., Kawashima A. et al. A case of retroperitoneal abscess by anaerobic bacteria // Hinyokika Kyo. 2004. Vol. 50(10). P. 771–720.

7. Castillo O., Vitagliano G., Díaz M. et al. Lumbaroscopic drainage of retroperitoneal abscess. Case report // Actas urol. esp. 2006. Vol. 30(7). P. 711–713.

8. Coelho R.F., Schneider-Monteiro E.D., Mesquita J.L. et al. Renal and perinephric abscesses: analysis of 65 consecutive cases // Wld J. surg. 2007. Vol. 31(2). P. 431–436.

9. Lee B.E., Seol H.Y., Kim T.K. et al. Recent clinical overview of renal and perirenal abscesses in 56 consecutive cases // Korean J. Int. Med. 2008. Vol. 23(3). P. 140–148.

10. Shu T., Green J.M., Oribuela E. Renal and perirenal abscesses in patients with otherwise anatomically normal urinary tracts // J. Urol. 2004. Vol. 172(1). P. 148–150.

11. Dembry L.M., Andriole V.T. Renal and perirenal abscesses // Infect. Dis. Clin. North Amer. 1997. Vol. 11(3). P. 663–680.

Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара

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

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

Одной из принципиальных проблем современной медицины является рост устойчивости к антибактериальным препаратам возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций [1–3, 10]. Эта проблема характерна как для глобального уровня (страна, регион), так и для местного, локального (стационар, отделение).

В повседневной клинической практике это означает, что такие инфекции (вызванные проблемными полирезистентными штаммами микроорганизмов) не поддаются традиционным схемам лечения [3, 5]. Широкое распространение метициллинрезистентного стафилококка, пенициллинрезистентных пневмококков, энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия, приводит к необходимости использования новых и, как правило, существенно более до-

рогостоящих антибактериальных препаратов [1, 2, 5, 13].

Нерациональная антибиотикотерапия и, как следствие, возросшая резистентность микроорганизмов увеличивают сроки пребывания больных в стационарах, приводят к серьезным осложнениям и летальным исходам, наносят существенный экономический ущерб [3–5]. Общеизвестный факт, что у пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными резистентными штаммами *E. coli* и *K. pneumoniae*, отмечается более высокая летальность, что отчасти может объясняться задержкой начала адекватной антимикробной терапии [1, 6, 10, 11, 14].

Рациональная эффективная эмпирическая антибактериальная терапия инфекционных патологий в стационаре, в целом, и внутрибольничных инфекций, в частности, невозможна без мониторинга этиологической структуры возбудителей госпитальных инфекций и их чувствительности

к антибактериальным препаратам в каждом конкретном учреждении, подразделении, отделении [7–9].

Именно результаты мониторинга антибиотикорезистентности микроорганизмов являются основой выработки рекомендаций и стандартов по антибактериальной терапии отдельных нозологий в каждом конкретном отделении и базой для формирования больничного формуляра лекарственных средств [3, 5].

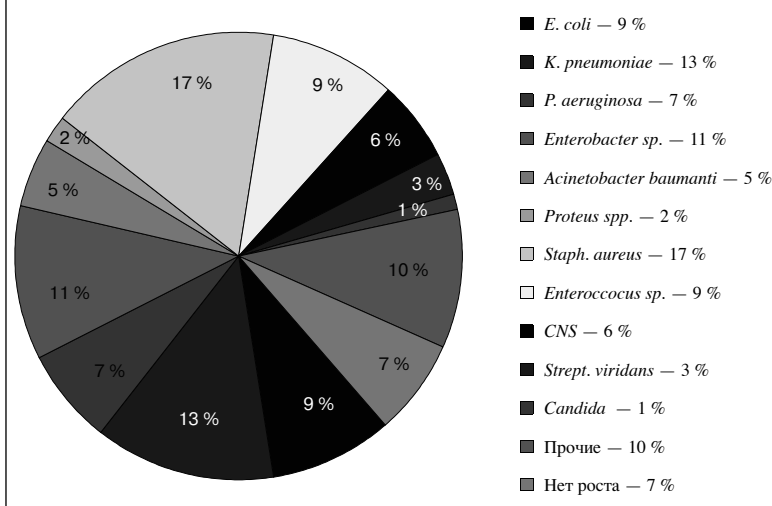
К сожалению, в Российской Федерации отсутствует единая система контроля за резистентностью микробной флоры, что не позволяет оценить ситуацию не только в целом по стране, но и в отдельном регионе. Имеются лишь единичные работы, характеризующие состояние конкретного стационара, по которым можно судить о важности проблемы в целом.

Материалы и методы

Значительный вклад в реализацию программы мониторинга антибиотикорезистентности в стационаре внесло внедрение в работу программы WHONET, предложенной и разработанной экспертами ВОЗ. Это система, которая не только обеспечивает генерацию отчетов по отдельным пациентам, но также формирует базу данных по всем выделенным микробам и позволяет создавать отчеты, описывающие ситуацию по антибиотикорезистентности в отдельных подразделениях и в стационаре в целом.

Путем изучения базы данных WHONET был проведен анализ основных выделенных микроорганизмов и спектр их антибиотикочувствительности в стационаре за 2007–2008 гг. В микробиологической лаборатории использовали методы

Рис. 1. Результаты исследования микробиологического профиля отделения хирургической реанимации и интенсивной терапии за 2007 год. Спектр основных микроорганизмов, выделенных в ОРИТ



посева биоматериала и идентификации выделенных микроорганизмов в соответствии с Приказом № 535. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводили диско-диффузионным методом по стандартам NCCLS.

Общепринятой является методика контроля за основными проблемными микроорганизмами как в стационаре в целом и в отдельных отделениях, так и в наиболее проблемных, с точки зрения развития внутрибольничных инфекций, структурах (отделения реанимации и интенсивной терапии, ожоговые отделения).

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 (*K. pneumoniae*, *EBSL(+)*)*
- 4) синегнойная палочка (*P. aeruginosa*);
- 5) ванкомицинрезистентные энтерококки (*VRE*).

При изучении структуры антибиотикорезистентности выделенных возбудителей были проанализированы основные отделения хирургического профиля, отделения анестезиологии и реанимации.

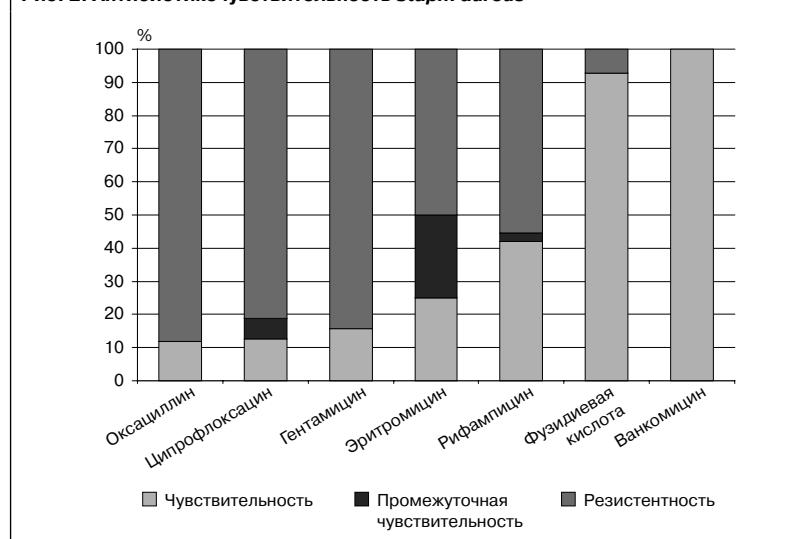
Результаты и обсуждение

В настоящей работе представлены данные по микробиологическому анализу спектра возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля это — отделение стационара, оказывающее круглосуточную экстренную помощь, развернуто на 24 койки, и в течение года в нем лечатся около 8 тыс. пациентов. В среднем, микробиологическому исследованию подвергают около 10% пациентов, находящихся в отделении. Как правило, отбор материала для бактериологического исследования производят при инфекционных нозологиях или при осложненном течении основного неинфекционного заболевания (травмы). К сожалению, как показывает статистика, 90% проб крови берут на фоне проводимой антибиоти-

Таблица 1. Антибиотикорезистентность *Staph. aureus*

Антибиотик	Количество штаммов		
	чувствительных, %	с промежуточной чувствительностью, %	резистентных, %
Оксациллин	11,9	0	88,1
Ципрофлоксацин	12,5	6,2	81,3
Гентамицин	15,8	0	84,2
Эритромицин	25	25	50
Рифампицин	42,1	2,6	55,3
Фузидиевая кислота	92,9	0	7,1
Ванкомицин	100	0	0

Рис. 2. Антибиотикочувствительность *Staph. aureus*



котерапии, что нередко искажает истинную картину микробиологического пейзажа.

Как оказалось, чаще всего выделяемыми в ОРИТ при инфекционно-воспалительных осложнениях и заболеваниях были следующие микроорганизмы (рис. 1): золотистый стафилококк (*Staph. aureus*) — 18%, клебсиелла (*K. pneumoniae*) — 13%, энтеробактер (*Enterobacter sp.*) — 11%, кишечная палочка (*E. coli*) — 9%, энтерококки (*Enterococcus sp.*) — 9%, синегнойная палочка (*Ps. aeruginosa*) — 7%, ацинетобактер (*Acinetobacter baumanti*) — 5% ($n=816$). При этом, среди всех золотистых стафилококков (*Staph. aureus*) число метициллинрезистентных равно 88,9%!

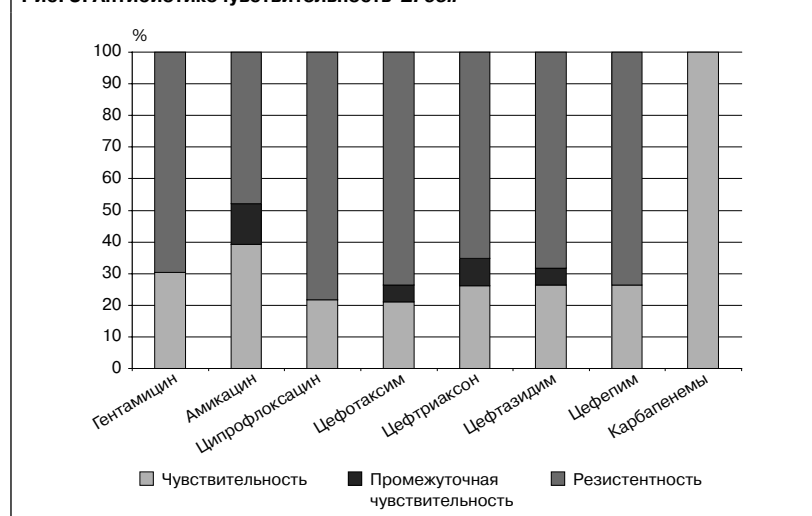
При анализе антибиотикочувствительности *Staph. aureus* выявлено (табл. 1, рис. 2), что 88,9% штаммов является метициллинрезистентными. Это, учитывая перекрестную резистентность, определяет не-

эффективность терапии всеми бета-лактамами антибиотиками — пеницилинами, цефалоспоридами, карбапенемами. Наряду с этим, определяется низкая активность рифампицина (количество чувствительных штаммов на уровне 30%); высокая активность фузидиевой кислоты (количество чувствительных штаммов на уровне 90%); ванкомицин активен в 100% случаев. Таким образом, практически все штаммы метициллинрезистентного *Staph. aureus* являются полирезистентными (резистентность к гентамицину и ципрофлоксацину на уровне резистентности к оксациллину). С практической точки зрения, это означает, что в 90% случаев лечение будет эффективно только с использованием ванкомицина или представителя новой группы оксазолидинонов — линезолида.

E. coli является ведущим возбудителем заболеваний, травм и осложнений органов брюшной

Таблица 2. Антибиотикорезистентность *E. coli*

Антибиотик	Количество штаммов		
	чувствительных, %	с промежуточной чувствительностью, %	резистентных, %
Амикацин	39,1	13	47,9
Ципрофлоксацин	21,7	0	78,3
Цефотаксим	21,1	5,3	73,7
Цефтриаксон	26,1	8,7	65,2
Цефтазидим	26,3	5,3	68,4
Цефепим	26,3	0	73,7
Карбапенемы	100	0	0

Рис. 3. Антибиотикочувствительность *E. coli*Таблица 3. Антибиотикорезистентность *K. pneumoniae* и *Enterobacter sp.*

Антибиотик	Количество штаммов		
	чувствительных, %	с промежуточной чувствительностью, %	резистентных, %
Амикацин	0	6,9	93,1
Ципрофлоксацин	7,1	7,1	85,8
Цефотаксим	4	0	96
Цефтриаксон	3,6	0	96,4
Цефтазидим	4,5	4,5	91
Цефепим	4	0	96
Карбапенемы	100	0	0

полости, наиболее частой патологии в практике ургентной хирургии. Именно лечение инфекций, вызванных кишечной палочкой определило такое широкое, зачастую абсолютно неоправданное, применение цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон и др.) в клинической практике.

При анализе антибиотикорезистентности *E. coli* (табл. 2, рис. 3),

выделенной от пациентов ОРИТ, выявлено, что около 30% выделенных штаммов обладает достаточной чувствительностью к гентамицину и только около 40% чувствительно к амикацину. Уровень резистентности к цефалоспорином 3-го и 4-го поколений — 73,7%!

Следовательно, 73,7% штаммов *E. coli* в ОРИТ являются продуцентами бета-лактамаз рас-

ширенного спектра действия и в лечении требует исключительно использования карбапенемов. К карбапенемам сохраняется абсолютная чувствительность. Столь низкая чувствительность *E. coli* к аминогликозидам является закономерной расплатой за их необоснованно широкое использование и должно быть сигналом к их устранению в настоящее время из клинической практики для лечения инфекций, вызванных кишечной палочкой.

Особое беспокойство среди специалистов по антимикробной терапии вызывает тенденция к росту резистентности таких возбудителей, как *K. pneumoniae* и *Enterobacter sp.*, которые становятся все более распространенными возбудителями нозокомиальных инфекций — третичного перитонита, пневмоний, связанных с искусственной вентиляцией легких, и так далее, а также эндокардитов.

При анализе антибиотикочувствительности *K. pneumoniae* и *Enterobacter sp.* выявлено, что реальную активность сохраняют только карбапенемы (табл. 3, рис. 4). Число штаммов, чувствительных к ципрофлоксацину (соответственно, в практике и ко всем фторхинолонам) и цефалоспорином 3-го и 4-го поколений, менее 5% (число продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра среди *K. pneumoniae*, EBSL(+) — 96,4%). Гентамицин и амикацин в одинаковой мере являются неактивными: выделены единичные штаммы, сохранившие чувствительность к данным антибактериальным препаратам.

Необходимо отметить, что имеется достаточно большое количество исследований, свидетельствующих о высокой эффективности мер, входящих в систему инфекционного контроля, по снижению роста резистентности этих микроорганизмов.

Антибиотикорезистентность синегнойной палочки сравнима с предыдущими данными по *K. pneumoniae* и *Enterobacter sp.* Она высоко резистентна к пенициллинам и большинству цефалоспоринов (при этом сохраняя в 50% чувствительность к цефтазидиму, вероятно за счет редкого его использования), а также к фторхинолонам — ципрофлоксацину.

Учитывая данные литературы, в которых подчеркивается повышенная чувствительность *Ps. aeruginosa* к ципрофлоксацину, такую резистентность в нашем стационаре (табл. 4, рис. 5) можно объяснить лишь тем, что генерический ципрофлоксацин является препаратом первой линии при заболеваниях и травмах органов брюшной полости. Важным моментом является то, что резистентность к карбапенемам колеблется от 60% у имипенема до 80% у такого традиционно «антисинегного» препарата, как меропенем. Такой уровень резистентности в 2–4 раза превосходит аналогичные данные по резистентности *Ps. aeruginosa* в ОРИТ у зарубежных авторов [11, 14], что, несомненно, можно объяснить только одним — нерациональным и неэффективным использованием этих антибактериальных препаратов.

Только 30% штаммов синегнойной палочки сохраняет чувствительность к амикацину; к гентамицину сохраняется чувствительность лишь у единичных штаммов. При этом надо отметить, что в подавляющем большинстве стационаров эти средства — гентамицин и амикацин — остаются в качестве препаратов первой линии как с профилактической, так и лечебной целью. Необходимо отметить также, что ведущей тенденцией в области антибактериальной терапии является резкое ограничение использования аминогликозидов в клинической практике.

Еще два десятилетия назад достаточно широко дискутировался вопрос о патогенных свойствах *Acinetobacter baumannii*. За прошедшее время из весьма вероятного патогена он превратился в высоковирулентный полирезистентный микроорганизм, являющийся проблемным в большинстве ОРИТ.

Как видно из представленных данных (табл. 5, рис. 6), в нашем стационаре реальную активность в отношении *Acinetobacter baumannii* сохраняют только карбапенемы и цефоперазон/сульбактам и отмечается отрицательная динамика нарастания числа штаммов, устойчивых к препаратам данных групп.

При анализе антибиотикорезистентности энтерококков были получены следующие данные: за период 2007 г. было выделено 62 штамма *Enterococcus sp.*, из них

Рис. 4. Антибиотикочувствительность *K. pneumoniae* и *Enterobacter sp.*

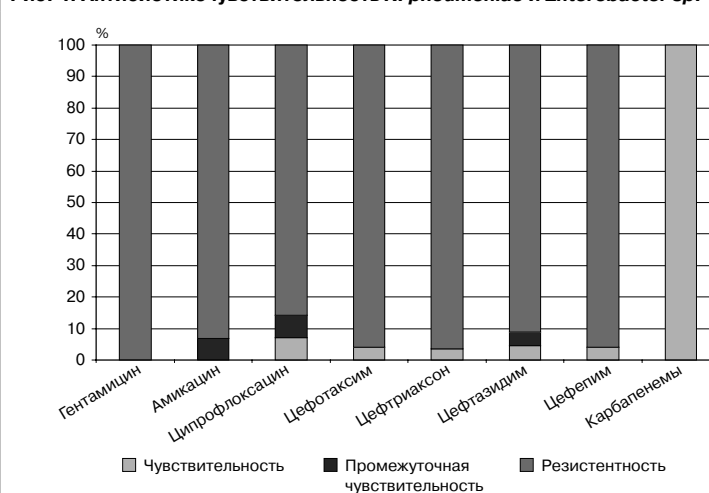


Таблица 4. Антибиотикочувствительность *Ps. aeruginosa*

Антибиотик	Количество штаммов		
	чувствительных, %	с промежуточной чувствительностью, %	резистентных, %
Амикацин	22,2	5,6	72,2
Ципрофлоксацин	11,8	5,9	82,3
Цефотаксим	0	0	100
Цефтриаксон	0	25	75
Цефтазидим	33,3	16,7	50
Цефепим	25	0	75
Имипенем	29,4	5,9	64,7
Меропенем	20	0	80

18 штаммов — с промежуточной чувствительностью к ванкомицину, что вызывает глубокую тревогу у специалистов, занимающихся проблемой хирургических инфекций.

Выводы

В отделении реанимации и интенсивной терапии отмечается крайне высокая частота выделения проблемных микроорганизмов, что часто определяет неблагоприятный исход заболевания и побуждает к активным мерам по сдерживанию возникновения и распространения проблемных штаммов микроорганизмов.

Одной из основных мер сдерживания роста антибиотикорезистентности является усиление контроля и учета за использованием антибактериальных препаратов в стационаре. Достигается это внедрением в клиническую практику рационально ограниченного списка антибиотиков (формуляра).

Необходимо плановое проведение микробиологического

мониторинга стационара для динамического наблюдения за микробиологическим пейзажем и своевременной коррекции по антибактериальной терапии в стационаре.

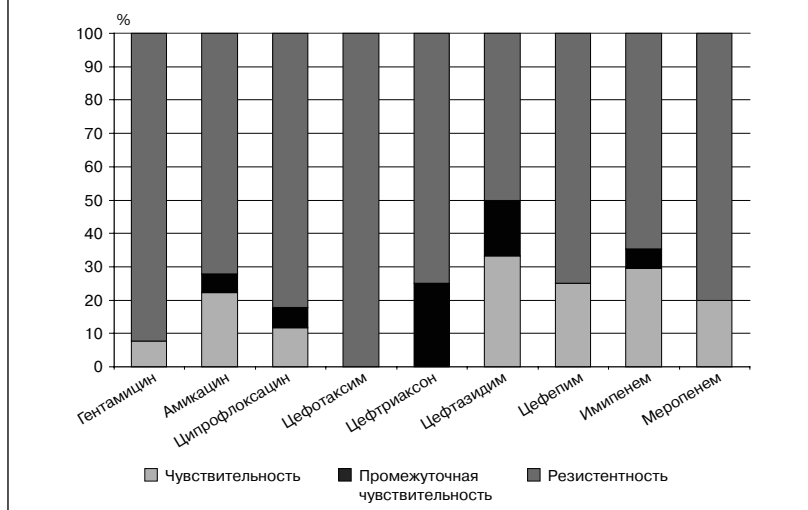
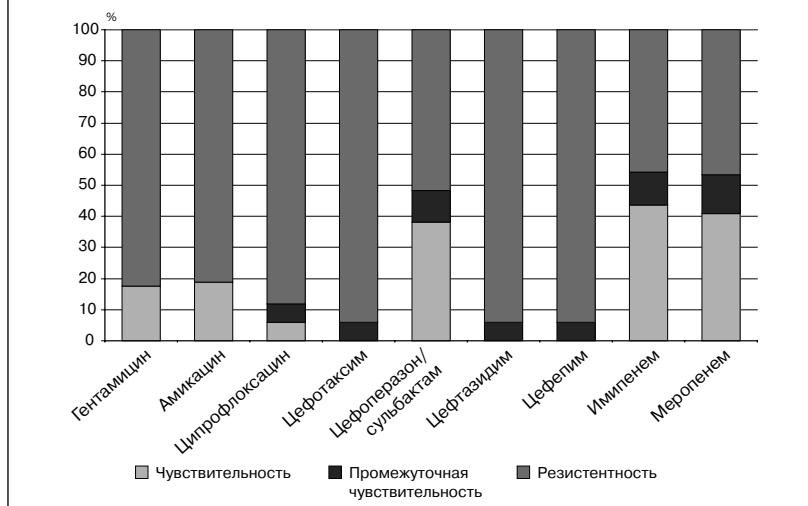
Центральным звеном в системе надзора за антибиотикорезистентностью должно стать внедрение в работу стационара мер инфекционного контроля, основанных на данных эпидемиологической диагностики и направленных на предупреждение возникновения и распространения инфекционных заболеваний в лечебно-профилактических учреждениях.

Литература

1. Сидоренко С.В. и др. Перекрестная и ассоциированная антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивых к цефалоспорином III поколения // Антибиотики и химиотерапия. 2008. Т. 53. С. 1–2.
2. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов

Таблица 5. Антибиотикочувствительность *Acinetobacter baumanti*

Антибиотик	Количество штаммов		резистентных, %
	чувствительных, %	с промежуточной чувствительностью, %	
Амикацин	22,7	8,5	68,8
Ципрофлоксацин	13,4	11,2	75,4
Цефоперазон/ сульбактам	38,1	10,1	51,8
Цефтазидим	11,4	3,6	85
Цефепим	10,7	2,9	86,4
Имипенем	43,7	10,5	45,8
Меропенем	40,8	12,6	46,6

Рис. 5. Антибиотикочувствительность *Ps. aeruginosa*Рис. 6. Антибиотикочувствительность *Acinetobacter*

Staphylococcus aureus в России: результаты многоцентрового исследования // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2002. Т. 4(4). С. 325–336.

3. Руководство по инфекционному контролю в стационаре / Под ред. Р. Венцель, Т. Бревер, Ж.-П. Бутцлер. Смоленск, 2003.

4. Тёрнер Филипп Дж. Активность меропенема и имипенема в

отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa* по данным программы MYSTIC // *Diagnostic Microbiol. Infectious Dis.* 2006. Т. 56. С. 341–344.

5. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2000. Т. 11. С. 16–30.

6. Реишедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2008. Т. 10(2). С. 96–112.

7. Петрова Е.А., Зуева Л.П., Коловская Е.Н. Эпидемиологическое наблюдение и разработка системы профилактики инфекции в области хирургического вмешательства в отделениях абдоминальной хирургии // В сб.: *Мат. III Российской научно-практич. конф. с международным участием «Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций»*. СПб., 2003. С. 224–226.

8. Фокин А.А., Галкин Д.В., Мищенко В.М. и др. Уроки эпидемиологических исследований нозокомиальных инфекций в России // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2008. Т. 10(1). С. 4–14.

9. Реишедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н. и др. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006. Т. 8. С. 232–248.

10. Gaynes R., Edwards J.R. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli // *Clin. infect. Dis.* 2005. Vol. 41. P. 848–854.

11. Sinha M., Srinivasa H. Mechanisms of resistance to carbapenems in meropenem-resistant *Acinetobacter* isolates from clinical samples // *Indian J. med. Microbiol.* 2007. Vol. 25(2). P. 121–125.

12. Mayhall C. Glen. Hospital Epidemiol. Infect. Control. 2004. P. 2060.

13. Napolitano Lena M. Early Appropriate Parenteral Antimicrobial Treatment of Complicated Skin and SOFT tissue Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* // *Surg. infect.* 2008. Vol. 9. Suppl. 1. S. 17–27.

14. Traci L. Henrick et al. Outbreak of Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections during a Quarterly Cycling Antibiotic Regimen // *Surg. infect.* 2008. Vol. 9. № 2. P. 39–52.

Хирургическое лечение острого холангита и билиарного сепсиса при стриктурах терминального отдела общего желчного протока

А.Ю. Корольков

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

Стриктуры терминального отдела общего желчного протока в подавляющем большинстве случаев являются ведущей причиной развития острого холангита и билиарного сепсиса и показанием к оперативному лечению [2, 5, 10]. Поскольку при продленных стриктурах вмешательства на БДС нецелесообразны, то основным способом лечения таких больных является создание билиодигестивных анастомозов.

В большинстве опубликованных работ описывают следующие операции:

1) холедоходуоденостомия чаще всего рекомендуется как операция выбора; аргументами являются техническая простота, минимальная реконструкция [7, 11];

2) холедохоеюностомия как операция выбора рекомендуют только отдельные хирурги [1, 6, 9];

3) холецистоеюностомия как операция выбора рекомендуют только ослабленным больным [4, 8];

4) термиолатеральная холедохоеюностомия с изолированной по Ру петлей тощей кишки [2, 3].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 57 больных с острым холангитом и билиарным сепсисом при тубулярной стриктуре терминального отдела общего желчного протока, что составило 9,4% всех анализируемых больных. При этом у 20 из этих больных острый холангит и билиарный сепсис протекал на фоне холелитиаза. Оставшиеся 37 больных перенесли ранее холецистэктомию по поводу хронического калькулезного холецистита.

В зависимости от вида оперативного вмешательства больные были распределены на 4 группы (А, Б, В и Г), после чего были оце-

нены результаты их хирургического лечения по стандартным критериям.

Кроме того, этих больных разделяли на две подгруппы: в 1-й оперативное лечение проходило в два этапа; во 2-й — в один. В 1-й подгруппе, состоявшей из 27 больных, в качестве декомпрессии желчных протоков первым этапом выполнялось чрескожное чреспеченочное холангиодренирование (ЧЧХД). Результаты представлены в *табл. 1*.

Результаты и обсуждение

Как видно из *табл. 1*, осложнения возникли у двух больных (7,4%), повторная операция выполнена у одного больного (3,7%) в раннем послеоперационном периоде. В данной группе пациентов умер один больной от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне тяжелого сепсиса. Структура осложнений в данной подгруппе представлена в *табл. 2*.

В одном случае в раннем послеоперационном периоде произошло выпадение установленного дренажа по вине пациента. Осложнение устранено повторным ЧЧХД. И у одного больного

в послеоперационном периоде диагностирована пневмония.

На втором этапе данной группе пациентов был сформирован один из видов билиодигестивных анастомозов. Результаты представлены в *табл. 3*.

Как видно из таблицы, летальных исходов в данной группе пациентов не было, количество повторных операций составило 14,8%, они были связаны со стриктурой сформированного билиодигестивного анастомоза. Осложнения возникли у 5 больных (18,5%). Структура послеоперационных осложнений представлена в *табл. 4*.

Как видно из *табл. 4*, осложнения в раннем послеоперационном периоде возникли у 5 больных (18,5%); нагноение послеоперационной раны — у 2 больных; пневмония — у 2 пациентов и у одного — подтекание желчи, которое прекратилось самостоятельно к 5-м суткам.

Во второй подгруппе оперативное лечение проходило в один этап. Этим больным на фоне продленной стриктуры терминального отдела общего желчного протока в целях декомпрессии желчных протоков формировали

Таблица 1. Результаты хирургического лечения больных с острым холангитом и билиарным сепсисом при стриктуре терминального отдела общего желчного протока

Подгруппа	Операция	Число больных	Осложнения	Госпитальная летальность, %	Повторные операции
1-я	ЧЧХД	27	2	1	1
Всего	–	27	2 (7,4%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)

Таблица 2. Структура послеоперационных осложнений у больных с острым холангитом и билиарным сепсисом при стриктуре терминального отдела общего желчного протока

Подгруппа	Операция	Итого	Нагноение ран	Послеоперационный панкреатит	Пневмония	Выпадение дренажа	Прочее
1-я	ЧЧХД	2	–	–	1	1	–

Таблица 3. Результаты хирургического лечения больных с острым холангитом и билиарным сепсисом при стриктуре терминального отдела общего желчного протока (второй этап)

Группа	Операция	Число больных	Осложнения	Госпитальная летальность, %	Повторные операции
А	Холецистоеюностомия	7	–	–	1
Б	Холедоходуоденостомия	8	3	–	3
В	Холедохоеюностомия	5	2	–	–
Г	Диссоциация	7	–	–	–
Всего	–	27	5 (18,5%)	–	4 (14,8%)

Таблица 4. Структура послеоперационных осложнений у больных с острым холангитом и билиарным сепсисом при стриктуре терминального отдела общего желчного протока (второй этап)

Группа	Операция	Итого	Нагноение ран	Послеоперационный панкреатит	Пневмония	Подтекания желчи	Прочее
А	Холецистоеюностомия	–	–	–	–	–	–
Б	Холедоходуоденостомия	3	1	–	1	1	–
В	Холедохоеюностомия	2	1	–	1	–	–
Г	Диссоциация	–	–	–	–	–	–

Таблица 5. Результаты хирургического лечения больных с острым холангитом и билиарным сепсисом при стриктуре терминального отдела общего желчного протока (2-я подгруппа)

Группа	Операция	Число больных	Осложнения	Госпитальная летальность, %	Повторные операции
А	Холецистоеюностомия	4	1	1	2
Б	Холедоходуоденостомия	9	2	2	4
В	Холедохоеюностомия	6	3	–	–
Г	Диссоциация	11	2	–	–
Всего	–	30	8 (26,7%)	3 (10%)	6 (20%)

Таблица 6. Структура послеоперационных осложнений у больных с острым холангитом и билиарным сепсисом при стриктуре терминального отдела общего желчного протока (2-я подгруппа)

Группа	Операция	Итого	Нагноение ран	Послеоперационный панкреатит	Пневмония	Подтекания желчи	Прочее
А	Холецистоеюностомия	1	–	–	1	–	–
Б	Холедоходуоденостомия	2	–	1	–	1	–
В	Холедохоеюностомия	3	1	–	1	1	–
Г	Диссоциация	2	1	–	1	–	1

один из видов билиодигестивных анастомозов.

Как видно из табл. 5, осложнения в раннем послеоперационном периоде возникли у 8 из 30 больных (26,7%). Летальность составила 10%. В отдаленном периоде повторные операции потребовались 6 больным (10,5%).

В группе Б повторное вмешательство потребовалось четверым больным из-за возникновения стриктуры холедоходуоденоанастомоза. Структура ранних послеоперационных осложнений представлена в табл. 6.

Как видно из табл. 6, после холецистоеюностомии наблюдалось одно осложнение — пневмония. Длительность стационарного лечения составила, в среднем, 23,4 дня. Повторные операции больным были выполнены через 9 и 11 лет после первой операции. Мы считаем, что указанные результаты еще раз подтверждают оправданность использования этой операции у больных с повышенным операционным риском.

Послеоперационное течение после диссоциации общего желчного и панкреатического протоков практически не отличалось от обычной холедохоеюностомии. После холедоходуоденостомии мы наблюдали в одном случае острый послеоперационный панкреатит, купированный медикаментозно. Во втором случае наблюдалось подтекание желчи по контрольному дренажу в течение 6 дней, которое затем прекратилось самостоятельно.

В качестве иллюстрации приведем одно из наших наблюдений.

Больная Ч., 43 года (И.б. 30781), поступила в одно из лечебных учреждений города 03.05.2003 г. с диагнозом направления ЖКБ хронический калькулезный холецистит. После обследования и наблюдения в отделении (УЗИ, ФГДС) диагноз подтвержден. 07.05.03 г. больной выполнена операция: холецистэктомия, наружное дренирование общего желчного протока через культю пузырного протока. Послеоперационный период протекал без осложнений, и после удаления тампона и дренажей из подпеченочного пространства 15.05.03 г. больной перед удалением дренажа из общего желчного протока выполнена фистулография. Общий желчный проток не расширен, контраст свободно поступа-

ет в двенадцатиперстную кишку. После завершения фистулографии больная взята в перевязочную, где дренаж был промыт. При этом больная отмечает возникновение резких болей в правом подреберье. Как выяснилось впоследствии, дренаж был промыт вначале 6% раствором пероксида водорода, а после возникновения болей физиологическим раствором. После этого дренаж из общего желчного протока был удален на 20-е сутки после операции. Через 1 мес у больной вновь появились болевые приступы, которые постепенно стали усиливаться и учащаться. При этом боли стали беспокоить больные в эпигастрии и левом подреберье. С ноября 2003 г. (через полгода после операции) стали появляться периодические повышения температуры и иктеричность склер. Больная неоднократно госпитализировалась с диагнозом острый холангит, механическая желтуха. Симптомы купировались на фоне консервативной инфузионно-детоксикационной и антибактериальной терапии. В январе 2004 г. больная госпитализирована в НИИ скорой помощи в тяжелом состоянии с клинической картиной билиарного сепсиса. Больной выполнено РХПГ, при которой выявлена продленная рубцовая стриктура гепатохоледоха с дилатацией внутрипеченочных желчных протоков. 17.01.04 г. больной в целях декомпрессии желчных протоков и купирования проявлений билиарного сепсиса выполнено ЧЧХД. Через 10 сут выполнен второй этап — диссоциация желчного и панкреатического протоков с наложением бигепатикоеюностомы с изолированной по Ру петлей тощей кишки на сменных транспеченочных дренажах. После операции эпизоды холангита прекратились. В течение двух лет больной производили периодические замены транспеченочных дренажей. Дренажи удалены в июле 1996 г. В настоящее время чувствует себя удовлетворитель-

Контрольная фистулограмма больной Ч., 43 года. Видны нерасширенные внутри- и внепеченочные желчные протоки на каркасных транспеченочных дренажах. Контраст свободно попадает в изолированную по Ру петлю тощей кишки



но. Контрольная фистулограмма перед удалением дренажей представлена на рисунке.

Выводы

Стриктуры терминального отдела общего желчного протока в абсолютном большинстве случаев приводят к развитию острого холангита и билиарного сепсиса, в связи с чем требуется экстренная декомпрессия желчных протоков.

Наилучшие результаты получены при лечении больных в два этапа. Первым этапом для декомпрессии желчных протоков целесообразно выполнять ЧЧХД, вторым этапом — один из видов билиодигестивных анастомозов. Это подтверждается данными осложнений и летальности: в 1-й подгруппе — 3,7 и 18,5%, во 2-й — 10 и 26,7%, соответственно.

Диссоциация общего желчного и панкреатического протоков в отдаленные сроки является более перспективной операцией, поскольку исключает образование повторной стриктуры и, соответственно, развитие острого

холангита и билиарного сепсиса.

Литература

1. Алиев М.А., Сейсембаев М.А., Наржанов Б.А. Хирургическая тактика при ятрогенных повреждениях и рубцовых стриктурах желчных протоков // *Современные проблемы хирургической гепатологии: Матер. IV конференции хирургов-гепатологов 3–5 октября 1996 г. Тула, 1996. С. 271–272.*
2. Артемьева Н.Н. Повреждение желчных протоков во время операции и способы их исправления // *Анн. хир. гепатол.* 1996. Т. 1 (прилож.). С. 269.
3. Балалыкин А.С., Крапивин Б.В., Алимов Н. и др. О повреждениях магистральных желчных протоков в лапароскопической хирургии // *Эндоскоп. хир.* 2000. С. 8–9.
4. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. СПб.: Скифия, 2003. Т. 1. С. 293; Т. 2. С. 524–529.
5. Гальперин З.И., Кузовлев Н.Ф., Чевокин А.Ю. Лечение рубцовых стриктур печеночных протоков // *Анн. хир. гепатол.* 2000. Т. 5, № 2. С. 105–111.
6. Ившин В.Г., Лукочев О.Д. Малоинвазивные методы декомпрессии желчных путей у больных механической желтухой. Тула, 2003. С. 122–160.
7. Капранов С.А., Авалиани М.В., Кузнецова В.Ф. Чрескожные эндобилиарные вмешательства при стриктурах желчных протоков // *Анн. хир. гепатол.* 1997. Т. 1–2, № 1. С. 123–131.
8. Кузовлев Н.Ф. Рубцовая стриктура печеночных протоков (стриктура О). Прецизионный желчно-тонкокишечный анастомоз без дренажа-каркаса // *Анн. хир. гепатол.* 1996. Т. 1. С. 108–114.
9. Caroli-Bosc Fr.-X., Demarquay J.-F., Peten E.P. et al. Endoscopic management of sump syndrome after choledochoduodenostomy: retrospective analysis of 30 cases // *Gastrointest. Endoscopy*. 2000. Vol. 51. P. 152–156.
10. Cole W.H., Reynolds J.J. Strictures of the common bile duct // *Ann. Surg.* 1948. Vol. 128. P. 332–347.
11. Khandekar S., DiSario J. A. Endoscopic therapy for stenosis of the biliary and pancreatic duct orifices // *Gastrointest. Endoscopy*. 2000. Vol. 52, № 4. P. 500–505.

Ультраструктурные изменения печени при остром холангите, билиарном сепсисе и после каркасного транспеченочного стентирования

А.Ю. Корольков

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

Стриктуры гепатикохоле-
доха являются основны-
ми причинами рубцовых
поражений желчных протоков,
которые возникают из-за их по-
вреждений или предшествую-
щих неудачных хирургических
вмешательств [2]. Операцией
выбора является наложение би-

лиодигестивного соустья выше
существующего препятствия току
желчи с одно- или двусторон-
ним дренированием сменными
транспеченочными перфори-
рованными дренажами (СТПД)
типа Groetz–Saypol–Kurian [1, 4].
С целью профилактики рецидива
стриктуры, СТПД носят в течение

двух лет. Уход за ними проблема-
тичен. Один раз в 3 мес произво-
дят их замену, ежедневно пациент
должен их промывать раствором
антисептика. Неправильные дей-
ствия приводят к развитию ряда
серьезных осложнений, таких
как потеря дренажей, острому
холангиту и билиарному сепси-
су. Альтернативой им могут слу-
жить сменные транспеченочные
каркасные стенты [3], которые
мы предлагаем использовать в
практике билиарной хирургии
для снижения вероятности раз-
вития холангита и билиарного
сепсиса в послеоперационном
периоде. Настоящее исследова-
ние проведено с целью изучения
морфофункциональных измене-
ний в печеночной ткани у боль-
ных с острым холангитом и би-
лиарным сепсисом и степени их
коррекции после реконструктив-
ной операции (каркасное транс-
печеночное стентирование).

Материалы и методы

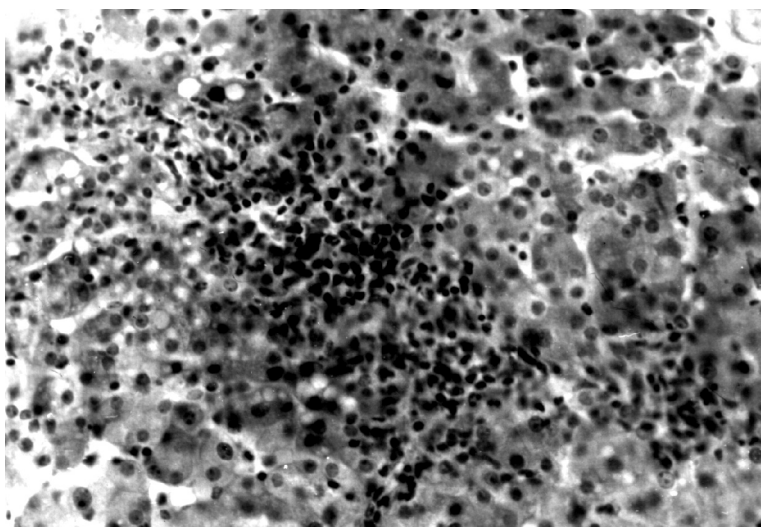
Микроскопическое и ультра-
структурное исследования пе-
чени проведены у 39 женщин от
42 до 72 лет (средний возраст
48,4±6,7 года) с острым холан-
гитом и билиарным сепсисом, у
которых развилась посттравма-
тическая стриктура гепатикохо-
ледоха. Длительность болезни
составила 1,7±0,5 года. В качестве
лечения было выполнено каркас-
ное транспеченочное стентиро-
вание.

Исследование проводили в двух
группах больных как до опера-
ции, так и в разные сроки (от
1 до 2 лет) после операции: 1-я
группа — больные с острым хол-
ангитом, у которых имелось
морфологическое препятствие
оттоку желчи в двенадцатипер-
стную кишку в виде посттравма-
тической стриктуры гепатикохо-
ледоха; 2-я — больные с билиарным
сепсисом также на фоне пост-
травматической стриктуры.
Характеристика проведенных
гистологических и ультраструк-

Таблица 1. Характеристика проведенных морфологических исследований

Обследовано больных	Больные			
	с острым холангитом при стриктурах гепатикохоледоха, n = 11		с билиарным сепсисом при стриктурах гепатикохоледоха, n = 29	
	световая микроскопия	электронная микроскопия	световая микроскопия	электронная микроскопия
Во время операции	11	8	18	11
В разные сроки после операции	6	6	5	5

Рис. 1. Препарат 8916. Интраоперационная инцизионная биопсия. Хронический персистирующий гепатит у больной П., 61 год, с билиарным сепсисом при стриктуре общего желчного протока. Имеется диффузно-очаговая инфильтрация печеночной паренхимы. Окраска гематоксилином и эозином. ×100.



турных исследований представлена в табл. 1.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании исходных биоптатов печени у больных 2-й группы (о есть во время операции каркасного транспеченочного стентирования) выявлены значительные структурные изменения печеночной ткани, проявляющиеся выраженными признаками жировой дистрофии, вакуолизации гепатоцитов, внутри- и внеклеточного холестаза.

В качестве примера приводим гистологическое заключение и микрофотографию (рис. 1) интраоперационной инцизионной биопсии больной П., 61 год, входившей в 2-ю группу. Фрагмент ткани печени с сохраненным балочным строением. В перипортальной соединительной ткани умеренная лимфоидная инфильтрация с заметной примесью эозинофилов. Инфильтрат не выходит за пределы пограничной пластинки. Отмечается выраженный полиморфизм гепатоцитов, среди которых многочисленны крупные клетки с крупными же овальной формы ядрами с одним, расположенным центрально, ядрышком. Количество двоядерных гепатоцитов более 7%, что превышает нормальное. Количество митозов повышено. Имеются признаки внутри- и внеклеточного холестаза с желчными тромбами в желчных капиллярах, однако без таковых в желчных протоках. Встречаются моноцеллюлярные некрозы гепатоцитов в виде «клеток-теней». Местами в гепатоцитах крупные и мелкие жировые вакуоли. В синусоидах явления краевого стояния лейкоцитов. Звездчатые ретикулоэндотелиоциты набухшие, с необычной эозинофилией цитоплазмы.

Заключение: хронический персистирующий гепатит с выраженными признаками регенерации.

Сходные морфологические изменения были выявлены и в 1-й группе больных.

В качестве примера приводим гистологическое заключение и микрофотографию (рис. 2) больной Ш., 61 год, входившей в 1-ю группу. Ткань печени с сохраненной балочной структурой. Гепатоциты с признаками внутриклеточного холестаза и наличием желчных тромбов в желчных капиллярах и в одном месте — в желчном протоке. Некрозов нет. Выраженная жировая дистрофия.

Крупные гепатоциты с увеличенными ядрами единичные. Ко-

Рис. 2. Препарат 8861–4. Интраоперационная биопсия больной Ш., 64 года. Острый холангит при стриктуре общего желчного протока. Выраженная жировая дистрофия и вакуолизация. Окраска гематоксилином и эозином. × 440

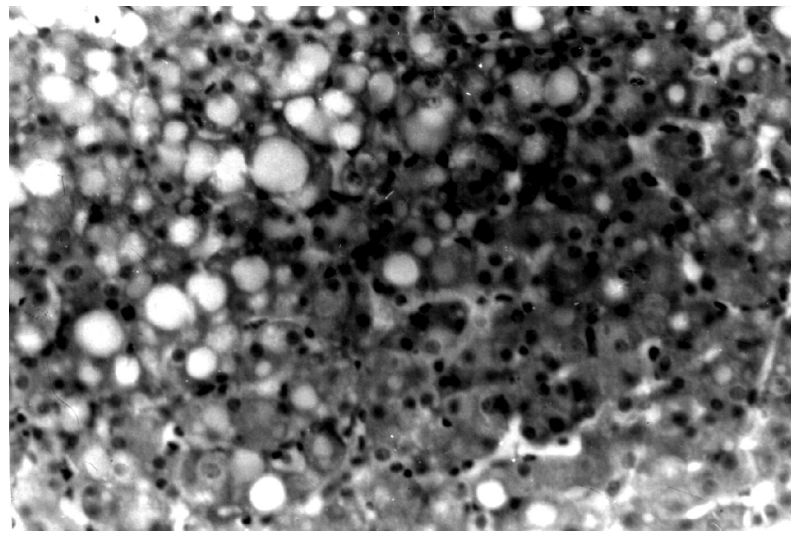
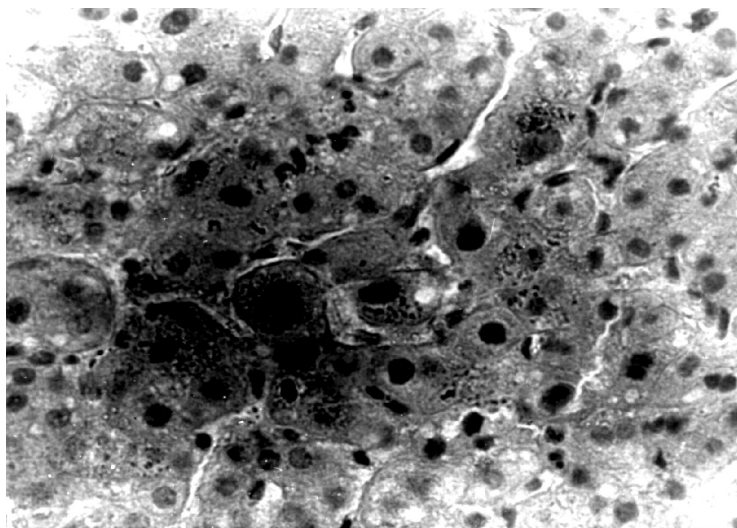


Рис. 3. Препарат 8860. Пункционная биопсия больной А., 48 лет. Нормальная гистологическая картина печени. Окраска гематоксилином и эозином. × 440



личество двоядерных гепатоцитов не превышает норму.

Заключение: признаки внутри- и внеклеточного холестаза, жировая дистрофия.

При гистологическом исследовании ткани печени у больных 1-й и 2-й групп после операции (в сроки от 1 года до 2 лет) выявлено отчетливое уменьшение дистрофических и холестатических признаков с приближением гистологической картины к нормальному строению печеночной ткани.

В качестве примера гистологической картины печеночной ткани больных 2-й группы приводим гистологическое заключение и микрофотографию (рис. 3) больной А., 48 лет, вы-

полненную через 24 мес после операции. Ткань печени нормального балочного строения. В гепатоцитах в центрах долек единичные зерна липофусцина в цитоплазме, в единичных гепатоцитах — крупные жировые вакуоли. По периферии одной из веточек воротной вены незначительный лимфоидный инфильтрат.

При ультраструктурном исследовании гепатоцитов с расчетом интегрального ультраструктурного показателя (ИУП) выявлено, что степень морфофункциональных нарушений статистически достоверно различается как между 1-й и 2-й группой в исходном материале, так и внутри групп до и после операции.

Таблица 2. Сумма баллов, полученных при подсчете структур и клеток на электронограммах в исходном материале 2-й группы больных

Показатель	Митохондрии	Ядро	Гиалоплазма	ШЭР	Лизосомы	Липиды	Депозиты желчи
Сумма баллов	108	92	100	108/110	16	2	6
Число баллов	27	23	25	29/32	25	25	25
Среднее арифметическое всех баллов	4,0	4,0	4,0	3,72/3,44	0,64	0,08	0,24

Рис. 4. Препарат 67652. Интраоперационная инцизионная биопсия больной П., 64 года. В цитоплазме гепатоцита массовое разрушение митохондрий, внутриклеточный конгломерат (желчный тромб). Электронограмма. $\times 10000$

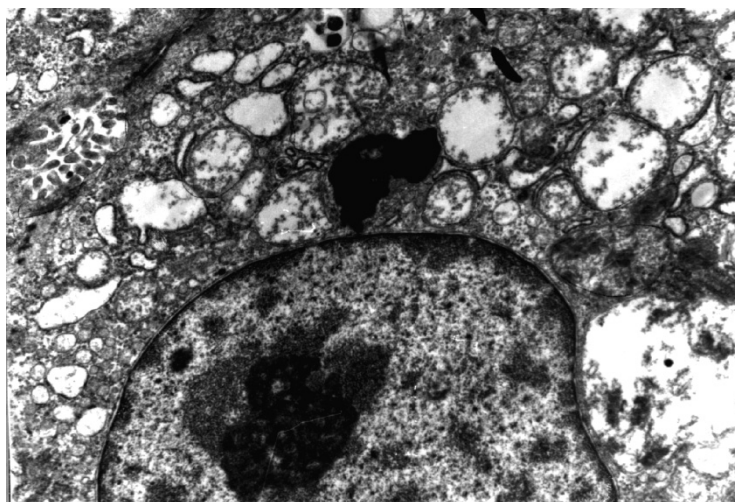


Таблица 3. Сумма баллов, полученных при подсчете структур и клеток на электронограммах в исходном материале 1-й группы больных

Показатель	Митохондрии	Ядро	Гиалоплазма	Эндоплазм. ретикулум	Лизосомы	Липиды	Депозиты желчи
Сумма баллов	195	14	45/42	1	25	7	2
Число баллов	69	5	25/26	1	16	6	1
Среднее арифметическое всех баллов	2,83	2,80	1,8/1,6	1,0	1,56	1,16	2

Таблица 4. Сумма баллов, полученных при подсчете структур и клеток на электронограммах в 1-й и 2-й группах больных в отдаленные сроки после операции

Показатель	Митохондрии	Ядро	Гиалоплазма	Эндоплазм. ретикулум	Лизосомы	Липиды	Депозиты желчи
Сумма баллов	2	7	0	18/24	43	10	0
Число баллов	26	24	24	24/24	30	24	0
Среднее арифметическое всех баллов	0,07	0,29	0	0,75/0,87	1,43	0,42	0

Наиболее выраженная степень дезинтеграции органелл наблюдается в исходном материале 2-й группы больных. ИУП составил $2,51 \pm 0,59$. Результаты расчета ИУП в этой группе больных приведены в *табл. 2*.

Для этой группы больных характерны следующие изменения. Во всех гепатоцитах встречаются разрушенные митохондрии, многочисленные вакуоли, видны участки зернистого и гладкого эндоплазматического ретикула, имеются электронно-плотные включения в цитоплазме (депозиты желчи, липофусцин). Ядра, как правило, с неровными очертаниями и равномерно распределенным хроматином. Встречаются вакуоли, пероксисомы, некротические изменения в цитоплазме. Мембраны митохондрий разрушены.

В качестве примера исходной картины у больных 2-й группы приводим электронограмму больной П., 61 год, до выполнения каркасного транспеченочного стентирования (*рис. 4*).

Для 1-й группы больных также характерны выраженные ультраструктурные изменения гепатоцитов. ИУП этой группы составил $1,78 \pm 0,42$, что статистически достоверно ($p < 0,05$) отличается от ИУП во 2-й группе больных. Результаты расчета ИУП в исходном материале 1-й группы больных приведены в *табл. 3*.

Для этой группы больных характерными являются следующие ультраструктурные показатели. Митохондрии в 100% гепатоцитов изменены с частичным или полным просветлением их матрикса, фрагментацией или редукцией крист. Практически в каждой митохондрии имеется электронно-плотное включение. Липидных включений мало (24%), в основном единичные, мелкие. Лизосомы содержатся в 56% гепатоцитов, единичные, мелкие и крупные, встречаются липофусцин и отдельные депозиты желчи. Шероховатый эндоплазматический ретикулум изменен в 48% гепатоцитов, что проявляется в виде легкого расширения цистерн и очаговой слабой везикуляции.

В качестве примера исходной ультраструктурной картины больных 1-й группы приводим электронограмму больной А., 46 лет (*рис. 5*), и электронограмму больной Ф., 66 лет (*рис. 6*).

В 1-й и 2-й группах больных в отдаленные сроки после операции выявлено значительно меньше ультраструктурных нарушений в гепатоцитах. ИУП в этих группах

составил $0,48 \pm 0,23$ и $0,43 \pm 0,11$, соответственно, что статистически достоверно ($p < 0,001$) отличается от исходных показателей как 1-й, так и 2-й группы.

Различия ИУП у больных 1-й и 2-й групп в отдаленные сроки после операции оказались статистически недостоверными. Это, по нашему мнению, свидетельствует о единстве патологических изменений в гепатоцитах и печени в целом при остром холангите и билиарном сепсисе. Результаты расчета ИУП у этих больных приведены в *табл. 4*.

Таким образом, проведенное исследование ультраструктуры гепатоцитов больных с острым холангитом и билиарным сепсисом показало разные изменения. Особенно резко эти изменения выражены в клетках с явлениями внутриклеточного холестаза. При этом элементы желчи обнаружены не только у билиарного полюса гепатоцитов, но и по всей цитоплазме, а также в пространствах Диссе. Попавшая в межклеточное пространство желчь разрушает десмосомы, что приводит к дальнейшему нарушению их структуры.

При холестазе, отчетливо выявляемом при световой микроскопии, обнаруживаются митохондрии с особыми включениями. На продольных срезах внутримитохондриальные включения располагаются по всей длине митохондрий, на поперечных — собраны в пакеты. Последние состоят из многочисленных трубочек. На поперечных срезах эти включения имеют ориентированную кристаллоидную структуру. Митохондрии с кристаллоидными включениями чаще встречаются у больных со смешанной (обтурационной и необтурационной) природой холестаза.

В послеоперационном периоде при устранении желчной гипертензии происходит постепенное обратное развитие патогистологических и морфофункциональных изменений в гепатоците, что свидетельствует об улучшении условий его существования, уменьшении холестаза и, как следствие, нормализации других функций.

Выводы

Острый холангит и билиарный сепсис сопровождается выраженными дистрофическими дегенеративными изменениями в

Рис. 5. Препарат 67662. Интраоперационная инцизионная биопсия печени больной А., 46 лет. Крупный желчный депозит в гепатоците, в непосредственном контакте с разрушенной митохондрией. Электронограмма. $\times 10000$

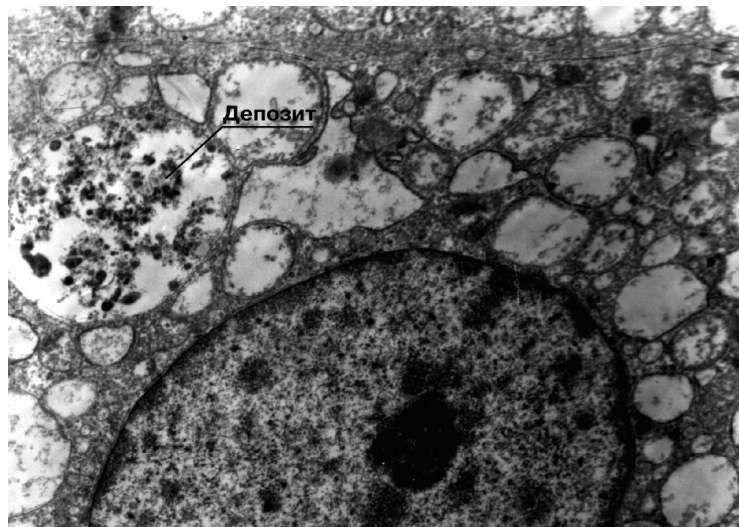
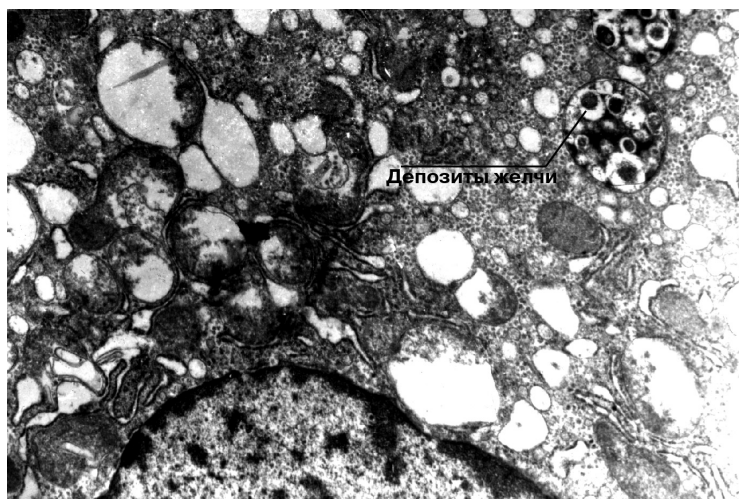


Рис. 6. Препарат 67641. Интраоперационная инцизионная биопсия больной Ф., 66 лет. Внутриклеточный холестаз. Большинство митохондрий с разрушенными кристами. Цистерны шероховатого эндоплазматического ретикула умеренно расширены. Электронограмма. $\times 10000$



печени, что при ультраструктурном исследовании гепатоцитов проявляется разной степенью дезинтеграции органелл, в основе которых лежит хронический внутри- и внеклеточный холестаз. Установка каркасного транспеченочного стента уменьшает явления внутриклеточного и внеклеточного холестаза, наблюдаемые у больных с острым холангитом и билиарным сепсисом.

Литература

1. Борисов А.Е., Земляной В.П., Кубачев К.Г. Интраоперационные повреждения желчных прото-

ков // *Анн. хир. гепатол.* 2000. № 2. С. 98–99.

2. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Карагулян С.Р. Рубцовые стриктуры желчных протоков. М.: Медицина, 1982. С. 165–166.

3. Патент 2286807 Российской Федерации, МПК А 61 М 27/00. Способ каркасного транспеченочного дренирования / С.Ф. Багненко, А.Ю. Корольков, М.Ю. Кабанов: заявитель и патентообладатель ГУ СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе. Приоритет 18.05.2005 // *Бюл.* 2006. № 31. С. 2.

4. Стрижелецкий В.В., Рутенбург Г.М., Михайлов А.П. Осложнения в абдоминальной эндовидеохирургии // *Эндоскоп. хир.* 2000. № 5. С. 3–11.

Значение и возможности ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки больных с острым деструктивным панкреатитом

С.Ф. Багненко, В.М. Луфт, Е.В. Захарова, В.Р. Гольцов, А.Ю. Рысс, А.В. Лапицкий

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

Острый панкреатит (ОП) до настоящего времени остается актуальной социальной проблемой. Последние годы наблюдается устойчивая тенденция к росту заболеваемости ОП. По данным стационаров Санкт-Петербурга, он занимает первое место в общей структуре больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, достигая 42 % от всех госпитализированных. В общей структуре хирургических больных, поступивших в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в период с 2002 по 2006 г. ОП также занимает первое место и имеет устойчивую тенденцию к увеличению. Так, если в общей структуре острых хирургических заболеваний брюшной полости в 2002 г. больные с ОП составляли 41 %, то уже в 2006 г. их количество возросло до 53 % [2].

Наибольшую проблему в плане лечения и исходов ОП имеют его деструктивные формы (ОДП). Как известно, исход ОДП в значительной мере предопределяется не только распространенностью некроза, но и наличием часто сопутствующих данной форме заболевания тяжелых инфекционных осложнений. Летальность при ОДП в России и за рубежом остается достаточно высокой, составляя, в среднем, около 25 %. Наиболее частыми ее причинами являются эндотоксический шок, гнойные осложнения и сепсис,

причем доля последних в структуре летальных исходов достигает 70 % [3, 5, 9, 10, 14, 15].

Одним из ранних осложнений ОДП в ферментативную фазу является острая кишечная недостаточность (ОКН), сопровождающаяся, наряду с кишечной гипомоторикой, интракишечной секрецией большого количества токсической жидкости. Последствиями кишечного пареза являются гиповолемия, усиление эндогенной интоксикации и нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника, что, как правило, сопровождается массивной транслокацией условно-патогенной кишечной микрофлоры и ее токсинов в кровь. В настоящее время установлено, что ОКН является дополнительным и весьма значимым фактором активации провоспалительной цитокиновой агрессии и «мотором» часто развивающейся на этом фоне полиорганной недостаточности, а кишечник становится основным эндогенным источником инфицирования больных [1, 3–5, 7, 9, 16].

Именно в этой связи при интенсивном лечении различных категорий тяжелобольных (пострадавших) пациентов, в том числе с ОДП, особую актуальность приобретает профилактика и своевременное разрешение ОКН. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт,

что без разрешения ОКН невозможно успешно справиться с полиорганной недостаточностью. Вместе с тем, установлена и определенная корреляционная взаимосвязь между продолжительностью ОКН и частотой развития разных инфекционных осложнений: чем продолжительнее ОКН, тем чаще у больных наблюдаются инфекционные осложнения. Указанное обстоятельство диктует необходимость обязательного включения в комплексное интенсивное лечение тяжелобольных (пострадавших) пациентов ранней энтеральной терапии (ЭТ), направленной на поддержку структурной целостности и полифункциональной деятельности ЖКТ, что будет способствовать сохранению барьерной функции кишечника, минимизации риска транслокации в кровь условно-патогенной кишечной микрофлоры и снижению частоты развития общих и местных инфекционных осложнений [5, 6, 8, 9, 13].

Наряду с этим, известно, что ОДП относится к группе патологических состояний, протекающих с выраженными явлениями гиперметаболизма—гиперкатаболизма. Это является причиной значительных потерь азота и быстропрогрессирующего истощения данной категории больных, а также развития у них глубокой иммунодепрессии, что не только многократно повышает риск развития инфекционных осложнений и способствует длительному течению заболевания, но и приводит к увеличению частоты летальных исходов [5, 6, 10, 12, 17].

Цель исследования — разработать и апробировать единый протокол ранней ЭТ и нутриционной поддержки (НП) больных с ОДП и оценить эффективность его применения в комплексном лечении данной категории пациентов.

Таблица 1. Критерии отбора и исключения больных с ОДП

Критерии отбора	Критерии исключения
Мужчины и женщины от 18 до 65 лет	Возраст менее 18 и старше 65 лет
Госпитализация в первые 24-48 ч	Госпитализация в сроки более 48 ч от начала заболевания
Наличие изначально тяжелой степени интоксикации	Легкое течение ОП
Отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии	Наличие сопутствующей тяжелой соматической патологии

Работу выполняли путем проспективного сравнительного контроля. Под наблюдением находились 122 больных с ОДП, которые получали лечение в панкреатологической клинике НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период с 2005 по 2007 г. Критерии отбора и исключения больных представлены в *табл. 1*.

Среди обследованных преобладали пациенты от 18 до 50 лет (99 человек — 81,1%), при этом частота ОДП у мужчин была почти в 5 раз выше, чем у женщин (36 и 9,8%, соответственно).

Для сравнительной проспективной оценки эффективности проводимых лечебных мер, все обследованные больные были разделены на две группы — основную (57 человек) и контрольную (65 человек). Изучаемые группы были практически идентичны по полу, возрасту и тяжести заболевания (*табл. 2*).

Для объективизации степени тяжести ОП были использованы критерии, разработанные профессором А.Д. Толстым (1996 г.) и применяемые в клинике (*табл. 3*).

Наличие у пациента минимум двух основных или одного основного и двух дополнительных признаков с вероятностью 95% свидетельствует о развитии у больных тяжелого ОП, в основе которого лежит крупноочаговый или тотально-субтотальный панкреонекроз. При выявлении одного основного признака диагностируется ОДП средней тяжести, а при их отсутствии — легкое течение ОП.

Наиболее частыми вероятными причинами ОДП были алкогольно-алиментарный и билиарный факторы (68,9 и 13,9%, соответственно). Гораздо реже встречался ОДП, обусловленный ишемией поджелудочной железы (9,8%), травмой (4,1%) и так называемыми прочими причинами (токсический, послеродовой) — 3,3%.

Пациентам обеих групп в ферментативную фазу заболевания запрещали пероральный прием воды и пищи, проводили назогастральную интубацию и назначали стандартную базисную терапию в соответствии с протоколами диагностики и лечения ОП, принятыми в 2004 г. Ассоциацией хирургов Северо-Запада. Больные контрольной группы в ферментативную фазу заболевания с целью обеспечения

Таблица 2. Распределение больных по тяжести течения ОДП

Степень тяжести ОДП	Группа	
	основная, n=57	контрольная, n=65
Средняя степень	33 (58,0 %)	38 (58,4 %)
Тяжелый	24 (42,0 %)	27 (41,6 %)

Таблица 3. Критерии оценки тяжести ОП

Основные признаки	Дополнительные признаки
1) кожные симптомы (мраморность, цианоз, экхимозы на передней брюшной стенке, гиперемия лица — «нездоровый» румянец на щеках);	1) отсутствие приступов ОП в анамнезе;
2) геморрагический перитонеальный экссудат (первые 12 ч — розово-вишневого цвета, 13–24 ч — бурого шоколадного);	2) вторая половина беременности или недавние (6 мес назад) роды;
3) частота пульса > 120 в мин. или < 60 в мин.;	3) немедленное обращение за медицинской помощью и (или) госпитализация в первые 6 ч от начала заболевания;
4) олиго- или анурия;	4) тревожный диагноз догоспитального этапа (инфаркт миокарда, перфорация, перитонит и т.п.);
5) гемолиз или фибринолиз в сыроворотке крови;	5) беспокойство и возбуждение или, наоборот, заторможенность;
6) отсутствие эффекта и (или) ухудшение после 6-часовой базисной терапии при условии ее применения в первые 24 ч от начала заболевания	6) гипергликемия выше 7 ммоль/л;
	7) лейкоцитоз выше $14 \cdot 10^9$ /л;
	8) билирубинемия выше 30 мкмоль/л при отсутствии ЖББ;
	9) концентрация гемоглобина > 150 г/л

минимального азотсберегающего эффекта получали инфузии концентрированных растворов глюкозы (150 г/сут), а по мере купирования ферментемии и ОКН их постепенно переводили на пероральное лечебное питание. Активную НП этих больных проводили, как правило, в стадии развития гнойных осложнений ОДП.

Пациентам основной группы в первые 24–48 ч после поступления в клинику, помимо назогастральной интубации, в тощую кишку на 30–40 см дистальнее связки Трейтца эндоскопически устанавливали двухканальный силиконовый зонд (ЗКС-21). Через назоинтестинальный зонд, наряду с декомпрессией верхних отделов тощей кишки, проводили раннюю ЭТ, направленную на профилактику или разрешение кишечного пареза. ЭТ и последующую НП больных этой группы проводили по разработанному нами единому протоколу.

Протокол ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки больных с ОДП

Сразу после установки назоинтестинального зонда через дис-

тальный его канал осуществляли капельную инфузию глюкозо-электролитного раствора (ГЭР) со скоростью 60 мл/ч. Для обеспечения внутрипросветной энтеропротекции на 1 л ГЭР (регидрон) добавляли субстратные антигипоксанты (1 г янтарной кислоты) и антиоксиданты (1 г аскорбиновой кислоты и 800 ЕД токоферола ацетата). При этом, проксимальный канал зонда использовали для декомпрессии кишечного Пейсмейкера. Через 2 ч внутрикишечной инфузии в течение 30 мин осуществляли пассивный отток кишечного содержимого по обоим каналам зонда. Если сброс по зонду превышал 50 % от объема введенного в течение 1 ч ГЭР, очередную инфузию проводили в прежнем режиме. При наличии меньшего остатка объем инфузии ГЭР увеличивали на 50 %.

Наряду с этим, в первые 2 сут через назоинтестинальный зонд выполняли регулярную энтеросорбцию (через каждые 3–4 ч один пакет «Смекты») и вводили в качестве пробиотика ацидофильную палочку («Биобактон» — по 1 флакону 2 раза в сутки). По мере уменьшения сброса по зонду

Рис. 1. Частота кишечного пареза

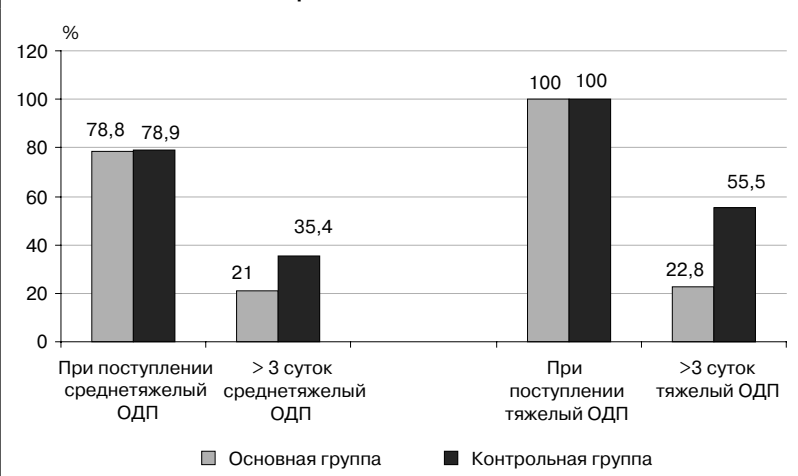


Таблица 4. Распределение больных с ОДП по ИМТ при поступлении

ИМТ	Количество больных	
	с ОДП средней степени тяжести	с тяжелым ОДП
Эйтрофия	37 (52,2%)	23 (45,8%)
Избыточная масса тела и ожирение	24 (34,3%)	28 (54,2%)
Белково-энергетическая недостаточность	10 (13,5%)	—
Всего	71 (100%)	51 (100%)

(чаще всего — на 2-е сутки), помимо ГЭР, больному назначали минимальное энтеральное питание изокалорической изонитрогенной полимерной питательной смесью («Нутризон Стандарт» или «Диазон») в количестве 200–300 мл/сут 20 % раствора. Указанные питательные смеси вводились только капельно со скоростью 50–60 мл/ч попеременно с ГЭР и периодическим контролем остатка. Основным критерием оценки эффективности проводимых мер было разрешение кишечного пареза в виде отхождения газов и появления самостоятельного стула.

При хорошей переносимости больным питательной смеси на следующие сутки ее объем увеличивали на 50% при той же скорости интракишечного введения. В случае плохой ее переносимости (диспепсические проявления) скорость введения уменьшалась в 2 раза. При сохраняющейся кишечной диспепсии временно (на 1–2 дня) переходили на введение полуэлементной питательной смеси («Нутриэн Элементаль», «Пептисорб»). На 4–5-е сутки при хорошей переносимости больными питательной смеси ее объем постепенно увеличивали до 1 л.

Применение питательной смеси «Диазон» предпочтительнее, так как она имеет наименьший гликемический коэффициент и содержит преимущественно растворимые (ферментируемые) пищевые волокна, обладающие выраженным пребиотическим и трофическим свойствами.

На 5–6-е сутки переходили на введение гиперкалорической гипернитрогенной смеси «Нутризон Энергия» или «Нутризон Энергия с пищевыми волокнами» со скоростью 60–90 мл/ч.

При успешной реализации вышеизложенных мер объем алиментации больного на 5–6-е сутки достигал 1500 ккал/сут (20–25 ккал/кг в сут) и 60 г/сут белка (1–1,2 г/кг в сут). В случае возникновения трудностей при проведении ранней ЭТ и недостаточной ее эффективности (стойкий парез) на протяжении первых 3 сут, больным назначали парентеральное питание в постепенно нарастающем объеме. При этом продолжались мероприятия по восстановлению полифункциональной деятельности ЖКТ.

На 6–7-е сутки при хорошей переносимости зондового питания, отсутствии амилаземии и наличии у больных самостоятельного

стула удаляли зонды, и пациентов переводили на 1–2 дня на дробный (каждые 3 ч) пероральный прием питательной смеси методом сипинга. Также назначали пре- и пробиотики, токоферол ацетат (800 ЕД/сут) и аскорбиновую кислоту (1 г/сут). При переводе на щадящий лечебный рацион больным дополнительно рекомендовали прием питательной смеси методом сипинга — по 200 мл 2 раза в день.

В случае развития у пациентов выраженного перипанкреатического инфильтрата, сдавливающего извне желудок и двенадцатиперстную кишку, явлений желудочной диспепсии (тошнота, рвота), а также при отсутствии у них аппетита, продолжали зондовое интестинальное питание. По мере рассасывания инфильтрата, восстановления моторики и проходности верхних отделов ЖКТ зонды удаляли и назначали щадящую диету и дополнительный прием той или иной питательной смеси (частичный сипинг).

Результаты и обсуждение

Данные о частоте кишечного пареза и времени его разрешения в исследуемых группах в зависимости от проводимой ЭТ представлены на рис. 1.

Как следует из диаграммы, в обеих группах кишечный парез наблюдался у большинства больных со среднетяжелым ОДП и у всех больных с тяжелым ОДП. Однако его купирование в течение ближайших 3 сут более чем в 2 раза чаще наблюдалось у больных, получающих раннюю ЭТ.

Распределение больных основной группы по индексу массы тела (ИМТ) на момент поступления в клинику представлено в табл. 4.

Данные табл. 4 свидетельствуют о том, что среди больных с тяжелым ОДП преобладали пациенты с исходно избыточной массой тела (МТ) и ожирением — 54,2% (ИМТ > 25 кг/м² роста). У пациентов со среднетяжелым течением ОДП, чаще всего, отмечалось эйтрофическое состояние (52,2%), при этом только у 13,5% больных исходно наблюдалась гипотрофия (ИМТ < 19 кг/м² роста).

Выраженность редукции МТ больных за период пребывания в клинике в зависимости от тяжести состояния представлена в табл. 5 и 6.

Редукция МТ в той или иной мере имела место практически у всех

больных с ОДП, но наиболее значительная потеря МТ наблюдалась среди больных с тяжелым течением заболевания. Обращает внимание, что редукция МТ у больных в основной группе за время лечения была значимо меньшей по сравнению с контрольной группой пациентов. Различия статистически значимы ($p=0,04$).

Сравнительные данные о выраженности редукции МТ представлены в *табл. 6*.

Как видно из *табл. 6*, выраженность потери МТ в изучаемых группах существенно отличалась. Так, если в основной группе у большинства больных (57,9%) потеря МТ была менее 10% от исходной ее величины, то в контрольной группе у 93,8% пациентов наблюдали существенно большую (>10%) и статистически значимую ее редукцию ($p<0,01$).

Сравнительная динамика основных лабораторных показателей крови, характеризующих трофологический статус больных в группах сравнения, представлена в *табл. 7*.

Как следует из *табл. 7*, в обеих группах больных наблюдали отчетливую тенденцию к снижению абсолютного количества лимфоцитов, а также содержания в крови гемоглобина, общего белка и альбумина. В контрольной группе больных эта тенденция сохранялась и на 3-й неделе, что характеризовалось нарастающей абсолютной лимфопенией и выраженным истощением висцерального пула белка. В группе пациентов, получающих раннюю ЭТ и НП, к 3-й неделе лечения имела место отчетливая динамика повышения показателей общего белка и альбумина. Показатель эндогенной интоксикации — лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) в обеих группах резко превышал норму на 1-й и 2-й неделе заболевания, при этом к концу 3-й недели в основной группе ЛИИ был в 1,6 раза меньше. Различия статистически значимы ($p<0,05$).

У 30 больных (18 — основной группы и 12 — контрольной) на 3-й, 6-й и 10-й сутки от начала заболевания определяли содержание в крови трансферрина (*рис. 2*).

Уже на 3-е сутки от начала заболевания в обеих группах отмечали пониженный уровень трансферрина. На 6-е сутки наблюдали отрицательную тенденцию в обеих группах наблюдения, однако наименьшие показатели трансферрина имелись в контрольной

Таблица 5. Редукция МТ больных ОДП за время госпитализации ($p=0,04$)

	Основная группа	Контрольная группа
СТ-ОДП	2,2±1,0 кг (3,0%)	2,9±0,6 кг (4,0%)
Т-ОДП	10,3±0,2 кг (12,6%)	15,7±1,0 кг (19,6%)

Таблица 6. Сравнительные показатели выраженности потери МТ

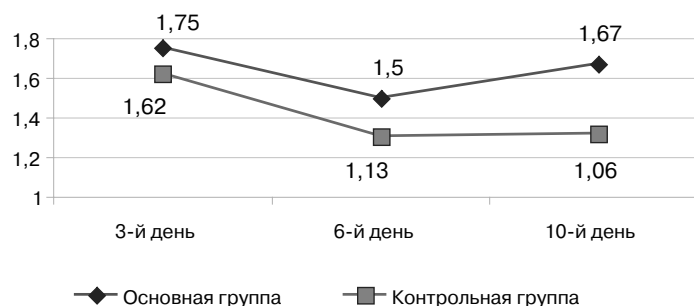
Потери МТ	Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=65)	Достоверность
10% и менее	33 (57,9%)	4 (6,2%)	$p<0,01$
>10–20%	22 (38,6%)	52 (80%)	$p<0,01$
>20–30%	2 (3,5%)	9 (13,8%)	$p<0,01$

Таблица 7. Динамика основных лабораторных показателей крови в группах сравнения больных в процессе их лечения ($p<0,05$)

Исследуемый показатель	Срок госпитализации		
	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя
Гемоглобин, г/л	(139±24,3)/ (141±2,9)	(106±11,4)/ (9,5±12,0)	(121±10,1)/ (75±10,3)
ЛИИ	(6,5±1,1)/ (6,6±1,9)	(4,8±2,2)/ (5,7±2,6)	(1,9±2,8)/ (3,1±1,4)
Лимфоциты, абс.	(1600±100)/ (1500±110)	(1350±95)/ (1100±105)	(1500±110)/ (800±106)
Общий белок, г/л	(58,1±9)/ (56,2±10)	(57,6±7,6)/ (49,8±8,4)	(62,4±4,9)/ (47,6±6,2)
Альбумин, г/л	(24,8±5,1)/ (23,8±5,5)	(22,1±3,2)/ (18,2±2,6)	(25,9±6,0)/ (19,2±5,1)

Примечания. В числителе представлены средние значения показателей у больных основной, а в знаменателе — у больных контрольной группы. ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации

Рис. 2. Динамика содержания в крови трансферрина ($p=0,08$ при сравнении показателей 3-й недели заболевания)



группе — в 1,3 раза меньше, по сравнению с основной группой. К 10-м суткам в последней наметилась тенденция к повышению его уровня, в то время как в контрольной группе наблюдалось дальнейшее его снижение. Различия статистически значимы ($p=0,04$).

В *табл. 8* представлены данные о сравнительной частоте гнойных осложнений, средних сроках госпитализации и летальности больных в группах сравнения.

На фоне проведения ранней ЭТ и НП в комплексном лечении ОДП удалось снизить частоту гнойных осложнений на 30,2%, а летальность — на 5,9%, средние сроки госпитализации больных основной группы были также меньшими, по сравнению с контрольной группой, что было наиболее значимо у пациентов с тяжелым течением ОДП.

У больных с тяжелым течением ОДП был проведен углубленный анализ финансово-экономической составляющей

Таблица 8. Сравнительная частота гнойных осложнений, средних сроков госпитализации и летальности больных с ОДП

Группа	Средние сроки госпитализации, дни		Частота гнойных осложнений	Летальность
	среднетяжелый ОДП	тяжелый ОДП		
Основная, n=57	18,4±2,2	40,2±2,7	17 (29,8 %)	8 (14 %)
Контрольная, n=65	19,5±3,6	47,6±5,5	39 (60 %)	13 (19,9 %)

Таблица 9. Сравнительные данные расходов на лечение больных ОДП тяжелой степени

Показатель	Группа	
	Основная, n=24	Контрольная, n=27
Средние сроки пребывания в ОРИТ	4,7±3,6	6,9±4,2
Частота гнойных осложнений, %	22,8	30,8
Среднее кол-во операций	2,4±2,3	4,2±2,8
Перелито СЗП (среднее кол-во), л	2518,5±0,983	3685,3±1152,3
Средняя стоимость медикаментов, руб.	40666,35±3127,25	46136,75±3406,81
Разница в стоимости медикаментов	5470,40	
Средняя длительность госпитализации, дни	40,2±2,7	47,6±5,5
Средняя стоимость лечения, руб.	134 087,28±1964,3	160 591,38±2096,2
Разница в стоимости лечения	26 504,11	

применения протокола ранней ЭТ и НП (табл. 9).

Данные табл. 9 свидетельствуют о том, что в основной группе больных общие затраты на лечение были на 19,8% меньше, по сравнению с контрольной группой пациентов. Экономический эффект был обусловлен снижением длительности пребывания больных в ОРИТ (на 2,2 дня), а также частоты гнойных осложнений (на 8%), оперативных вмешательств (на 1,8 операции) и общей продолжительности стационарного лечения (на 7,4 дня). Наряду с этим, в основной группе больных имели место и меньшие расходы на медикаментозное лечение.

Выводы

Проведение ранней ЭТ, обязательной составляющей которой является минимальное энтеральное питание, способствует более раннему разрешению ОКН. Обязательным условием успешной реализации протокола является установка назоинтестинально-

го зонда на 30–40 см дистальнее связки Трейтца.

Назначение и проведение ранней ЭТ и адекватной НП больным с ОДП способствует сравнительному снижению выраженности катаболической реакции организма, а также частоты гнойных осложнений, длительности госпитализации и летальности больных с ОДП.

3. Реализация единого протокола ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки больных с тяжелым острым деструктивным панкреатитом дает значимый фармако-экономический эффект.

Литература

1. Алимов Р.Р., Изотова О.Г., Каримов С.Х. и др. Парез кишечника при панкреатогенном перитоните // *Скорая мед. помощь*. 2006. Т. 7, № 2. С. 60–61.
2. Багненко С.Ф., Озеров В.Ф., Хареев К.А., Негрей В.А. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2003 год. СПб, 2004.

3. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Брюхов А.Н. и др. Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта при панкреонекрозе // *Вестн. интенсив. тер.* 2001. № 1. С. 20–24.

4. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). М.: МедЭкспертПресс, 2005.

5. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. СПб., 1996.

6. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н. Руководство по клиническому питанию в интенсивной медицине. СПб—Екатеринбург, 2003.

7. Мирошниченко А.Г., Кацадзе М.А., Калинин Е.Ю. и др. Программная селективная электрогастроэнтероколонография в диагностике пареза кишечника и форм острого панкреатита // *Вестн. хир.* 2006. № 6. С. 143–144.

8. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вести, 2002.

9. Пугаев А.В., Багдасаров В.В., Сирожитдинов К.Б. Влияние длительности динамической кишечной непроходимости на возникновение гнойных осложнений при остром панкреатите // *Вестн. хир.* 1996. № 1. С. 41–43.

10. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения. Матер. IX Всерос. съезда хирургов. Волгоград, 2000. С. 111–112.

11. Тарасенко В.С., Никитенко В.И., Кубышкин В.А. Острый панкреатит и транслокация бактерий // *Вестн. хир.* 2000. № 6. С. 86–89.

12. Толстой А.Д., Панов В.П., Краснорогов В.Б. и др. Паранекротизм. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. СПб.: Ясный свет, 2003.

13. Agarwal R., Aggarwal R., Deorari A.K., Paul V.K. Minimal enteral nutrition // *Indian J. Pediatr.* 2001. Vol. 68(12). P. 1159–1160.

14. Derveniz C., Smailis D., Yanzith-toklitos E. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2003. Vol. 10, № 6. P. 415–418.

15. Feltis B.A., Wells C.L. Does microbial translocation play a role in critical illness? Curr. opinion In Critical Care. 2000. Vol. 6. P. 117–122.

16. Takeda K., Matsuno S., Sunamura M. Surgical aspects and management of acute necrotizing pancreatic // *Pancreas.* 1998. Vol. 16 (3). P. 316–332.

17. Wang G., Sun B., Gao Y. et al. The effect of emodin assisted early enteral nutrition on severe acute pancreatitis and secondary hepatic injury // *Mediators Inflamm.* 2007. P. 29638.

Бактериофаги как факторы формирования госпитальных штаммов и средства борьбы с внутрибольничными инфекциями

Б.И. Асланов, Л.П. Зуева, В.Ю. Хорошилов

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова

В настоящее время не вызывает сомнения, что бактериофаги играют очень важную роль в эволюции бактерий и реализации их патогенного потенциала. В многочисленных генетических исследованиях убедительно продемонстрировано значение бактериофагов в эволюции целого ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Перечень бактериальных факторов патогенности, детерминированных фаговыми генами, достаточно обширен. Очевидно, что факторы патогенности фагового происхождения, в частности экзотоксины, факторы персистенции и факторы агрессии есть у бактерий разных таксономических групп. По-видимому, возникновение этих факторов — результат длительной коэволюции фагов и бактерий, которая началась и происходит в природных экосистемах. Вирулентные свойства коринебактерий дифтерии, холерного вибриона, факторы патогенности гемолитических стрептококков, кишечных палочек, стафилококка, синегнойной палочки определяются присутствием в бактериальной хромосоме фагового генома. Известны многочисленные примеры трансдукции бактериофагами генов устойчивости к антибактериальным препаратам. Неоднократно подчеркивалась роль бактериофагов как своеобразных селективных агентов, позволяющих бактериальной популяции перестроиться в изменяющихся условиях внешней среды за счет элиминации неактуальных клонов.

Истоки вирулентных свойств ряда условно-патогенных микроорганизмов следует искать в природной среде, но, по всей видимости, наибольшее распространение вирулентные варианты возбудителей получа-

ют в относительно замкнутых искусственных экосистемах, в частности в госпитальной среде. Стационары представляют собой своеобразные «котлы», в которых благодаря широким возможностям циркуляции разных штаммов бактерий и возможностям для горизонтального генетического обмена формируются новые эпидемические варианты возбудителей, в том числе госпитальные штаммы, обладающие негативными характеристиками, например, множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам.

С другой стороны, применение бактериофагов может явиться одним из успешных методов лечения и профилактики внутрибольничных инфекций (ВБИ). Однако остается не изученной проблематика рационального применения бактериофагов, поскольку не существует достаточно обоснованных теоретических и практических подходов к использованию их в условиях стационаров. Этим, в частности, объясняется недостаточная эффективность коммерческих фагов. Отсутствуют работы по изучению экологических аспектов стихийной циркуляции в стационарах бактериофагов совместно с возбудителями ВБИ.

Материалы и методы

Мы проводили исследования в разных стационарах с целью выявления роли бактериофагов в формировании свойств госпитальных штаммов, а также с целью разработки рациональных подходов фаготерапии и фагопрофилактики.

Исследования проводили в нескольких лечебных учреждениях: травматологическом (клинике гнойной остеологии), двух ожоговых, урологическом и гинекологическом стационарах. В качестве «модельных»

возбудителей, на которых проводили исследования, были отобраны синегнойная палочка и золотистый стафилококк. Изучение закономерностей циркуляции фагов в стационарах проводили на примере синегнойного бактериофага.

Всего за весь период проведения исследований под наблюдением находились более 500 пациентов.

Синегнойные бактериофаги выделяли из клинического материала и объектов внешней среды стационара. Выделение фагов осуществляли первоначальным суточным культивированием исследуемого образца с трехчасовыми фагочувствительными штаммами *P. aeruginosa* в жидкой среде с последующей проверкой литической активности фильтрата материала на твердых питательных средах.

Индукцию предположительно лизогенных штаммов синегнойной палочки осуществляли путем обработки их ципрофлоксацином. Фагорезистентные штаммы *P. aeruginosa* для исследования их свойств (в частности, антибиотикорезистентности) получали путем селекцией колоний вторичного роста на негативных пятнах.

Первичное выделение культур стафилококков проводили на маннитол-солевом агаре (HIMEDIA, Индия) с последующей видовой идентификацией общепринятыми микробиологическими методами. Все выделенные штаммы подвергали генетическому типированию методом ПЦР по наличию/отсутствию генов следующих факторов патогенности (суперантигенов): энтеротоксины *A, B, C, M* (*sea, seb, sec, sem*), лейкоцидин Пантона–Валлентайна (*pvl*), белок токсического шока (*tst*). ПЦР проводили по методике Mehrotra M. и Lina M. Эксперименты выполняли на приборе «Тер-

чик» (ДНК-Технология, Москва). Результаты ПЦР оценивали после электрофореза в 1% агарозном геле в ультрафиолетовом освещении.

Для получения высокоактивного лечебного бактериофага против синегнойной палочки проводили их адаптацию путем селектирующих пассажей на чувствительных культурах *P. aeruginosa*.

Синегнойный бактериофаг, как лечебное и противоэпидемическое средство, применяли у пациентов травматологического стационара однократно в день, местно, орошая открытый патологический очаг или вводя в свищевые ходы в объеме в зависимости от обширности очага поражения (10–20 мл). Курс применения фага для одного пациента составлял 5 дней. В работе использовали коммерческие пиофаги производства ДП «Биофаг» ГУП «Иммунопрепарат» (г. Уфа), а также препарат серии С22, приготовленный Уфимским предприятием из выделенных нами фагов.

Кроме оценки лечебного действия, определяли эпидемиологический эффект применения бактериофага. Эффект определяли по снижению синегнойных инфекций после начала использования бактериофагов. Для доказательства внутрибольничных заражений использовали метод эпидемиологического обследования, при этом данные об эпидемиологических связях подтверждались определением внутривидовых характеристик штаммов путем антибиотикотипирования, серотипирования, а также фаготипирования с помощью разработанного тест-набора фагов.

Данные подвергали статистической обработке с использованием программ Epi Info и PEPI. С помощью указанных программ были рассчитаны основные статистические показатели, отображающие влияние используемого метода вмешательства на частоту неблагоприятных исходов (внутрибольничных заражений).

Результаты и обсуждение

При инфекциях, возникающих в травматологических стационарах (особенно при послеоперационном или посттравматическом остеомиелите), спектр этиологически значимой микрофлоры широк и включает в себя, наряду с золотистым стафилококком, аэробные и анаэробные бактерии. Проспективное наблюдение, проведенное в отделении гнойной остеологии в 2007–2008 гг., показало, что основными микроорганизмами, обнаруживаемыми в ранах больных с разными формами хронического остеомиелита (посттравматического и послеоперационного), являются золотистый стафилококк, грамотрицательные неферментирующие микроорганизмы (синегнойная палочка и ацинетобактер) и энтеробактерии (рис. 1).

Эти данные подтверждаются результатами американских исследователей, показавших, что чаще всего возбудителями остеомиелита выступают *Staphylococcus aureus* (30,28%), *Enterococcus faecalis* (13,38%) и *Pseudomonas aeruginosa* (9,86%) [1]. Это говорит о том, что исследуемые виды микроорганизмов (золотистый стафилококк и синегнойная палочка) относятся к наиболее проблемным возбудителям всех видов остеомиелита.

Тропность золотистого стафилококка к костной ткани является предметом многочисленных исследований специалистов в области молекулярной микробиологии и генетики. В настоящее время можно считать установленным, что со штаммами золотистого стафилококка, продуцирующими определенные факторы патогенности, связан наибольший риск возникновения остеомиелита. Штаммы стафилококка, приобретающие мутации в гене системы глобальной регуляции вирулентности *sar*, изменяют способность поражать костную и мышечную ткань [2].

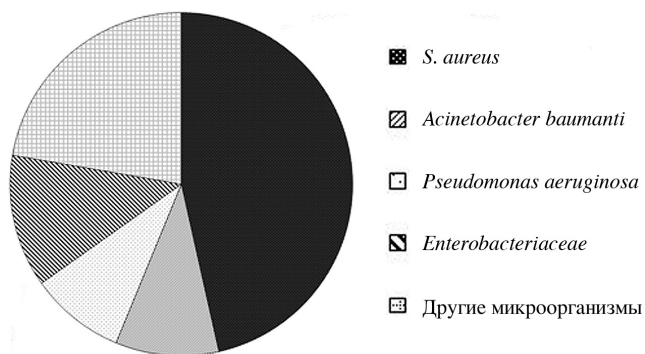
Как показали наши наблюдения, в стационарах, наряду с циркулирующей госпитальной штаммов возбудителей, происходит достаточно интенсивная стихийная циркуляция их бактериофагов. По данным нескольких проспективных исследований (продолжительностью не менее двух лет каждое) в разных стационарах, интенсивность процесса циркуляции фагов варьирует в зависимости от вида возбудителя и типа стационара и достигает для синегнойной палочки в травматологическом стационаре 29 на 100 пациентов (то есть почти у каждого третьего пациента из раны высевается синегнойный бактериофаг). Бактериофаги, по-видимому, распространяются в стационаре так же, как и возбудители внутрибольничных инфекций, с участием объектов внешней среды, выступающих в качестве факторов передачи.

В ходе наших исследований было также выявлено, что фаги в значительном числе случаев обнаруживались с бактериями-хозяевами в одном и том же биотопе, то есть в одной и той же ране (табл. 1).

При этом бактериальные культуры были, как правило, устойчивы к бактериофагу, с которым были выделены. Так, в 62,5% случаев *P. aeruginosa* не лизировалась фагом, выделенным одновременно из той же раны.

Указанное обстоятельство, с одной стороны, свидетельствует о независимой в ряде случаев циркуляции фагов и бактерий, но, наряду с этим, благодаря определенным условиям, складывающимся в ране пациента, происходит совместное существование и бактерии-хозяина, и его бактериофага.

Рис. 1. Этиологическая структура возбудителей хронического остеомиелита (256 исследований)



Мы предполагаем, что результатом коэволюции бактерий-возбудителей и их фагов может явиться формирование в стационаре своеобразных тройственных паразитарных экосистем, представленных популяцией бактериофагов, популяцией возбудителя и окружающей их госпитальной средой. При этом, необходимо отметить, что спонтанно циркулирующие фаги, входящие в такие экосистемы, не обладая достаточной вирулентностью, не способны оказывать ни клинического, ни эпидемиологического эффекта, а наоборот — способствуют формированию негативных свойств у бактерий.

Один из основных вопросов, возникающих при изучении закономерностей циркуляции в стационарах бактерий и их бактериофагов, — механизм сосуществования этих микроорганизмов с сохранением обоих компонентов.

По нашим представлениям, одна из причин сосуществования, с одной стороны, — это низкая вирулентность циркулирующих бактериофагов, которые обнаруживали во всех изученных стационарах (более 85% всех выделенных фагов обладали слабой вирулентностью).

С другой стороны, может иметь место фагоустойчивость бактерий-возбудителей, связанная, скорее всего, с лизогенией. Мы обнаруживали профаговые последовательности в ДНК всех исследованных методом ПЦР штаммов синегнойной палочки, причем некоторые штаммы были лизогенны по двум фагам. Ген *ctx* (фаговый цитотоксин) обнаруживали в 100 % случаев, а последовательность профага *Vast01* обнаружена в 47,1% (Гончаров А.Е., 2008).

В связи с этим возникает вопрос — влияет ли сосуществование спонтанно циркулирующих низковирулентных фагов с возбудителями на свойства последних?

Согласно нашим исследованиям, взаимодействие фаговой и бактериальной популяций в стационарах приводит к фагорезистентности в последней и формированию госпитальных штаммов возбудителей, обладающих определенными неблагоприятными свойствами.

Таблица 1. Количество одновременное выделенных фагов и бактерий из одного биотопа, %

Стационар	Бактериофаг <i>Pseudomonas</i>	Бактериофаг <i>Acinetobacter</i>
Травматологический	42,6	—
Ожоговый	46,9	66,7

Таблица 2. Генетическая характеристика штаммов *S. aureus*

Число штаммов	Общее количество штаммов с факторами патогенности	Штаммы с генами вирулентности					
		<i>sea</i>	<i>seb</i>	<i>sec</i>	<i>sem</i>	<i>tst</i>	<i>pvl</i>
16	8 (50 %)	7	1	0	н/т	0	0

Таблица 3. Генетическое типирование культур MRSA, выделенных в клинике гнойной остеологии

№	Штамм	Год выделения	PVL-токсин	<i>spa</i> -тип	Число повторов в гене <i>spa</i>
A5	417	2008	—	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25
A4	407	2008	—	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25
A3	355	2008	—	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25
A2	194	2008	—	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25
A1	2	2007	—	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25

NCTC8325 (контроль)

Маркер молекулярной массы Lambda ladder

Серия экспериментов по искусственной лизогенизации штаммов синегнойной палочки разными бактериофагами показала, что результатом может быть приобретение дополнительной антибиотикорезистентности.

Наиболее отчетливо это прослеживается в отношении ципрофлоксацина и гентамицина. По результатам наших исследований, устойчивость к гентамицину при лизогенизации может возрастать в 8 раз.

Необходимо отметить, что организация современной системы слежения за госпитальными штаммами и их фагами невозможна без использования молекулярно-генетических методов, позволяющих отследить перемещение отдельных штаммов возбудителя со сходной чувствительностью к антибиотикам, а также позволяющих на ранних стадиях предположить формирование госпитального штамма.

С использованием современных молекулярно-генетических методов нами было проведено исследование штаммов золотистого стафилококка на наличие генов, кодирующих факторы патогенности (суперантигены): энтеротоксины *A*, *B*, *C*, *M* (*sea*, *seb*, *sec*, *sem*), лейкоцидин Пантона–Валлентайна (*pvl*), белок токси-

ческого шока (*tst*) (Гончаров А.Е., 2008). Известно, что все эти факторы вирулентности кодируются бактериофагами. Это обстоятельство является еще одним аргументом необходимости обратить пристальное внимание на изучение циркуляции в стационарах бактериофагов, способных повлиять на формирование свойств возбудителей ВБИ.

Штаммы *S. aureus*, продуцирующие лейкоцидин Пантона–Валлентайна (*PVL*-токсин), вызывают значительно более тяжелые формы остеомиелита, нежели штаммы, не обладающие этим фактором патогенности [3]. Эпидемический клон, содержащий указанный выше ген (так называемый штамм USA 300), широко распространен на американском континенте, однако аналогичные ему штаммы обнаружены и в Европе. От пациента с остеомиелитом выделены метициллинрезистентные культуры стафилококков, с промежуточной чувствительностью к ванкомицину и даптомицину, отнесенные именно к этому эпидемическому клону [4]. Известно, что у штаммов золотистого стафилококка, имеющих госпитальное происхождение, в отличие от штаммов, циркулирующих вне стационаров, не обнаруживается

PVL-токсин. Результаты наших исследований показали, что у всех изученных штаммов отсутствовал ген, кодирующий *PVL*-токсин, что подтверждает циркуляцию в стационаре именно госпитальных штаммов золотистого стафилококка (табл. 2).

Формирование в травматологическом стационаре госпитальных штаммов, в частности метициллинрезистентных штаммов стафилококков (*MRSA*), является серьезнейшей проблемой с клинических и экономических позиций. Английскими исследователями установлено, в частности, что инфекция, обусловленная присоединением *MRSA* в травматолого-ортопедическом стационаре, почти в двое увеличивает летальность, а затраты на дополнительную антибактериальную терапию достигают £13 972 [5].

В одном из проведенных нами исследований метициллинрезистентных стафилококков мы попытались определить генетическую общность между *MRSA*, выделенными от больных с остеомиелитом в клинике гнойной остеологии, и эпидемическими штаммами *MRSA*, циркулирующими в мире (Гончаров А.Е., 2008). Были отобраны пять не дублирующихся штаммов, выделенных с марта 2007 г. по июль 2008 г. в периоды активизации эпидемического процесса.

Типирование этих культур несколькими методами (*spa*-сиквенсирование, электрофорез ДНК в пульсирующем поле, ПЦР

на наличие гена токсина Пантона–Валлентайна) позволило убедительно доказать циркуляцию в отделении госпитального штамма *MRSA*, претерпевающего незначительные вариации с течением времени. Изоляты характеризовались устойчивостью к гентамицину и ципрофлоксацину. Все штаммы были *PVL*-негативны, что говорит об их «госпитальном» происхождении. Секвенирование позволило отнести изоляты к сиквенс-типу (*spa*-типу) *t008*. Данный *spa*-тип наиболее диверсифицированный и многочисленный и содержит эпидемические клоны с разными типами кассет SCCmec, включая Иберийский клон, распространенный в южной Европе, и эпидемический штамм USA300, который отличается от последнего отсутствием гена *PVL*. Это подтверждает эпидемическое распространение в настоящее время в России штаммов *MRSA*, генетически родственных Иберийскому клону (табл. 3).

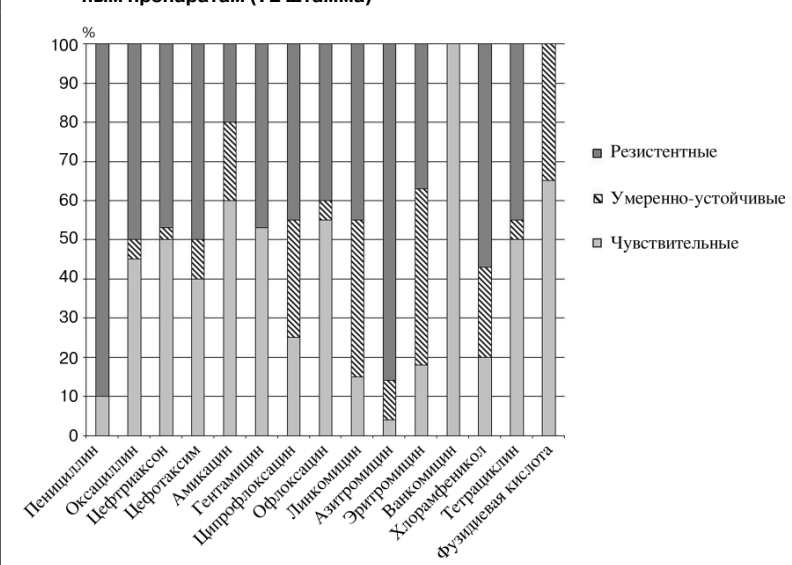
Наши наблюдения показали, что в условиях интенсивной циркуляции госпитальных штаммов *MRSA* практически единственным антибиотиком выбора остается ванкомицин (рис. 2), однако применение его в России пока ограничено ввиду определенных обстоятельств, в том числе высокой стоимости препарата.

Вопрос об успешной профилактике и терапии гнойно-септических инфекций приобретает чрезвычайную актуальность в условиях формирования у го-

спитальных штаммов полирезистентности к антибиотикам. Ограниченные возможности антибиотикотерапии заставляют заниматься поиском альтернативных высокоэффективных средств борьбы ВБИ. Таким средством могут служить те же бактериофаги, которые, с одной стороны, влияют на формирование госпитальных штаммов, а с другой, — являются эффективным методом лечения и профилактики ВБИ. Последнее возможно только при условии применения высокоэффективных препаратов фагов. Если допустить использование в стационаре препаратов фагов, не обладающих достаточной литической активностью, это может активизировать указанные выше механизмы формирования госпитальных штаммов с их участием.

Описанные выше результаты наших исследований явились отправной точкой для разработки эффективных препаратов бактериофагов для борьбы с синегнойной инфекцией. Основой послужил принцип воспрепятствования формированию устойчивых экосистем. Речь, в первую очередь, идет о том, что применяемые для борьбы с инфекцией препараты должны обладать настолько высокой литической активностью к циркулирующим штаммам *P. aeruginosa*, чтобы исключалась всякая возможность формирования новых экосистем с их участием. Во-вторых, необходимо, чтобы фаговые препараты за счет высокой адаптации и литической активности обладали способностью к нарушению уже сложившихся в стационарах паразитарных экосистем и обеспечивали лизис всех клеток синегнойной палочки. Таким образом, исходя из наших данных, совершенно недопустимо применение фаговых препаратов, которые не обладали бы полной адаптацией к циркулирующим штаммам синегнойной палочки. В этом, очевидно, кроется недостаточная эффективность централизованно приготовленных коммерческих фагов. Использование высоковирулентных адаптированных бактериофагов — это, несомненно, борьба с формируемой лизогенностью под воздействием спонтанно циркулирующих малоактивных фагов.

Рис. 2. Устойчивость штаммов золотистого стафилококка, выделенных в отделении гнойной остеологии в 2007–2008 гг., к основным антибактериальным препаратам (72 штамма)



При решении вопроса о выборе препарата фага можно руководствоваться двумя направлениями: использование коммерческих препаратов или поиск высоковирулентных фагов в клиническом материале с последующим приготовлением препарата на их основе в производственных условиях. Опыт показывает, что первый путь не всегда эффективен. По нашим данным, коммерческие препараты синегнойных фагов были активны в отношении только 48,4% штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга. По всей видимости, организация приготовления фагов для применения в масштабах всей страны не совсем перспективна.

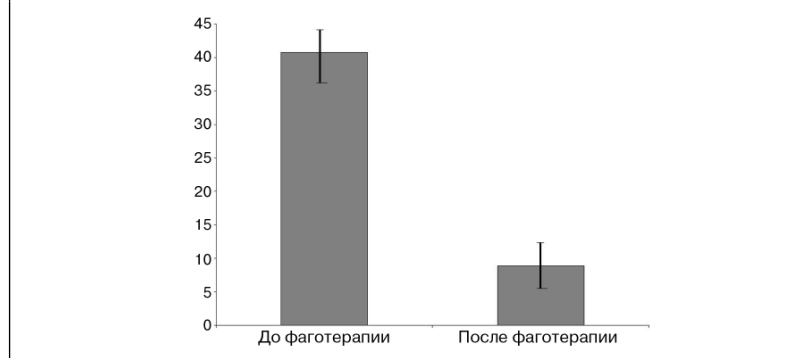
Второй путь — поиск высоковирулентных фагов, активных против местных штаммов синегнойной палочки, — по нашим представлениям, более эффективен. Отдельные выделенные нами в стационаре фаги обладали высокой литической активностью и широким спектром действия: при совместном использовании они лизировали 81,7% выделенных культур синегнойной палочки. По нашей просьбе сотрудники ГУП «Иммунопрепарат» ДП «Биофаг» на основе выделенных нами фагов приготовили препарат синегнойного фага, который мы, наряду с коммерческими фагами, использовали в стационаре.

Синегнойный бактериофаг с лечебной и противоэпидемической целью использовали в травматологическом стационаре в течение полутора лет. Перед использованием проводили его обязательное тестирование на литическую активность в отношении конкретной культуры синегнойной палочки. У всех пациентов, получавших фаготерапию, был отмечен выраженный клинический эффект, проявлявшийся в быстром очищении раны, резком уменьшении гнойного отделяемого, ускорении процессов заживления.

Кроме положительных клинических результатов применения высокоактивных фагов, был достигнут эпидемиологический эффект.

После начала применения фага мы наблюдали существенные изменения в эпидемической ситуации, хотя дополнительных факторов, кроме применения фага, способных повлиять на

Рис. 3. Частота случаев внутрибольничного заражения синегнойной инфекцией до и после начала фаготерапии



частоту возникновения синегнойной инфекции в сравнимые периоды, не отмечалось. Мы могли констатировать, что при условии постоянства частоты заносов показатель частоты внутрибольничных заражений синегнойной инфекцией резко снизился с 40,8 до 8,9% (рис. 3).

Результаты статистического анализа ($p < 0,001$, относительный риск (RR) = 0,22 (0,13–0,39), (NNT — число больных, нуждающихся в лечении, для предотвращения одного случая синегнойной инфекции) = 3 (2,4–4,6) убедительно свидетельствуют об эффективности фаготерапии и фагопрофилактики.

Выводы

Мы можем заключить, что образование паразитарных экосистем с участием фагов, возбудителей инфекции, совместно пребывающих в одном биотопе, может участвовать в формировании госпитальных штаммов, обладающих полирезистентностью к антибиотикам и разными факторами вирулентности. Данное явление может быть либо следствием формирования лизогенных культур, либо следствием другого феномена, действие которого проявляется в условиях сосуществования бактерий и спонтанно циркулирующих в стационаре слабовирулентных бактериофагов.

Исходя из изложенного материала, в дополнение к мониторингу штаммов-возбудителей ВБИ в стационарах, перспективным направлением является «бактериофаговый мониторинг», то есть слежение за стихийной циркуляцией фагов в стационаре. Имеется в виду слежение не за всей фаговой популяцией, а за некоторыми особенно «опасными» вариантами бактериофагов,

в частности фагами, несущими токсины и детерминирующими формирование антибиотикорезистентности. Это позволит прогнозировать, отслеживать и предупреждать формирование госпитальных штаммов на ранних сроках.

Кроме того, знание механизмов формирования паразитарных экосистем в стационарах с участием фагов позволит разрабатывать эффективные способы фаготерапии и фагопрофилактики.

Проведенное исследование позволило констатировать, что использование высокоактивных фагов, адаптированных к госпитальным штаммам *P. aeruginosa*, способных к ликвидации устойчивых саморегулирующихся взаимоотношений в паразитарных экосистемах и к широкому распространению в госпитальных условиях, позволяет добиться как выраженного клинического, так и яркого эпидемиологического эффекта.

Литература

1. Zuluaga A.F. et al. Etiologic diagnosis of chronic osteomyelitis // Arch. intern. Med. 2006. Vol. 166. P. 95–100.
2. Blevins J.S. et al. Role of *sarA* in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infection // Infect. and Immun. 2003. Vol. 71, № 1. P. 516–523.
3. Bocchini C.E., Hulten K.G., Mason E.O. et al. Panton–Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children // Pediatrics. 2006. Vol. 117(2). P. 433–440.
4. Graber C.J. et al. Intermediate vancomycin susceptibility in a community associated MRSA Clone Emerging // Infect. Dis. 2007. Vol. 13, № 3.
5. Nixon et. al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on orthopaedic wards // J. Bone Jt Surg. (Brit. Vol.). Vol. 88-B, Issue 6. P. 812–817.

Стафилококковое носительство среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов

А.Е. Гончаров¹, Л.П. Зуева¹, Н.В. Фоменкова², О.Н. Леонова²

¹ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, ² Центр инфекционных заболеваний, Санкт-Петербург

В настоящее время, в связи с сохраняющейся тенденцией к увеличению числа ВИЧ-инфицированных, остро стоит проблема распространения возбудителей заболеваний бактериальной этиологии, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Учитывая данное обстоятельство, весьма востребованными представляются исследования, направленные на изучение микроэволюционных процессов в популяциях возбудителей, поражающих иммунодефицитную прослойку населения. Ранее неоднократно обосновывалась высокая вероятность селекции штаммов условно-патогенных микроорганизмов с высоким патогенным потенциалом в процессе циркуляции среди лиц с выраженным снижением клеточного звена иммунитета [3, 4].

Известно, что больные ВИЧ-инфекцией, находящиеся в стадии СПИДа, являются группой риска в отношении колонизации и инфицирования таким важным патогеном-возбудителем гнойно-септических инфекций, как золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) [5]. Вместе с тем, экспериментальные исследования на животных моделях продемонстрировали возможность отбора высокопатогенных клонов данного возбудителя при пассировании через иммуносупрессированных особей [2].

В связи с этим особую озабоченность вызывает потенциальная возможность формирования в среде ВИЧ-инфицированных и последующего эпидемического распространения в обществе высокопатогенных штаммов данного возбудителя.

Реализация патогенного потенциала золотистого стафилококка связана с наличием ряда факторов вирулентности, наиболее важными из которых являются так называемые супер-

антигены — факторы, сами по себе обладающие способностью подавлять компоненты иммунной системы человека. К таким факторам вирулентности относятся энтеротоксины, лейкоцидин Пантона–Валлентайна, белок токсического шока.

Нами было предпринято исследование, направленное на оценку распространенности штаммов, несущих данные детерминанты патогенности среди ВИЧ-инфицированных лиц с разной степенью поражения Т-клеточного звена иммунитета.

Материалы и методы

В течение апреля–июля 2008 г. было проведено бактериологическое обследование на носительство золотистого стафилококка в носоглотке 88 ВИЧ-позитивных пациентов, госпитализированных в Центр инфекционных заболеваний. Первичное выделение культур стафилококков проводили на маннитол-солевом агаре (HIMEDIA, Индия) с последующей видовой идентификацией общепринятыми микробиологическими методами. Оценивали чувствительность/устойчивость выделенных культур к метициллину методом скрининга на агаре ORSA (Oxoid, Великобритания).

Выделенные штаммы подвергали также генетическому типированию методом ПЦР по наличию/отсутствию генов следующих факторов патогенности (суперантигенов): энтеротоксины *A*, *B*, *C*, *M* (*sea*, *seb*, *sec*, *set*), лейкоцидин Пантона–Валлентайна (*pvl*), белок токсического шока (*tst*), ПЦР проводили по методикам G. Lina и соавт. и M. Mehrotra и соавт. [8, 9]. Эксперименты выполняли на приборе «Терцик» (ДНК-Технология, Москва).

Результаты ПЦР оценивали после электрофореза в 1% агарозном геле в ультрафиолетовом освещении.

Эксперименты по типированию *MRSA* методом пульс-электрофореза и *spa*-типирование проводили в Институте инфекционного контроля Каролинского университета (Швеция).

Пульс-электрофоретическое типирование проводили согласно протоколу S. Murchan и соавт. [10].

Аmplификацию варибельного фрагмента гена *spa* проводили с использованием праймеров, предложенных D. Harmsen [6].

Анализ нуклеотидного состава полученных последовательностей гена *spa* провели с использованием программы BLAST на сайте NCBI (<http://www.nih.gov/ncbi>). Сиквенс-тип определяли, используя данные web-сайта <http://www.ridom.de/spaserver/>.

Распространенность штаммов, несущих те или иные гены факторов патогенности, изучали в группах пациентов, различающихся по степени снижения иммунитета. При разделении пациентов на группы были использованы рекомендации ВОЗ, основанные на оценке абсолютного числа *CD4* T-лимфоцитов в 1 мл крови [7]. Базируясь на этих рекомендациях, при анализе были выделены следующие три группы: 1) пациенты с уровнем *CD4* T-лимфоцитов менее 200 в 1 мл; 2) пациенты с уровнем *CD4* T-лимфоцитов от 200 до 499 и 3) пациенты с уровнем *CD4* T-лимфоцитов 500 и более в 1 мл.

В связи с тем, что антибиотики, назначаемые пациентам, могли повлиять на частоту бактерионосительства, при анализе учитывали факты назначения пациентам антибактериальных средств в ходе текущей госпитализации, химиопрепараты противотуберкулезного действия не учитывали.

Статистическую обработку результатов проводили с использо-

ванием программ WINPEPI и STATISTICA. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали с использованием критерия χ^2 , а при абсолютном числе наблюдений менее 5 — с использованием точного критерия Фишера (Exact Fisher's P) при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате бактериологического обследования *S. aureus* был выделен у 27 пациентов. Таким образом, частота стафилококкового носительства у обследованных пациентов составила 30,68 на 100 (95% ДИ=21,73–40,89).

Таблица 1. Генотипическая характеристика штаммов *S. aureus*, выделенных у ВИЧ-инфицированных

Исследуемая группа	Число штаммов	Всего штаммов с факторами патогенности	Число штаммов, содержащих гены факторов патогенности					
			<i>sea</i>	<i>seb</i>	<i>sec</i>	<i>sem</i>	<i>tst</i>	<i>pvl</i>
CD4 клеток/мкл крови								
<200	10	7	3	0	2	2	0	0
200–499	10	3	2	0	0	1	0	0
>500	7	1	1	0	0	0	0	0
<i>Всего</i>	27	11	6	0	2	3	0	0

Данная частота существенно не отличается от аналогичных показателей, определяемых в различных группах населения с

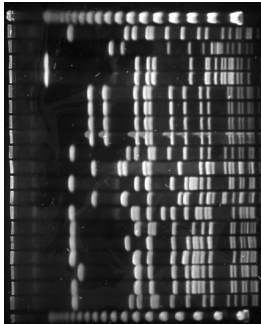
нормальными показателями иммунного статуса (25–56,6%) [1].

Генотипическая характеристика выделенных штаммов стафи-

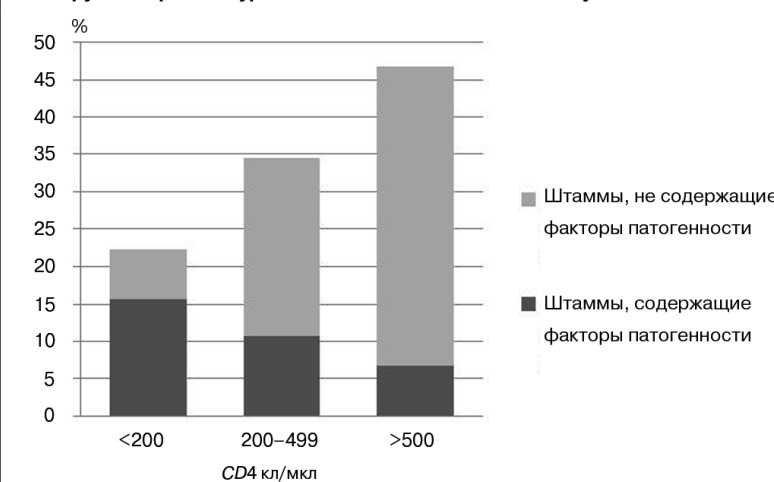
Таблица 2. Носительство штаммов золотистого стафилококка, имеющих эпидемиологическое значение в группах с различным уровнем снижения клеточного иммунитета

Группа	Показатель CD4 – T-клеток в 1 мкл	Число обследованных пациентов	Число стафилококковых носителей	Число носителей штаммов, имеющих гены вирулентности	Число носителей MRSA	Всего носителей эпидемиологически значимых штаммов (вирулентных и устойчивых к метициллину)	Частота носительства, на 100 пациентов	Частота носительства штаммов, имеющих гены вирулентности, на 100 пациентов	Частота носительства эпидемиологически значимых штаммов, на 100 пациентов	Доля пациентов, которым была назначена а/б терапия, %	Доля вирулентных штаммов, %
1-я	<200	44	10	7	3	8	22,73	15,91	18,18	84,44	70,00
2-я	200–499	29	10	3	1	4	34,48	10,71	13,79	62,07	30,00
3-я	>500	15	7	1	1	2	46,67	6,67	13,33	26,67	14,29
<i>Всего</i>		88	27	11	5	14	30,68	12,50	15,91	68,18	40,74

Таблица 3. Генетическое типирование культур MRSA, циркулировавших в стационарах Санкт-Петербурга в 2007–2008 гг.

№	Штамм	Место выделения	PVL-токсин	<i>sra</i> -тип	Число повторов в гене <i>sra</i>	Профиль типирования методом пульс-электрофореза ДНК
A10	13b	Ожоговый стационар	–	t632	08-16-02-24-24	
A9	3b	Ожоговый стационар	–	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25	
A8	1b	Ожоговый стационар	–	t632	08-16-02-24-24	
A7	165vi	Стационар Центра по борьбе со СПИД	–	t024	11-12-21-17-34-24-34-22-25	
A5	417	Травматологический стационар	–	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25	
A4	407	Травматологический стационар	–	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25	
A3	355	Травматологический стационар	–	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25	
A2	194	Травматологический стационар	–	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25	
A1	2	Травматологический стационар	–	t008	11-19-12-21-17-34-24-34-22-25	
NCTC8325 (контроль)						
Маркер молекулярной массы Lambda ladder						

Носительство штаммов золотистого стафилококка, имеющих гены вирулентности в группах с разным уровнем снижения клеточного иммунитета



лококка суммарно и по отдельным иммунологическим группам представлена в *табл. 1*.

Как видно из таблицы, популяция стафилококков представлена штаммами, имеющими такие широко распространенные детерминанты вирулентности, как энтеротоксины *A, C, M*. Представляется важным отметить, что гены этих факторов вирулентности способны к горизонтальному переносу в составе разнообразных мобильных генетических элементов, что может способствовать формированию (селекции) вирулентных эпидемически актуальных штаммов.

Данные, характеризующие распределение числа носителей по группам с разной степенью снижения *CD4*-иммунитета, представлены в *табл. 2*.

Частота стафилококкового носительства убывает по мере снижения числа *CD4* клеток, что, по-видимому, может быть объяснено более частым применением антибиотиков у пациентов с более выраженной иммуносупрессией. Между показателем частоты стафилококкового носительства и долей пациентов, которые получали антибактериальную терапию, существует отрицательная корреляционная связь ($r = -0,98$).

Вместе с тем, доля штаммов, несущих гены факторов патогенности, нарастает по мере снижения иммунитета (*рисунок*), причем имеются статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между долей вирулентных штаммов в популяции золотистого стафилококка, колонизирующего пациентов с выраженной иммуносуп-

прессией (число *CD4*-клеток/мкл менее 200), и долей вирулентных штаммов в популяции, колонизирующей пациентов с менее выраженным снижением иммунного статуса (число *CD4*-клеток/мкл более 200).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что по мере снижения иммунного статуса происходит селекция штаммов, обладающих более высоким патогенным потенциалом, что не противоречит полученным ранее экспериментальным данным [2]. Пресс антибиотиков, по-видимому, способствует этому процессу лишь отчасти, так как метициллинрезистентные штаммы (*MRSA*) обнаруживали во всех группах, различающихся по частоте применения антибиотиков.

Представляется весьма вероятным возможность перемещения эпидемиологически значимых штаммов (высокопатогенных и *MRSA*) из специализированных центров, где осуществляется лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией, в неспециализированные лечебно-профилактические учреждения, в частности, в стационары хирургического профиля, также как и процесс перемещения штаммов в противоположном направлении: хирургический стационар—стационар центра СПИД. Сопоставление по генетическим меткам (*табл. 3*) одного из штаммов *MRSA* (165vi), выделенного от пациента, имеющего в анамнезе многократные госпитализации в травматологический стационар и стационар центра СПИД, с госпитальными

штаммами, циркулирующими в стационарах Санкт-Петербурга, не позволяет исключить такой возможности. Исходя из представленных в таблице данных, видно, что данный штамм относится к *spa*-типу *t024*, отличающемуся от наиболее распространенного *spa*-типа *t008* отсутствием прямого повтора в одной позиции, то есть предположительно данный штамм является делеционным производным от штамма, являющегося эпидемическим. Различия между штаммом 165vi и другими штаммами по профилю пульс-электрофоретического типирования более существенны, так как отражают «тонкую настройку» возбудителя к условиям конкретного стационара.

На наш взгляд, обоснованы более масштабные эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования, которые позволили бы в полной мере раскрыть характер эволюционных изменений, происходящих в популяциях возбудителей, поражающих иммунодефицитную прослойку населения.

Выводы

Изученная популяция золотистого стафилококка, колонизирующего пациентов с выраженной иммуносупрессией (число *CD4*-клеток/мкл менее 200), имеет большее число штаммов, несущих гены факторов патогенности, чем популяция, колонизирующая пациентов с менее выраженным снижением иммунного статуса.

Полученные данные не противоречат предположениям о возможности селекции высоко-вирулентных вариантов условно-патогенных микроорганизмов в иммунодефицитных популяциях, в частности среди ВИЧ-инфицированных лиц.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на динамическую оценку микроэволюционных изменений, происходящих в популяциях *S. aureus*, колонизирующих ВИЧ-инфицированных пациентов.

Авторы благодарят докт. В. Ols-son-Liljequist (Шведский институт инфекционного контроля) за помощь в проведении молекулярно-генетических исследований.

Работа получила финансовую поддержку в рамках федеральной целевой программы «Приоритет-

ные направления науки и техники» шифр «2007–2–1.2–04–04–002», государственный контракт №02.512.11.2187

Литература

1. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я. Бактерионосительство (медико-экологический аспект). Екатеринбург: УрО РАН, 1996.
2. Калущий П.В. Динамика изменений структуры популяций *Staphylococcus aureus* и *Salmonella typhimurium* в организме мышей с различным уровнем иммунной защиты: Дис. канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1988.
3. Сулотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины, эпидемии. М.: Вузовская книга, 2000. 375 с.
4. Ampel N. Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV-infection // *Emerging infect. dis.* 1996. Vol. 2, № 2. P. 105–114.
5. Ganesh R., Castle D., McGibbon D. et al. Staphylococcal carriage and HIV infection // *Lancet II.* 1989. P. 550–558.
6. Harmsen D., Claus H., Witte W., et al. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for *spa* repeat determination and database management // *J. clin. Microbiol.* 2003. Vol. 41. P. 5442–5448.
7. Harrison Principles of Internal Medicine (Harrison Online, Chapter 309: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Disease, 15th Edition .The McGraw–Hill Companies, Inc; USA. 2001.
8. Lina G., Piemont Y. et al. Involvement of Panton–Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia // *Clin. infect. dis.* 1999. Vol. 29. P. 1128–1132.
9. Mehrotra M., Wang G., Johnson W.M. Multiplex PCR for detection of genes for *Staphylococcus aureus* enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance // *J. clin. Microbiol.* 2000. Vol. 38, № 3. P. 1032–1035.
10. Murchan S., Kaufmann M.E., Deplano A.R. Harmonization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains // *J. clin. Microbiol.* 2003. Vol. 41. P. 1574–1585.

Иммуномодулирующая терапия в лечении пациентов с рожистым воспалением в остром периоде заболевания

О.Б. Чернышев^{1,3}, А.В. Петров², А.В. Демьянов², А.В. Ремезов¹, М.А. Шатиль³,
А.С. Симбирцев² и Н.А. Бубнова^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; ² ФГУП «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; ³ ГУЗ Больница св. влкм. Георгия, Санкт-Петербург

Рожистое воспаление (рожа, *erysipelas*, «огонь св. Антония») — инфекционное заболевание, характеризующееся острым очаговым серозным или серозно-геморрагическим воспалением кожи и слизистых оболочек, лихорадкой и интоксикацией [6].

На протяжении последних десятилетий регистрируется неуклонный рост данного заболевания в структуре хирургических инфекций, составляя, по данным различных авторов, от 8,2 до 20% [1]. За период работы с 1993 по 2008 г. гнойно-септического отделения Больницы св. Георгия Санкт-Петербурга в структуре хирургических инфекций рожистое воспаление (РВ) занимает от 9,9 до 22,7%. За последние годы отмечается увеличение частоты тяжелых форм РВ, таких как буллезная и геморрагическая. По данным Клинической инфекционной больницы № 2 Москвы, в 70-е гг. геморрагические формы рожистого воспаления составляли не более 20% всех случаев, а в конце 90-х годов — 85–95%. Для современной клинической картины РВ характерно частое и упорное рецидивирование. За последние 20 лет частота рецидивов РВ увеличилась более чем на 25%, составляя, по данным различных авторов, от 20 до 45% и более (Черкасов В.Л., 1986; Амбалов Ю.М., 1991; Спесивцев, Ю.А., 2003). Известно, что РВ часто возникает на фоне хронической лимфовенозной патологии нижних конечностей [4, 8], для которой характерно снижение местного иммунитета. Развитие РВ способствует формированию лимфатического отека — лимфедеме конечности. РВ часто возникает у пациентов с первичной лимфедемой нижних конечностей, которая до развития РВ протекала латентно и не диагностировалась. Лимфедема нижних

конечностей является хроническим заболеванием, которое с трудом поддается коррекции и приводит к развитию деформации конечности. При лимфатическом отеке всегда отмечается снижение местного иммунитета, что создает фон для возникновения рецидивов РВ [5, 8]. Патогенез РВ многогранен. Многие авторы указывают на ведущую роль аллергии и неадекватного иммунного ответа (дисбаланс в системе Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов А, М, G, гиперпродукция IgE) при внедрении бета-гемолитического стрептококка [6, 10–12, 14]. Чем чаще развиваются рецидивы РВ, тем больше выражен иммунологический дисбаланс, который способствует возникновению новых рецидивов.

Для стимуляции иммунитета при РВ предлагается много разных средств: УФО крови, лазерное облучение крови, препараты тимуса, синтетические иммунокорректоры (метилурацил, продигозан) и другие иммуномодулирующие средства [2]. Однако предлагаемые способы коррекции не учитывают особенности патогенеза стрептококковой инфекции. Согласно современным представлениям, регуляцию иммунного ответа осуществляют клоны CD4-клеток: Т-хелперы 1-го и 2-го типов. Данные клетки находятся в антагонистическом взаимодействии и различаются по паттернам продуцируемых цитокинов [7, 13]. Доказано, что Т-хелперы 2-го типа отвечают за гуморальный иммунитет и принимают участие в развитии аллергических реакций: стимуляции тучных клеток, дегрануляции гистамина, выбросе IgE. Данные продукты воспаления принимают активное участие в патогенезе РВ и не позволяют адекватно сформировать иммунный ответ [9, 12, 14].

В последнее время появился новый класс иммунных препаратов — пептидные иммуномодуляторы. Одним из таких лекарственных средств является препарат «Бестим». По данным изучения специфической активности, механизм действия Бестима заключается в индукции дифференцирования предшественников Т-лимфоцитов с преимущественной стимуляцией образования Т-хелперов 1-го типа и подавлением Т-хелперов 2-го типа, усилении пролиферации лимфоцитов, увеличении синтеза интерлейкина-2, экспрессии его рецепторов, стимуляции антителообразования, уменьшении аллергических реакций, снижении уровня IgE и эозинофилов [3].

Целью данной работы стало изучение клинической эффективности патогенетически обоснованной иммунокоррекции препаратом «Бестим» у пациентов с РВ в остром периоде заболевания.

Материалы и методы

Работа основана на результатах комплексного обследования и лечения больных с РВ нижних конечностей в остром периоде заболевания на фоне хронической лимфовенозной недостаточности нижних конечностей (ХЛВН). Обследование и лечение пациентов осуществляли на базе гнойно-септического отделения Больницы св. влкм. Георгия. Все пациенты поступали по экстренным показаниям. Иммунологические исследования выполняли в ФГУП «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России.

В исследование включены 60 пациентов с РВ нижних конечностей в остром периоде: 35 (58,3%) пациентов вошли в опытную группу и 25 (41,7%) — в контрольную. Распределение пациентов по возрасту, полу, пораженной конечности, форме РВ и частоте его рецидивов отражено в *табл. 1*.

Критериями включения в исследование были: возраст пациента старше 18 лет, госпитализация по поводу впервые возникшего или рецидивирующего РВ нижних или верхних конечностей любой формы (эритематозная, эритематозно-гемморрагическая, эритематозно-буллезная, буллезно-гемморрагическая), наличие симптомов ХЛВН (CEAP 1–6, наличие первичной или вторичной лимфедемы, постмастэктомический синдром), а также согласие пациента. После обследования пациентов распределяли на группы (контрольная и опытная) в случайном порядке.

Методы обследования, лечения и критерии эффективности лечения в обеих группах были одинаковы. Обе исследуемые группы получали одинаковое консервативное лечение. Для первичной антибактериальной терапии использовали ампициллин, цефазолин, линкомицин в стандартных терапевтических дозах, средний курс антибактериальной терапии составил 7 дней, группы не отличались по спектру использованных антибактериальных препаратов. Помимо антибактериальной терапии, все пациенты также получали противовоспалительные (аспирин), антигистаминные (диазолин, супрастин) и десенсибилизирующие средства (1% раствор кальция хлорида, 200,0).

Пациенты опытной группы дополнительно получали иммунокорректирующую терапию. Для иммунокоррекции пациентов с РВ в остром периоде использовали препарат «Бестим», который представляет собой дипептид γ -D-Glu-L-Tip (патент РФ № 2091389 от 01.06.2004), обладающий широким спектром биологического действия [3]. Бестим с целью иммунокоррекции вводили внутримышечно в дозе 0,1 мг, в качестве растворителя применяли 0,9% физиологический раствор в объеме 1,0 мл. Курс лечения Бестимом в основной группе составил 5 инъекций, которые выполняли через 1 день. Курс лечения и наблюдения для всех пациентов составил 10 дней.

Для определения эффективности иммунотерапии оценивали жалобы пациента, коэффициент асимметрии, динамику показателей местного воспаления (местная гипертермия, эритема, боль, отек, наличие геморрагий, булл, некро-

Таблица 1. Клинико-демографическая картина исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа, n=25	Опытная группа, n=35	p
Возраст, лет	60,4±10,6	56,0±14,6	0,09
Пол			
М	8 (32%)	14 (40%)	0,98
Ж	17 (68%)	21 (60%)	
Пораженная конечность			
нижняя правая	14 (66%)	11 (32%)	0,26
нижняя левая	11 (44%)	24 (68%)	
Форма РВ			
эритематозная	12 (48%)	16 (46%)	0,704
эритематозно-гемморрагическая	5 (20%)	6 (17%)	
эритематозно-буллезная	5 (20%)	5 (14%)	
буллезно-гемморрагическая	3 (12%)	8 (23%)	
Частота рожистого воспаления			
впервые	15 (60%)	21 (60%)	0,09
1 раз в 5–6 лет	5 (20%)	4 (11%)	
1 раз в год	3 (12%)	3 (9%)	
чаще 1 раза в год	2 (8%)	7 (20%)	

зов, очагов размягчения и инфильтрации, рост грануляций и общая температура), развитие осложненного РВ.

Анализ динамики жалоб проведен у 33 пациентов (контрольная группа — 25 человек, опытная — 35). Оценивали динамику 7 жалоб (чувство увеличения отека к вечеру, чувство отечности, чувство тяжести в ногах к вечеру, наличие болезненности кожи, наличие жжения кожи, чувство местного жара, изменение цвета кожи) на 1-, 2-, 4-, 6-е и 10-е сутки лечения. Каждую жалобу пациент определял качественно — есть (1 балл) или нет (0 баллов) и далее оценивали индивидуально. Кроме того, для оценки выраженности жа-

лоб в целом рассчитывали сумму баллов в соответствующий день и оценивали динамику этого показателя. Динамику показателей местного воспаления оценивали по балльной системе. Критерии выставления баллов по каждому признаку были следующими: ярко выраженный признак — 3 балла, умеренно выраженный признак — 2 балла, слабо выраженный признак — 1 балл, полное отсутствие признака — 0 баллов. Далее оценивали динамику суммы признаков, характерных для каждой формы РВ.

Для расчета коэффициента асимметрии (КА) использовали методику антропометрии. При помощи сантиметровой ленты

Рис. 1. Общая динамика жалоб пациентов

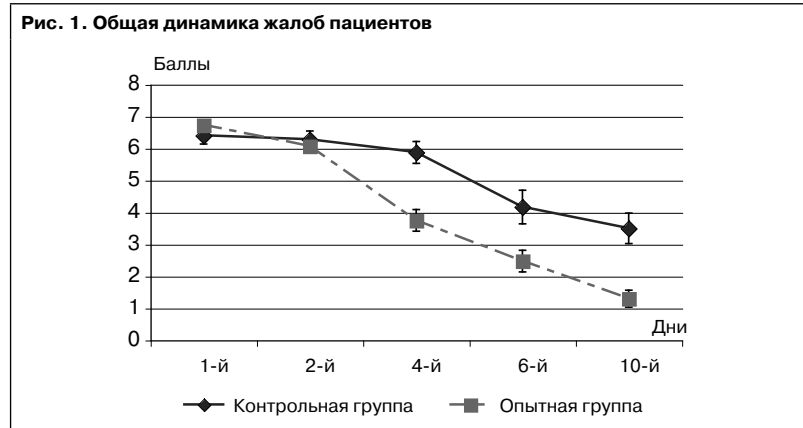


Рис. 2. Динамика местного воспаления при эритематозной форме РВ

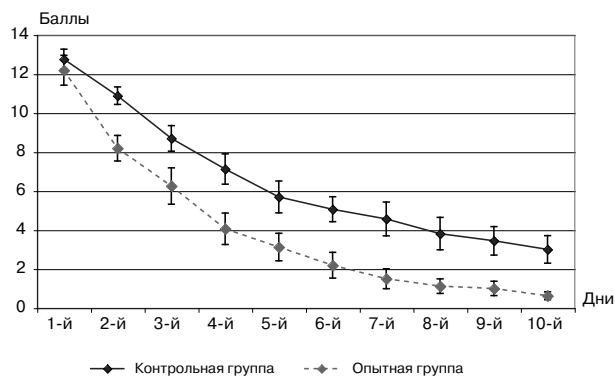


Рис. 3. Динамика местного воспаления при эритематозно-геморрагической форме РВ

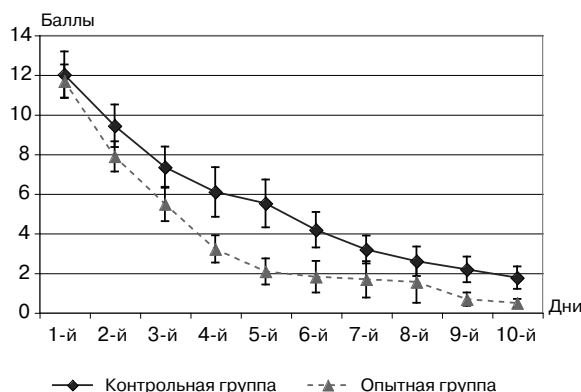
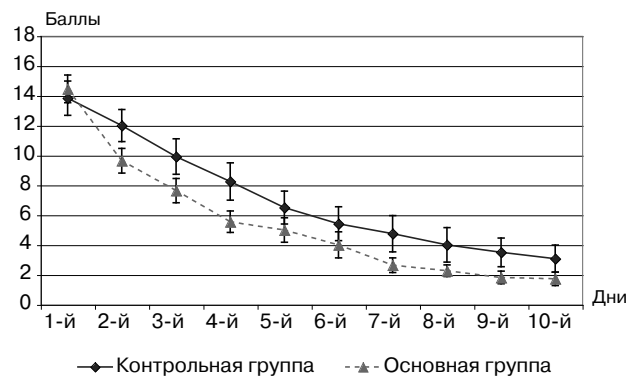


Рис. 4. Динамика местного воспаления при эритематозно-буллезной форме РВ



проводили замеры окружности больной и здоровой конечностей. Для нижних конечностей замеры производили в области свода стопы, нижней, средней и верхней трети голени. Для верхних конечностей замеры делали в области свода кисти, нижней, средней и верхней трети предплечья. Контролем динамики уменьшения отека служила интактная конечность. Далее на основании полученных результатов рассчитывали КА для каждой

точки измерения больной конечности, выраженный в процентах по следующей формуле (Альбертон И.Н.):

$$KA = (KA_0 - KA_3) \cdot 100\% / KA_3$$

где KA_0 — коэффициент асимметрии больной конечности; KA_3 — коэффициент асимметрии здоровой конечности.

Далее высчитывали средний КА для конечности на день исследования как среднее коэффициентов асимметрии на четырех точках. КА вычислен у 50 пациентов.

КА оценивали на 1-, 2-, 4-, 6-й и 10-й день лечения.

Анализ динамики показателей местного воспаления проведен у 60 пациентов (контрольная группа — 25 человек, опытная — 35). Динамику показателей местного воспаления оценивали ежедневно (с 1-го по 10-й день лечения). Динамику местного воспаления определяли по сумме признаков местного воспаления, характерных для каждой формы РВ.

Эритематозная форма: гипертермия + эритема + отек + локальная болезненность + инфильтрат + размягчение + общая температура.

Эритематозно-геморрагическая форма: гипертермия + эритема + отек + локальная болезненность + геморрагии + некроз + инфильтрат + размягчение + общая температура.

Эритематозно-буллезная форма: гипертермия + эритема + отек + локальная болезненность + буллы + некроз + инфильтрат + размягчение + общая температура.

Буллезно-геморрагическая форма: гипертермия + эритема + отек + локальная болезненность + геморрагии + буллы + некроз + инфильтрат + размягчение + общая температура.

Для оценки эффективности иммунотерапии было принципиально важным разделить возникшие осложнения РВ во времени. Осложнения, возникшие до начала иммунотерапии, не рассматривали по критериям эффективности иммунотерапии.

Безопасность иммунокоррекции в остром периоде РВ оценивали по частоте развития негативных явлений.

Все полученные данные подверглись статистической обработке с помощью программного пакета SPSS 16.0. Использовались методы вариационной, параметрической и непараметрической статистики. Данные в таблицах представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение для нормально распределенных признаков и в виде медианы (диапазон) для ненормально распределенных. Для оценки достоверности различий использовались парный и непарный критерии Стьюдента, критерий Холмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, Вилкоксона, точный тест Фишера, статистику общей линейной

модели. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности иммунокоррекции РВ в остром периоде заболевания уделяли, прежде всего, внимание динамике клинических проявлений. Для оценки клинической эффективности анализировали жалобы пациентов, динамику местных воспалительных явлений, коэффициента асимметрии и развитие осложнений.

На рис. 1 отражена общая динамика жалоб пациентов. Пациенты опытной группы отмечают улучшение самочувствия, что проявилось в уменьшении отека, болей и других жалоб, начиная с 3–4-го дня терапии, по сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,001$).

Учитывая статистическую однородность опытной и контрольной групп по полу, возрасту и формам РВ был проведен анализ динамики жалоб пациентов с РВ на фоне ХЛВН и без нее в каждой группе. Согласно полученным результатам, и в контрольной, и в опытной группах достоверных различий в динамике уменьшения жалоб между пациентами в зависимости от наличия ХЛВН не выявлено ($p > 0,1$).

В опытной группе с эритематозной формой РВ (рис. 2) отмечали значительное уменьшение местного воспаления, начиная со 2-го дня терапии ($p < 0,05$). При оценке динамики местного воспаления при эритематозно-геморрагической форме РВ (рис. 3) значимое уменьшение воспалительных явлений наступает с 4-го дня терапии в опытной группе, по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). У пациентов с эритематозно-буллезной формой РВ (рис. 4) значимых различий между группами не получено ($p > 0,1$). При буллезно-геморрагической форме (рис. 5) регресс местного воспаления был быстрее в опытной группе также начиная со 2-го дня терапии ($p < 0,001$).

При оценке динамики местного воспаления у пациентов опытной группы, в зависимости от наличия или отсутствия признаков ХЛВН, достоверных различий не получено ($p > 0,1$).

При оценке КА для исследуемых групп отмечена быстрая положительная динамика в опытной

Рис. 5. Динамика местного воспаления при буллезно-геморрагической форме РВ

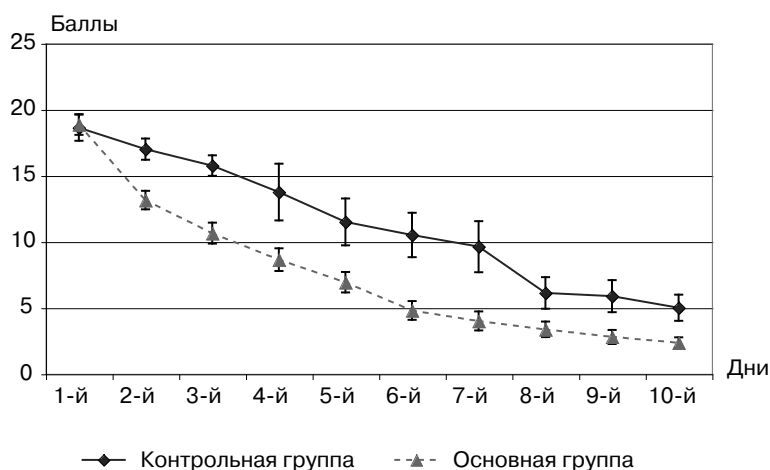
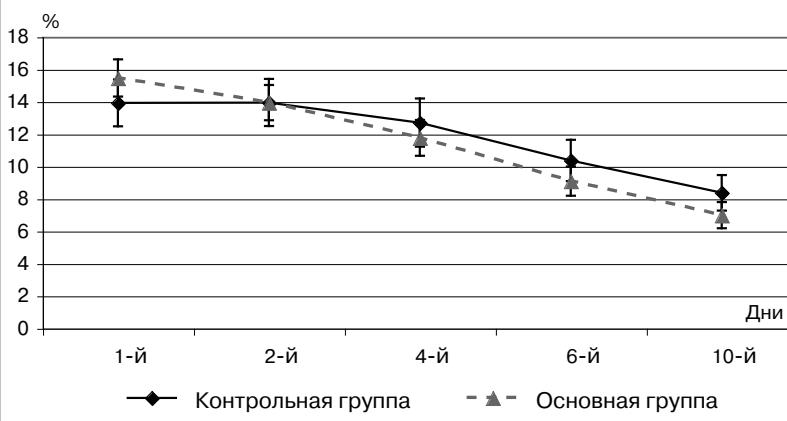


Рис. 6. Динамика КА у пациентов с РВ



группе, начиная с 3-го дня иммунотерапии, $p < 0,001$ (рис. 6).

Одним из критериев эффективности иммунотерапии в исследуемых группах была оценка частоты развития осложнений РВ и необходимости их хирургического лечения. Все осложнения, возникшие на фоне иммунотерапии, указаны в табл. 2.

Зафиксированные осложнения характерны для РВ и соответствуют данным литературы. Следует

отметить, что одним из тяжелых осложнений РВ было развитие ССВР с развитием фасциита голени и локального некроза кожи, которое протекало на фоне ХЛВН (СЕАР 4). Данное осложнение возникло в одном (1,8%) случае в контрольной группе. Частота развития фасциита голени была больше в контрольной группе (два (4,1%) случая), чем в опытной (один (1,8%) случай). Ограниченные некрозы кожи раз-

Таблица 2. Осложнения РВ, развившиеся на фоне иммунотерапии и не требовавшие оперативного лечения

Осложнение	Группа		Достоверность отличий (p)
	Контрольная	Опытная	
Флебит поверхностных вен	0	1 (1,8%)	$>0,2$
Некроз кожи	3 (5,4%)	3 (5,4%)	$>0,2$
Токсидермия	0	2 (3,6%)	$>0,2$
Фасциит	2 (4,1%)	1 (1,8%)	$>0,2$
ССВР+некроз кожи+фасциит	1 (1,8%)	0	$>0,2$
Флегмона голени	3 (6,2%)	1 (1,8%)	0,093

вились с одинаковой частотой в группах. В опытной группе был один (1,8%) случай развития флебита большой подкожной вены без развития тромбофлебита на фоне состоятельности остиального клапана, данное состояние не требовало назначения антикоагулянтной терапии. Также в опытной группе было два (3,6%) случая развития умеренных явлений токсидермии, которая возникла у пациентов с ожирением I–II степени (ИМТ>30–35). При сопоставлении частоты развившихся осложнений в группах больных статистически достоверных различий не выявлено ($p>0,2$). Напротив, в группе пациентов, получавших Бестим, отмечена явная тенденция к уменьшению частоты развития флегмоны голени как осложнения РВ (один случай (1,8%) против трех случаев (6,2%) в контрольной группе, $p=0,093$). В случаях развития фасциита голени, ССВР, флегмоны голени производили смену антибактериального препарата или назначали комбинацию двух антибактериальных средств. Следует отметить, что при сопоставлении тяжелых осложнений (флегмона + фасциит + ССВР + некроз кожи) в опытной группе данные осложнения возникали почти в два раза меньше ($p=0,01$), по сравнению с контрольной, что свидетельствует об эффективности иммунокорректирующей терапии.

В ходе проведения иммуномодулирующей терапии нами не отмечено развитие негативных явлений у пациентов, связанных с введением препарата Бестим.

Полученные данные у пациентов опытной группы, получающих иммунотерапию препаратом «Бестим» по поводу РВ в острый период заболевания, свидетельствуют о клинической эффективности данной методики иммунотерапии. Иммунокоррекция ускоряла улучшение самочув-

ствия пациентов: они особенно отмечали быстрый регресс болей, уменьшение местного жжения кожи и отека (известно, что при РВ идет гиперпродукция гистамина, который способствует торможению сократительной активности лимфатических сосудов, вызывая отек). В целом, динамика регресса местного воспаления и каждого в отдельности признака воспаления (боль, гипертермия, отек, эритема, геморрагии) была быстрее на 2–3 дня в опытной группе, по сравнению с контрольной ($p<0,05$). Важно отметить, что нам не удалось выявить достоверных отличий между пациентами с РВ на фоне или без признаков ХЛВН, что говорит об отсутствии влияния ХЛВН на клиническую картину РВ. В опытной группе зарегистрировано в два раза меньше тяжелых осложнений, по сравнению с контрольной. При использовании иммунотерапии в остром периоде заболевания нами не отмечено каких-либо негативных явлений у пациентов, связанных с введением препарата «Бестим».

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о клинической эффективности и безопасности методики иммунотерапии препаратом «Бестим» в остром периоде РВ. Учитывая современные аспекты патогенеза стрептококковой инфекции и особенности препарата «Бестим», можно говорить об иммунопатогенетически обоснованной терапии РВ, что позволит улучшить результаты лечения и предотвратить (или уменьшить риск) развитие его рецидивов.

Литература

1. Дедов А.В. Лимфотропная антибиотикотерапия с фармакологическим блоком лимфотока в лечении рожистого воспаления нижних конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.

2. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И.Д. Столярова. СПб.: Сотис, 1999.

3. Петров А.В. Изучение влияния γ -D-глутамил-L-триптофана (Бестима) на дифференцировку и функциональную активность Т-лимфоцитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.

4. Петров С.В., Бубнова Н.А., Чернышев О.Б. и др. Вторичный иммунодефицит при хронической лимфовенозной недостаточности нижних конечностей и его коррекция // *Амбулаторная хир.* СПб. 2003. № 1. С. 35.

5. Поташов Л.В., Бубнова Н.А., Борисов А.В. и др. Хирургическая лимфология. СПб: Литократ, 2000.

6. Светухин А.М., Федоров В.Д. Избранный курс лекций по гнойной хирургии. М.: Миклош, 2007.

7. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // *Цитокины и воспаление.* 2002. Т. 1, № 1. С. 9–16.

8. Фионик О.В. Клинические и морфофункциональные основы диагностики и лечения лимфедемы нижних конечностей: Автореф. ... докт. мед. наук. СПб., 2008.

9. Фомин В.В., Пустынникова С.В. Функциональное состояние фагоцитарного, гуморального, клеточного звеньев иммунитета при стрептококковой инфекции // *Урал. мед. журн.* 2007. № 3 (31).

10. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Патогенез и диагностика рожистой инфекции. Воронеж: Изд-во ВГУ, 1986.

11. Черкасов В.Л. Рожь. Л.: Медицина, 1986.

12. Ambalov I.M., Kovalenko A.P., Usatkin A.V., Khomchenko L.N. The pathogenetic and prognostic significance of the level of class-E immunoglobulins in erysipelas // *Vrach. delo.* 1991. № 9. P. 76–79.

13. Norrby-Teglund A., Lustig R., Kotb M. Differential induction of Th1 versus Th2 cytokines by group A streptococcal toxic shock syndrome isolates // *Infect. and Immun.* 1997. Vol. 65, № 12. P. 5209–5215.

14. Ol'shanetskii A.A., Vysotskii A.V., Frolov V.M., Zelenyi I.I. Immune disorders in patients with purulent necrotic complications of erysipelas // *Klin. Kbir.* 1998. № 4. P. 27–28.

Проблема инфекции мочевых путей после хирургической коррекции недержания мочи при напряжении

Е.И. Новиков, И.В. Сорока, П.Г. Сорока

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

На сегодняшний день наиболее приемлемым способом хирургической коррекции стрессовой инконтиненции, обусловленной как гипермобильностью уретры, так и недостаточностью сфинктерного аппарата уретикулярного сегмента, являются sling-операции с использованием аутоканей или синтетических материалов [1]. Результаты подобных вмешательств, согласно публикациям отечественных и зарубежных авторов, в абсолютном большинстве случаев положительны, хотя как и весьма вариабельны — 74–95%, что зависит, в первую очередь, от типа недержания и использованной при этом методики [1, 2, 3, 4].

Возникновение инфекции мочевых путей обусловлено нарушением опорожнения мочевого пузыря (МП) в послеоперационном периоде, что, чаще всего, связано с инфравезикальной обструкцией (ИВО), и необходимостью катетеризации [5].

На долю нарушенного процесса мочеиспускания, связанного с механической обструкцией нижних мочевых путей после оперативного лечения недержания мочи при напряжении (НМПН), приходится от 1,9 до 24% случаев [2, 6]. Столь широкий диапазон показателей, на наш взгляд, связан, в первую очередь, с профессиональными качествами оперирующего, так как вопрос дозированного натяжения slingа по-прежнему остается открытым, независимо от используемой методики [4, 6].

Безусловно, хирургические методики с использованием аутоканей в техническом плане гораздо сложнее, что влечет за собой ничуть не меньший процент рассматриваемых осложнений. Частота возникновения обструктивных симптомов мочеиспускания после sling-операций

несколько превышает таковую после уретровагинопексий [2].

Согласно обзорам А.В. Сивкова [7] и D.R. Moore [6], ИВО после хирургического лечения НМПН имеет патогенетическую стадийность: ретенция мочи, неполное опорожнение МП, ургентная инконтиненция. И это очевидно, так как постоянное наличие остаточной мочи свыше 50 мл на фоне выполнения интермиттирующей катетеризации МП влечет за собой инфицирование нижних мочевых путей с последующим присоединением ирритативных симптомов.

Степень бактериурии зависит, прежде всего, от типа и времени нахождения катетера в МП. Бактериальная колонизация отмечается в 17–21% случаев при надлобковом дренировании, в 46–63% — при постоянном уретральном катетере и в 33% — периодической катетеризации [5]. При этом авторы в большинстве случаев не выявляют клинически значимой инфекции мочевых путей.

Наличие восходящего инфицирования вплоть до уросепсиса встречается крайне редко, что характерно для ослабленных больных и пожилых пациентов. Так C.R. Rardin [8] наблюдал двух пациентов с острым пиелонефритом после выполнения операции TVT. У обеих отмечалась поливалентная инфекция мочевых путей, связанная с ретенцией мочи. Завершая вышесказанное, хотелось бы вторично подчеркнуть актуальность изложенной проблемы, причина которой на сегодняшний день не является разрешенной.

Цель работы — рассмотреть частоту встречаемости инфекции нижних мочевых путей на фоне ИВО после оперативного лечения НМПН с использованием различных хирургических методик.

Материалы и методы

В отделениях урологии и гинекологии НИИ скорой помощи им. проф. И.И. Джанелидзе за период с 1999 по 2004 г. было выполнено 107 оперативных вмешательств по поводу НМПН 2Б, 3 типов. Объем выполненных операций представлен следующими хирургическими методиками: модифицированная операция Гёбеля–Штеккеля (*GSt*, выдан патент на изобретение «Способ лечения стрессового недержания мочи тяжелых типов» № 2337633 от 10.11.08), установка субуретрального синтетического slingа (операция *TVT*) и операция Marsahall–Marchetti–Krantz в модификации М.М. Климова (*MMKm*). Средний возраст прооперированных пациенток составил 50,3 года (возрастной диапазон 38–54 года). Различие возрастных характеристик у пациенток трех групп не имело статистической значимости ($p=0,18$ по критерию χ^2).

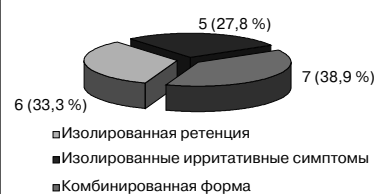
Из общей когорты наблюдаемых нами женщин в разные сроки 44 (41,1%) обратились за медицинской помощью с жалобами на дизурию. При общесоматическом, лабораторном (общий анализ мочи, посев мочи на питательные среды), инструментальном (комбинированное уродинамическое исследование) и специальном (заполнение вопросника по качеству жизни при дизурии) обследовании у 27 поступивших (61,4%) отмечен рецидив НМПН. Оставшиеся 38,6% ($n=17$) женщин имели послеоперационные персистирующие нарушения мочеиспускания по типу ретенции мочи и ирритативных симптомов и, в соответствии с целями представленной работы, распределены на три группы в зависимости от выполненной оперативной методики и имевшегося типа не-

Таблица 1. Частота обсуждаемых послеоперационных осложнений

Осложнения	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	2Б тип	3 тип	2Б тип	3 тип	2Б тип	3 тип
	n=28	n=26	n=20	n=16	n=10	n=7
Ирритативные симптомы	3 (10,7±3,5)	—	5 (25,0±9,7)	—	5 (45,5±15)	—
Ретенция мочи	3 (10,7±3,5)	2 (7,7±5,2)	4 (20,0±8,9)	2 (12,5±11,6)	—	1 (16,7±15,2)

Примечание. Представленные данные отображают лишь симптомы, которые наблюдали как изолированно, так и в комбинированной форме (рисунки). Столь широкий диапазон различия частоты встречаемости связан, прежде всего, с недостаточной выборкой

Распределение пациенток в зависимости от характера послеоперационных нарушений акта мочеиспускания



держания: 1-я — *GSt*, 2-я — *TVT* и 3-я — *MMKm*.

Расчеты проводили с использованием пакета статистического анализа Statistica 5.5 (StatSoft Inc., 1999).

Результаты и обсуждение

Способы диагностики послеоперационной ИВО недостаточно стандартизированы. Уродинамический диагноз нестабильности выталкивающей мышцы устанавливали во время выполнения цистоманометрии наполнения по стандартной методике в покое и во время провокационных проб при повышении *Pdetr.* (давление выталкивающей мышцы) свыше 25 см вод. ст. и снижения цистометрического объема МП. В пользу обструктивных симптомов выступали следующие показатели урофлоуметрии: *Qmax.* (максимальная скорость потока) <15 мл/с и *Tvoid.* (время мочеиспускания) <15 с при объеме МП

200 мл. Характерными признаками ИВО являются сочетание сниженной *Qmax.* и высоких *Pvesic.* (внутрипузырное давление), *Pabd.* (абдоминальное давление) и *Pdetr.* (при наличии сопутствующей гиперактивности). На ранних этапах проявления отмечается увеличение остаточного объема МП свыше 100 мл. Выборочно выполняли повторное цистоскопическое исследование с целью исключения травмы или *mesh*-эрозии, что может явиться причиной рефрактерных к терапии ирритативных симптомов. Исследование проб средней порции мочи при произвольном акте мочеиспускания осуществляли в каждой группе обследуемых. Первичный посев проб мочи выполняли на плотные питательные среды — агар с 5 % кровью барана, среда Эндо, Плоскирева, ЖСА, Сабуро. Степень бактериурии определяли в чашках с кровяным агаром и количественно оценивали в колониеобразующих единицах в 1 мл объема выделенной мочи (КОЕ/мл). Идентификацию выделяемых бактериальных штаммов проводили классическими методами [9, 10].

Распределение пациенток по признаку имеющихся послеоперационных нарушений мочеиспускания представлено на рисунке.

Клинически мы разделили проявления ИВО на ранние — непо-

средственно после операции — и поздние, возникшие, в среднем, через 5 нед (диапазон 4–6 нед) после операции (табл. 2).

Согласно данным табл. 2, в большинстве случаев основными проявлениями ИВО в раннем послеоперационном периоде были симптомы обструкции — отсутствие самостоятельного мочеиспускания, длительность которых варьировала от 2 до 14 сут в зависимости от выполненной методики. Некоторые показатели сравниваемых операций представлены в табл. 3.

Буквально, на 3-и сутки большинство пациенток мочились самостоятельно. При прогрессировании обструктивных симптомов назначали *L*-адреноблокаторы, выполняли интермиттирующую катетеризацию МП, причем на фоне адекватной антибактериальной (антибиотики широкого спектра в комбинации с синтетическим химиотерапевтическим препаратом) и противовоспалительной терапии.

Характеризуя микробный профиль при посеве проб мочи, следует отметить, что из 17 обследуемых только у 12 отмечен рост условно-патогенных бактерий, превышающих 10/5 КОЕ. Соотношение монокультур — 5 (41,7%) и поливалентной флоры — 7 (58,3%) не имеет столь выраженной разницы. Среди идентифицированных культур

Таблица 2. Ранние и поздние проявления послеоперационной ИВО

Осложнения	Группа					
	1-я, n=5		2-я, n=6		3-я, n=7	
	ранние	поздние	ранние	поздние	ранние	поздние
Обструкция	2 (40%)	—	2 (28,6%)	—	1 (16,7%)	—
Ирритативные симптомы	—	—	—	—	—	5 (83,3%)
Комбинированная форма	—	3 (60%)	—	4 (57,1%)	—	—

Примечание. $p > 0,05$ — отсутствие статистически значимого различия в трех группах обследуемых

Таблица 3. Сравнимые показатели раннего послеоперационного периода

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Удаление катетера, сут	4,8	1,3	2,3
Койко-день	6,4	1,8	6,2

ведущее место занимали грам-отрицательные палочковидные условно-патогенные бактерии (*E.coli*, *Citobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*) и в единичных случаях неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*) и грамположительные штаммы *S. aureus*.

Поздние проявления были представлены изолированными ирритативными симптомами, наблюдавшимися исключительно у пациенток 3-й группы, и сочетанием ретенции и ирритативных симптомов в 1-й и 2-й группах. При выполнении уродинамического исследования в 1-й и 2-й группах установлено сочетание сниженных Q_{max} до 10,5 мл/с (диапазон 9–15 мл/с) и T_{void} до 12,5 с (диапазон 9–14 с) с фазическими повышениями $P_{detr.}$, превышающим 20–25 см вод. ст. В 3-й группе, наряду с фазическими и тотальными повышениями $P_{detr.}$, отмечалась уменьшенная максимальная цистометрическая емкость до 250–300 мл на фоне Q_{max} , соответствовавшей нижней границе нормы и базального уровня P_{abd} . Бактериоскопическое и бактериологическое исследования позволили выявить наличие поливалентной флоры нижних мочевых путей свыше 10/5 КОЕ у пяти пациенток 3-й группы. Последним, с учетом чувствительности, назначена антибактериальная и противовоспалительная терапия в сочетании со спазмолитиками с М-холиноблолирующей и миотропной активностью (дриптан 2,5 мг 2–3 раза в сутки). Выполнение цистоскопии потребовалось пациенткам 2-й группы после санации мочевой инфекции. Целостность тканей уретры и МП была сохранена, отмечалась легкая гиперемия и трабекулярность слизистой оболочки пузыря. Лечебная тактика наблюдаемых 1-й и 2-й групп была примерно такой же, как и в 3-й группе с учетом уровня остаточной мочи, фиксируемым только при УЗИ. Условиями выписки были: нормализация

акта мочеиспускания — частота не больше 8 раз в день и одного раза ночью, санация анализов мочи, уровень остаточной мочи не выше 50 мл в трех выполненных УЗИ. Последний составлял 62 мл (диапазон 55–85 мл) у женщин с ранними проявлениями ИВО на фоне отсутствия проявлений дизурии после проведенной терапии. Все пациентки выписаны из стационара со значительным улучшением общего состояния, средний койко-день составил 9,3.

Заключение

В ходе проведенной работы рассмотрена частота встречаемости инфекций нижних мочевых путей на фоне ИВО после выполнения разных хирургических методик: слинговых операций с использованием аутоканалей и синтетических материалов, уретровагинопексии. Широкий диапазон частоты встречаемости ИВО как predisposing фактора инфицирования, согласно данной работе, по сравнению с исследованиями отечественных и зарубежных авторов связан, прежде всего, с малым количеством обследуемых, поэтому нельзя выделить одну, имеющую наименьший риск возникновения послеоперационной ИВО. Во всех случаях причиной возникновения вышеописанного патологического состояния явилось отсутствие критериев дозированного натяжения слинга или фиксации лигатур при ММКт, что, порой, приводит к послеоперационной механической обструкции уретры, увеличение остаточного объема, а также вынужденное самостоятельное выполнение пациентками интермиттирующей катетеризации, что является основными факторами инфицирования. Существует множество мнений и предложений относительно решения рассматриваемого вопроса, однако ни одно из них не имеет твердого научного подтверждения. Существует новая генерация слинговых операций с использованием синтетических

материалов — TOT, TVT-O, TVT-S, результаты которых, свидетельствуют о значительно меньшем проценте возникновения ИВО в послеоперационном периоде, что объяснимо анатомическим расположением петли (имитация пубоуретральных и уретротазовых связок) и значительно сниженной вероятностью повреждения близлежащих органов и сосудисто-нервных пучков [6]. Тем не менее, мы разделяем мнение J.G. Blaivas, в данном вопросе оперирующий может рассчитывать только лишь на свой опыт и выработанный навык. Антибактериальная терапия катетер-ассоциированной бактериурии должна проводиться только лишь с учетом чувствительности флоры, так как может способствовать формированию вирулентных микроорганизмов.

Литература

1. Пушкарь Д.Ю., Дьяков В.В. Лечение недержания мочи свободной синтетической петлей при напряжении у женщин: сравнительный анализ послеоперационных осложнений // Урология. 2006. № 5. С. 30–33.
2. Херп Т. Оперативная урогинекология. М.: ГОЭТАР-МЕД, 2003.
3. Koelbl H. Management of long term complications after mesh graft and TVT procedures—a surgical challenge // Int. Congr. Obstet. Gynecol. SPb., 2007.
4. Paick J.S., Cho M.S. Factor influencing the outcome of mild urethral sling procedure for female urinary incontinence // I. Urol. 2007. № 178. P. 985.
5. Цвелев Ю.В., Петров С.Б. Осложнения оперативного лечения недержания мочи при напряжении // В кн.: Урологическая гинекология. СПб.: Фолиант, 2006. С. 227.
6. Moore D.R., Serels S.R. Minimally invasive treatment for female stress urinary incontinence. Expert review // Obstet. Gynecol. 2008. Т. 3(2). P. 257–272.
7. Сивков А.В., Ромих В.В. Инфравезикальная обструкция у женщин // Урология. 2006. № 5. С. 90–94.
8. Rardin C.R. et al. Release of tension vaginal tape for the treatment of refractory postoperative voiding dysfunction // Amer. College Obstet. & Gynec. 2002. Vol. 100, № 5. P.898–902.
9. Синяков Л. А., Косова И. В. Принципы профилактики и лечения мочевой инфекции // Урология. 2008. № 6. С. 79–83.
10. Савицкая К. И. Характеристика микрофлоры мочи больных уроинфекциями // В кн.: Актуальные вопросы микробиологии. М., 1989. С. 116–119.