

Том 10, № 1, 2012

инфекции в хирургии



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



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», 2012



инфекции в хирургии

Том 10

№ 1, 2012

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

И.А. Ерюхин
Б.Р. Гельфанд

Заместители главных редакторов:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, В.В. Федорова, Л.П. Зуева, Е.Н. Колосовская, В.А. Савина 3

Диагностика очагов одонтогенной инфекции у военнослужащих из числа молодого пополнения в условиях стоматологического кабинета войсковой части

Г.А. Гребнев, Н.Н. Потрахов, С.А. Гордеев, И.А. Клестова, А.А. Сливкин 8

Использование иммунологических показателей для определения степени тяжести острого деструктивного панкреатита и вероятности развития гнойных осложнений

С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, М.Е. Малышев, В.Г. Двойнов, Д.А. Дымников, Е.В. Батиг 11

Пути оптимизации антибактериальной терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом

С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин 16

Иммунологические маркеры воспаления и сепсиса при сочетанной механической травме

С.Ф. Багненко, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, А.Е. Чикин, А.С. Ганин 22

Принципы разработки медико-экономических стандартов лечения тяжелого сепсиса в Санкт-Петербурге

С.А. Шляпников, Н.В. Разумный, В.В. Федорова 28

Динамика выделения провоспалительных цитокинов у пострадавших с ожогами при использовании серебросодержащих препаратов

Б.А. Парамонов, Т.Ш. Нугаев, С.Ф. Антонов, Д.Ю. Андреев, Д.А. Козулин 31

Опыт использования Тигециклина у пострадавших с тяжелой термической травмой

И.В. Шлык, О.А. Космодемьянская 34

НЕКРОЛОГ

Владимир Петрович Яковлев 38

ORIGINAL INVESTIGATIONS

The prevalence of infection in the ICU of Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care (St. Petersburg)

S.F. Bagnenco, S.A. Shlyapnikov, V.V. Fedorova, L.P. Zueva, Ye.N. Kolosovskaya, V.A. Savina 3

Diagnosis of lesions odontogenic infections in military personnel from young recruits in the dental office of military unit

G.A. Grebnev, N.N. Potrakhov, S.A. Gordeev, I.A. Klestova, A.A. Slivkin 8

Use immunologic indicators for diagnostic severity of acute pancreatitis and possibility development of infectious complications

S.F. Bagnenco, V.R. Goltsov, L.P. Pivovarova, O.B. Ariskina, I.V. Osipova, M.E. Malishev, V.G. Dvoynov, D.A. Dimnikov, E.V. Batig 11

The principles of optimization of antibiotic therapy in patients with secondary and tertiary peritonitis

S.A. Shlyapnikov, N.R. Naser, I.M. Batyrshin 16

Immunological markers of inflammation and sepsis in patients with combined mechanical trauma

S.F. Bagnenko, L.P. Pivovarova, M.E. Malyshev, O.B. Ariskina, I.V. Osipova, A.E. Chikin, A.S. Ganin 22

Principles of development of medical-economic standards of treatment of severe sepsis in St. Petersburg

S.A. Shlyapnikov, N.V. Razumny, V.V. Fedorova 28

Dynamics of proinflammatory cytokines' production at patients with burn trauma while argentiferous substances using

B.A. Paramonov, T.Sh. Nugaev, S.F. Antonov, D.Yu. Andreev, D.A. Kozulin 31

Experience of using tigecyclin in patients with severe thermal injury

I.V. Shlyk, O.A. Kosmodem'yanskaya 34

OBITUARY

Vladimir Petrovich Yakovlev 38

Распространенность инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

С.Ф. Багненко¹, С.А. Шляпников¹, В.В. Федорова², Л.П. Зуева², Е.Н. Колосовская²,
В.А. Савина²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Инфекция и связанный с ней сепсис — ведущая причина летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии некардиологического профиля. Летальность при развитии инфекционных осложнений может достигать 60%, а расходы на лечение таких пациентов составляют примерно 40% всех затрат в реанимационных отделениях [1, 2]. Частота случаев сепсиса возрастает, как и число летальных исходов, связанных с инфекцией [3, 4].

Наиболее широкие эпидемиологические исследования распространенности инфекции и сепсиса были проведены в Северной Америке, Европе и Австралии [1, 4–11]. По результатам исследований, проведенных в США, за период 1979–2000 гг. частота сепсиса выросла с 82,7 до 240,4 на 100 тыс. населения, а его ежегодный прирост составляет 8,7% [4, 7]. Исследование EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care study) было проведено 29 апреля 1992 г. и собрало важную информацию по эпидемиологии инфекции из 14 171 отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 17 стран Западной Европы [12].

Исследование было проведено по образцу международного исследования EPIC II — Extended Prevalence of Infection in Intensive Care. EPIC II — однодневное проспективное исследование, которое состоялось 8 мая 2007 г. и обобщило данные из 1 265 ОРИТ 85 стран мира. Целью EPIC II являлось изучение распространенности инфекции среди пациентов ОРИТ [1].

Настоящее однодневное (двухэтапное) проспективное исследование было проведено 17 февраля 2011 г. на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (в дальнейшем — СПбНИИСП). Мощностью коечного фонда этого стационара на момент исследования составляла 801 единицу, более 70% которых — хирургического профиля. Прием больных по неотложной помощи в институте ведется ежедневно и круглосуточно. Обслуживается взрослое население.

В СПбНИИСП имеется два отделения ОРИТ — кардиореанимация и токсикологическая реанимация, а также семь подразделений анестезиологии и реанимации: два общехирургического профиля, септическое отделение, отделение сочетанной травмы, кардиохирургическое, ожоговое и гинекологическое отделения. Соответственно, доля реанимационных коек хирургического профиля составляет 71,1%, большая часть реанимационных подразделений относится к группе специализированных. Все реанимационные отделения — открытого типа, то есть назначения могут быть сделаны не только врачами этого отделения. Врач-реаниматолог присутствует во всех реанимационных подразделениях круглосуточно.

В институте имеется своя бактериологическая лаборатория, которая работает шесть дней в неделю в рабочее время. Микробиологические исследования выполняются как ручным, так и аппаратным методами.

Исследование было организовано и проведено сотрудниками кафедры эпидемиологии СПбГМА им. И.И. Мечникова и сотрудниками Санкт-Петербургского городского центра по лечению тяжелого сепсиса. Объектом исследования являлись истории болезни и реанимационные карты пациентов, находившихся в ОРИТ. Наблюдение за пациентом продолжали в течение всего периода пребывания в стационаре до перевода из ОРИТ и выписки из лечебного учреждения. Карта исследования и коды к ней были взяты точно без изменений из EPIC II, чтобы иметь возможность сравнить наши результаты с данными EPIC II и данными российского исследования РИОРИТа.

РИОРИТа (Распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии) — двухэтапное однодневное исследование, состоявшееся 15.10.2008 г. и 15.10.2009 г. В его проведении участвовало 62 центра 29 городов Российской Федерации, являющиеся крупными ОРИТ городских и областных клинических больниц [13].

Пациенты, которым было выполнено оперативное вмешательство во время настоящей госпитализации и в период, предшествовавший поступлению в ОРИТ, были определены как хирургические. Пациенты, имеющие травму или с осложнениями после нее, были классифицированы как травматические. Все другие поступившие были расценены как терапевтические.

Сопутствующая патология была учтена согласно правилам международного исследования

ЕРИС II. Регистрации подлежали: хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), метастазирующие злокачественные новообразования (метастазы подтверждены хирургически или визуализированы с помощью технических средств), цирроз печени, сердечная недостаточность (New York Heart Association ФК III–IV), злокачественные гематологические заболевания (лимфома, острая лейкемия или множественная миелома), *HIV*-инфекция (*HIV*-положительные пациенты с такими клиническими осложнениями, как пневмоцистная пневмония, саркома Капоши, лимфома, туберкулез или токсоплазмоз), хроническая почечная недостаточность (требующая хронического гемодиализа или анамнез хронического почечного воспаления с уровнем креатинина в крови более 300 ммоль/л, иммуносупрессия (лечение стероидами в течение 6 мес, предшествующих поступлению в ОРИТ), тяжелая недостаточность питания (истощение), состояние врожденного иммуногуморального или клеточного иммунодефицита, химио/радиотерапия (в течение 6 мес перед поступлением в ОРИТ), инсулинзависимый диабет (требующий перед поступлением в ОРИТ коррекции инсулином уровня глюкозы в крови).

Статистический анализ проводили с использованием программного модуля Statistica 6.0.

Распространенность инфекций

Из 89 пациентов, находившихся в ОРИТ СПбНИИСП на день исследования, 39 (43,3%) были классифицированы как пациенты с инфекцией. Следует отметить, что инфекционный процесс чаще наблюдали у больных

септического (100%), ожогового (75%), гинекологического (50%), общехирургического (40%), кардиологического (35,5%), токсикологического (35,3%) отделений.

По данным международного исследования, 51% всех реанимационных больных были определены как инфицированные. Доля больных с инфекцией, как сообщают исследователи РИОРИТа, составила 34,1% среди пациентов отделений реанимации.

Характеристика больных с инфекцией

Среди всех реанимационных пациентов мужчин было больше, чем женщин: 56,67 и 43,33%, соответственно. В группе больных с инфекцией мужчин также было больше — 63,3 и 36,7%, соответственно. Средний возраст инфицированных пациентов составил 54,13 (22–91) года.

Основанием для поступления в реанимацию у 10 (25,6%) больных с инфекцией были тяжелые ожоги; нарушения сознания (кома, ступор и т.д.) — у 8 (20,5%) пациентов реанимации токсикологического профиля, для наблюдения в послеоперационном периоде — у 7 (17,95%) человек, 3 (7,7%) человека — с клинической картиной шока.

Сопутствующую патологию, учтенную согласно правилам исследования ЕРИС II, имели 10 (25,64%) пациентов (табл. 1).

По данным ЕРИС II, среди инфицированных больных соотношение мужчин и женщин было практически идентичным — 63 и 37%, соответственно. Средний возраст пациентов составил 60,9 года — это на 6,8 года превышает данный показатель в нашем исследовании. В исследовании РИОРИТа доля мужчин составила

68%, средний возраст инфицированных пациентов — 59,1±19,6 года.

Основанием для поступления в реанимацию в международном исследовании были, в большинстве случаев, нарушения со стороны дыхательной системы — 31,7%, сердечно-сосудистой системы — 21,2%, неврологические нарушения — 14,3%. Сопутствующую патологию среди инфицированных больных имели 56,8%.

Все инфицированные пациенты поступили в стационар по экстренным показаниям. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на момент исследования была проведена 5 (12,8%) больным, протезирование функции почек (гемодиализ) — 2 (5,1%). Двум пациентам была проведена инфузия вазопрессоров в дозировке.

В исследованиях ЕРИС II и РИОРИТа проводили ИВЛ 67,5 и 34,8% инфицированных больных, соответственно; гемодиализ — 13,1 и 5,6%, соответственно.

Инфекция развилась вне стационара у 20 человек (51,3%). Среди инфицированных больных 48,7% имели очаги нозокомиальной инфекции. При поступлении не имели очагов инфекции 78,9% больных с нозокомиальной инфекцией: из них 60% — пациенты ожоговой реанимации, 26,7% — больные токсикологической реанимации и 13,3% — пациенты с инфекционными осложнениями сочетанной травмы.

Исследователи РИОРИТа сообщают, что инфекция вне стационара развилась у 53,4% больных с инфекцией.

Распределение больных по частоте локализации очагов инфекции представлено в табл. 2.

Среди источников инфекции, как видно из табл. 2, чаще других встречались легкие (нижние дыхательные пути), реже — кожа и мягкие ткани, на третьем месте — органы брюшной полости.

По данным исследований ЕРИС II и РИОРИТа, наиболее частыми локализациями очагов инфекций являлись легкие (44,9 и 64%) и брюшная полость (19,4 и 20%). По результатам ЕРИС II, третье место занимают инфекции кровотока, четвертое — мочеполовая система. По итогам исследования РИОРИТа, третье и четвертое места поделили мочеполовая система и бактериемия. Неожиданно

Таблица 1. Характер сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Пациенты	
	абс. число	%
Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ)	6	60
Сердечная недостаточность (New York Heart Association ФК III–IV)	3	30
Метастазирующие злокачественные новообразования	2	20
Инсулинзависимый диабет	2	20
Цирроз печени	1	10
Гепатит С	1	10

большая доля инфекций кожи и мягких тканей в нашем случае, вероятно, связана с участием в исследовании реанимации Гордского ожогового центра.

Распределение по числу очагов инфекции было следующим: один очаг — у 24 (61,5%) пациентов, два — у 10 (25,6%), три — у 2 (5,1%) и четыре — у 3 (7,7%). Больные, у которых на момент исследования было диагностировано четыре очага инфекции, — это пациенты септического реанимационного отделения. Больные с двумя и тремя очагами инфекции являлись пациентами ожоговой и токсикологической реанимации.

В исследовании РИОРИТа, 21,3% пациентов с инфекцией имели два инфекционных очага, 7,7% — три очага и 5,1% — четыре очага.

Факторы, связанные с более высоким риском инфекции

Выявлена связь частоты инфекции с тяжестью поражения, представленной количеством баллов по шкале SAPS II и степенью органной недостаточности (количество баллов по шкале SOFA), *рис. 1, 2*.

Как видно из данных, представленных на диаграммах, частота инфекции среди пациентов увеличивается при прогрессивном нарастании тяжести состояния, увеличении количества баллов по шкале SAPS II. При оценке недостаточности по системам органов такая взаимосвязь проявляется еще более отчетливо. Подобные тенденции были отмечены в ходе международного исследования. Следует обратить внимание на более высокую степень тяжести пациентов EPIC II — наличие категории больных с количеством баллов больше 44 по SAPS II и групп пациентов с баллами по шкале SOFA 9–12, 13–18 и более 18.

Необходимо отметить, что использование общепринятых оценочных шкал не внедрено в ежедневную практику отделений реанимации. Счет баллов по шкале SAPS II в данном исследовании был затруднен из-за крайне нерегулярного определения таких показателей, как «лактат крови» и «бикарбонаты крови». Степень органной недостаточности по шкале SOFA рассчитывают толь-

Таблица 2. Частота локализации очагов инфекций

Локализация	Пациенты	
	абс. число	%
Легкие	27	69,2
Брюшная полость	7	17,95
Кровеносное русло	4	10,26
Почки	2	5,13
Кожа и мягкие ткани	14	35,9
Катетерассоциированная инфекция	1	2,56
Мочеполовая система	6	15,38
Центральная нервная система	1	2,56
Другое	2	5,13

ко в отделении септической реанимации.

Летальность

Частота общей реанимационной и госпитальной летальности составила 15,56 и 21,1%, соответственно. Инфицированные пациенты имели более высокую частоту реанимационной и госпитальной летальности — 23,1 и 28,2%, соответственно. Кроме того, было выявлено более длительное нахождение в ОРИТ: неинфицированные больные — 5,26 койко/дня и инфицированные больные — 17,7 койко/дня и более продолжительная госпитализация у инфицированных больных (16,56 койко/дня и 26,2 койко/дня).

Для сравнения приведем показатели летальности в исследованиях: EPIC II — общая реанимационная и госпитальная летальность — 18,2 и 24,2%, соответственно; инфицированные пациенты — 25,3 и 33,1%, соответственно; РИОРИТа — средний уровень летальности составил

12,7%, для пациентов с инфекцией — 30,4%. Средняя длительность пребывания в ОРИТ инфицированных больных, как сообщают исследователи РИОРИТа, составила 16 сут, а в лечебном учреждении в целом — 29 сут, что совпадает с международными данными.

Практика назначения антимикробных препаратов

74,4% всех пациентов получали антибактериальную терапию. Количество инфицированных больных составило 43,3% от всех пациентов. Цель терапии антибактериальными препаратами в 32% случаев остается непонятной.

Следует заметить, что подобная тенденция характерна для ОРИТ России. Это подтверждают результаты РИОРИТа: «Если сопоставить частоту назначения антибактериальных препаратов для профилактики с количеством лиц, не имеющих инфекционного процесса — 76,4%, то можно заключить об излишне широкой

Рис. 1. Взаимосвязь частоты инфекции и тяжести поражения (по шкале SAPS II Score)

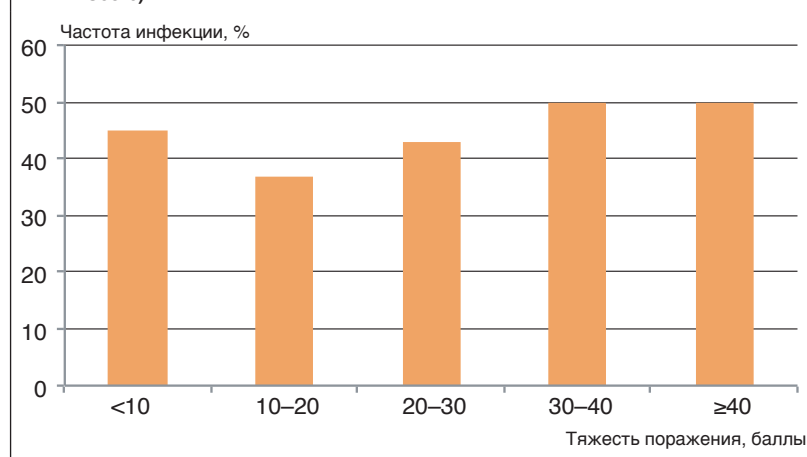
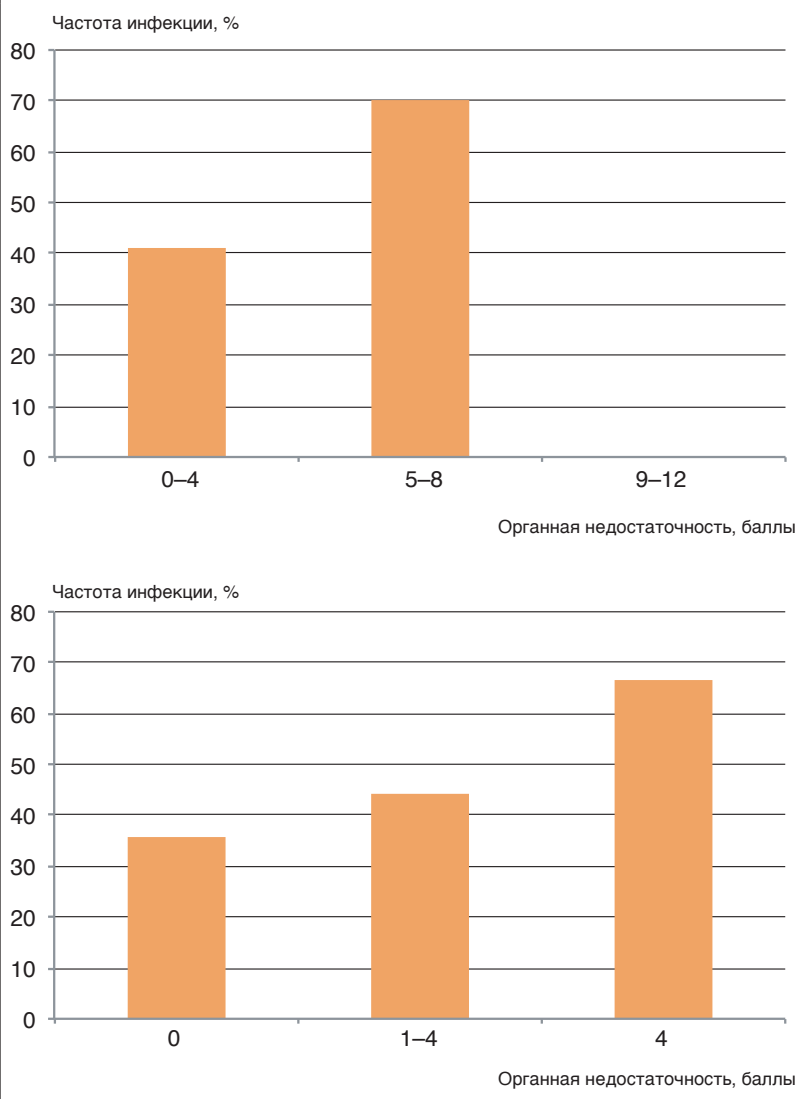


Рис. 2. Взаимосвязь частоты инфекции и органной недостаточности (по шкале SOFA Score)



реализации данного показателя у реанимационных больных».

В отчетной статье EPIC II указано, что 71% всех пациентов получали антибактериальные препараты для профилактики или лечения.

В ходе исследования в СПбНИИСП были отмечены особенности выполнения периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) у больных в реанимационных отделениях, перенесших оперативное вмешательство.

Таблица 3. Грамположительные микроорганизмы, выделенные из положительных культур инфицированных больных, абс. число (%)

Staphylococcus		CNS	Streptococcus species	Итого
Staphylococcus aureus — MSSA	Staphylococcus aureus — MRSA			
3 (18,75%)	10 (62,5%)	1 (6,25%)	2 (12,5%)	16 (100%)

Таблица 4. Грамотрицательные микроорганизмы, выделенные из положительных культур инфицированных больных, абс. число (%)

Escherichia coli	Enterobacter	Klebsiella species	Pseudomonas species	Acinetobacter species	Итого
5 (16,67%)	2 (6,67%)	9 (30%)	5 (16,67%)	9 (30%)	30 (100%)

Выполнение ПАП было оценено ретроспективно по данным истории болезни. Перенесли оперативное вмешательство ко дню исследования 34 больных, что составляет 38,2% всех реанимационных пациентов. ПАП была выполнена 10 больным, что составляет 29,4% всех прооперированных пациентов. Классы раны не были определены по данным истории болезни, но учитывая, что 91,2% оперированных больных поступили в стационар в экстренном порядке, такую долю ПАП следует считать недостаточной.

В 80% случаев ПАП была проведена Цефазолином; в одном случае (одна из операций на органах малого таза у женщины) — в комбинации с Метронидазолом. Одному больному кардиохирургического профиля предоперационно был введен Ванкомицин и еще одному больному при операции на органах брюшной полости — препарат класса фторхинолонов. Складывается впечатление, что препарат для ПАП выбирается без учета класса операционной раны, повторности и длительности оперативного вмешательства, а также тяжести состояния больного.

Данные по ПАП в отчетах обоих сравниваемых исследований не представлены, так как, вероятно, такую задачу исследователи перед собой не ставили.

Результаты микробиологических исследований

Микробиологические исследования среди инфицированных больных были выполнены только у 50% пациентов. Следует отметить, что система регулярного забора материала от больных для микробиологического исследования налажена только в трех реанимационных отделениях. В ожоговой реанимации производят забор отделяемого из ожоговой раны; в отделении токсикологической реанимации у пациентов, длительное время находящихся на ИВЛ, исследуют санационный аспират из трахеи; в септическом ОРИТ выполняют регулярный забор материала из всех имеющих у больного очагов инфекции.

Практически, все выполненные микробиологические исследования, за исключением одного из них, были положительными. Из

возбудителей чаще других выделяли Gr(–) микроорганизмы — 65,2%, Gr(+) флора — 34,8%, грибы были получены однократно (*Candida albicans*), табл. 3, 4.

Процентное соотношение грамотрицательных и грамположительных бактерий в исследовании EPIC II в целом составило 62,2 и 46,8%, соответственно. Было отмечено различие этого соотношения для разных регионов мира: так, например, Восточная Европа — 72,3 и 51,8%, а Центральная и Южная Америка — 70,9 и 38,0%, соответственно.

По данным РИОРИТа, грамотрицательные микроорганизмы выступали в качестве ведущих возбудителей в 72,7% бактериальных случаев, грампозитивные бактерии составили в общей этиологической структуре 23,9%. Очевидно, что грамположительные возбудители в ОРИТ России встречаются реже, чем в других регионах мира.

Обращает на себя внимание доля MRSA как в группе грамположительных микроорганизмов вообще (62,5%), так и в группе *Staphylococcus aureus* в частности (76,9%). MRSA был выделен от больных из всех трех выше-названных реанимационных отделений, но чаще всего его обнаруживали в раневом отделении ожоговых ран. По чувствительности этого возбудителя к антибактериальным препаратам можно определить несколько фенотипов, из которых наиболее проблемный сохраняет чувствительность *in vitro* к Доксидиклину, Ванкомицину, Фузидину, Клиндамицину и Тигециклину. На практике возможным оказывается лечение только двумя препаратами — Ванкомицином и Тигециклином.

В исследовании РИОРИТа отмечено, что доля MRSA как возбудителя инфекций в РФ среди всех обусловленных золотистым стафилококком составила 61,7%. По данным EPIC II, самая высокая частота встречаемости MRSA среди больных с положительными посевами (Африка — 20,4%) как минимум в три раза меньше, чем в России.

Что касается синегнойной палочки, то наиболее «проблем-

ный» представитель этого вида был получен от больного септического ОРИТ с устойчивостью ко всем антибактериальным препаратам стандартного набора для определения чувствительности этого микроорганизма, включая Пиперациллин+Тазобактам, недавно пришедший в нашу практику.

Из представителей рода *Klebsiella* чаще других была выделена *Klebsiella pneumoniae*, как представитель нозокомиальной флоры. Обычно этот микроорганизм удавалось обнаружить в материале из верхних дыхательных путей или раны. Были получены штаммы, которые сохраняли чувствительность только к карбопенемам и Тигециклину.

Из представителей рода *Acinetobacter* был выделен, в основном, *Acinetobacter baumannii*, который тоже является типичным представителем нозокомиальной флоры. Характерной локализацией для него были верхние дыхательные пути, реже рана.

Исследователи РИОРИТа сообщают, что по их данным среди грамотрицательных бактерий в качестве возбудителей лидирующие позиции занимали представители семейства *Enterobacteriaceae* — 52,7% (*Klebsiella pneumoniae* — 34%, *Escherichia coli* — 28,9%), *Pseudomonas aeruginosa* — 29,9%, *Acinetobacter spp.* — 15,7%.

По данным EPIC II, распределение возбудителей среди грамотрицательных микроорганизмов оказалось следующим: *Escherichia coli* — 16,0%, *Enterobacter* — 7,0%, *Klebsiella spp.* — 12,7%, *Pseudomonas spp.* — 19,9%, *Acinetobacter spp.* — 8,8%.

Данные нашего исследования отличает от общероссийских показателей меньшая частота встречаемости синегнойной палочки, но большая, практически в два раза, частота встречаемости *Acinetobacter spp.* При сравнении с международными данными, также обращает на себя внимание частота выделения *Acinetobacter spp.* — в нашем случае она в 3,4 раза выше.

Литература

1. Vincent J.-L., Rello J., Marshall J. et al. *International Study of Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive*

Care Unites // J.A.M.A. 2009. Vol. 302 (21). P. 323–329.

2. Vincent J.-L., Abraham E., Annane D. et al. *Reducing mortality in sepsis: new directions* // Crit. Care. 2002. Vol. 6 (Suppl. 3). P. S1–S18.

3. Harrison D.A., Welch C.A., Eddleston J.M. *The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database* // Crit. Care. 2006. Vol. 10 (2). P. R42.

4. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000* // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 348 (16). P. 1546–1554.

5. Padkin A., Goldfrad C., Brady A.R. et al. *Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland* // Crit. care Med. 2003. Vol. 31 (9). P. 2332–2338.

6. Brun-Buisson C., Mesbaka P., Pinton P., Vallet B. *EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units* // Int. Care Med. 2004. Vol. 30 (4). P. 580–588.

7. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care* // Crit. care Med. 2001. Vol. 29 (7). P. 1303–1310.

8. Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G. et al. *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study* // Int. care Med. 2007. Vol. 33 (4). P. 606–618.

9. Finfer S., Bellomo R., Lipman J. et al. *Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units* // Int. Care Med. 2004. Vol. 30(4). P. 589–596.

10. Flaatten H. *Epidemiology of sepsis in Norway in 1999* // Crit. Care. 2004. Vol. 8. P. 180–184.

11. Van Gestel A., Bakker J., Veraart C.P., Van Hout B.A. *Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units* // Crit. Care. 2004. Vol. 8(4). P. R153–R162.

12. Vincent J.L., Bihari D., Suter P.M. et al. *EPIC International Advisory Committee. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection // Int. Care (EPIC) study.* J.A.M.A. 1995. Vol. 274 (8). P. 639–644.

13. Руднов В.А., Дехнич А.В., Бельский Д.В. *Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования (в печати: Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия).*

Диагностика очагов одонтогенной инфекции у военнослужащих из числа молодого пополнения в условиях стоматологического кабинета войсковой части

Г.А. Гребнев¹, Н.Н. Потрахов², С.А. Гордеев¹, И.А. Клестова¹, А.А. Сливкин¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургский электротехнический университет

Резюме. Целью настоящего исследования явилось изучение возможности диагностики одонтогенных очагов инфекции в периапикальных тканях и других патологических изменений в зубочелюстной системе в условиях стоматологического кабинета войсковой части. Исследование было проведено на базе стоматологического кабинета медицинского пункта Окружного учебного центра Западного военного округа пос. Сертолово-2 (в/ч 20160) с использованием прицельно-панорамного рентгенодиагностического стоматологического аппарата «ПАРДУС-02» (фирма-производитель ЗАО «ЭЛТЕХ-Мед», Санкт-Петербург). Были обследованы 230 лиц из числа молодого пополнения в период с ноября по декабрь 2009 г. В результате проведенного исследования получены статистически достоверные сведения о наличии одонтогенных очагов инфекции в периапикальных тканях и других патологических изменений в зубочелюстной системе у лиц молодого пополнения, которые не были выявлены на призывных комиссиях. Таким образом, мы считаем необходимым включение рентгенологического обследования в стандарт обязательных исследований лиц молодого пополнения. Кроме того, в стоматологических кабинетах войсковых частей в современных условиях для полноценной диагностики очагов одонтогенной инфекции крайне необходимо наличие рентгеновских аппаратов.

Ключевые слова: очаги одонтогенной инфекции, стоматологическая заболеваемость, рентгенологическое обследование, молодое пополнение

Изучение стоматологической заболеваемости у военнослужащих по призыву, вновь прибывших в воинскую часть (далее — молодого пополнения), становится особенно актуальным в результате изменения срока военной службы до одного года с 1 января 2008 г. [1]. По нормативным документам, в стоматологических отделениях и подразделениях гражданского здравоохранения лицам призывного возраста должна осуществляться санация полости рта для

полноценной подготовки к службе в Вооруженных Силах Российской Федерации [2–4]. При стоматологическом обследовании в процессе работы призывной комиссии часто не удается достоверно определить степень поражения зубочелюстной системы. На данном этапе, как правило, создается общее представление о наличии кариеса и его осложнений у лиц призывного возраста, выявляются грубые патологические изменения, определяемые визуально [5]. В соответствии с нормативными документами, ортопантомография не входит в перечень обязательных медицинских обследований на этапе призыва [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности диагностики одонтогенных очагов инфекции в периапикальных тканях и других патологических изменений в зубочелюстной системе в условиях стоматологического кабинета войсковой части.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе стоматологического кабинета медицинского пункта Окружного учебного цен-

тра Западного военного округа пос. Сертолово-2 (в/ч 20160).

230 лицам из числа молодого пополнения с ноября по декабрь 2009 г. было выполнено рентгенологическое обследование с помощью прицельно-панорамного рентгенодиагностического стоматологического аппарата «ПАРДУС-02» (фирма-производитель ЗАО «ЭЛТЕХ-Мед»), рис. 1.

В ходе исследований выполняли микрофокусную внутриротовую панорамную съемку [7]. Принципиальные отличия предложенной методики от всех, используемых в настоящее время, заключаются в следующем: 1) размер фокусного пятна источника рентгеновского излучения составляет менее 0,1 мм (100 мкм); 2) расстояние фокус—объект может быть уменьшено до 60–100 мм; 3) интенсивность первичного пучка рентгеновского излучения может быть снижена более чем в 10 раз. Важнейшими отличительными особенностями микрофокусной рентгенографии являются более высокая информативность и качество снимков, пониженная радиационная нагрузка на пациента и обслуживающий персонал. В качестве существенных до-

Рис. 1. Микрофокусный прицельно-панорамный рентгенодиагностический стоматологический аппарат «ПАРДУС-02»



стоинств следует также отметить малые габариты, массу и низкое энергопотребление аппаратуры, используемой для реализации схем микрофокусной съемки [8]. Благодаря этому, микрофокусные рентгеновские аппараты можно использовать в нестационарных и полевых условиях, в том числе в жилых или смежных с жилыми помещениях. Степень законченности перспективных разработок в области создания отечественных медицинских микрофокусных рентгеновских аппаратов достаточно велика. Свидетельством этому служит наличие действующих образцов и конструкторской документации, положительных отзывов специалистов и руководителей профильных организаций, а также «разрешительные» документы — лицензии и сертификаты соответствия [9, 10].

Данная методика позволяет получить на одном рентгеновском снимке изображение зубных рядов обеих челюстей, включая прилегающие анатомические структуры (рис. 2).

Результаты изучения рентгенограмм фиксировали в «Карте рентгенологического обследования военнослужащих по призыву», разработанной на кафедре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Результаты и обсуждение

Изучение состояния верхнечелюстных синусов по данным рентгенографии показало, что у 36 (15,65 %) обследуемых из 230 пневматизация пазух была снижена, а у 5 (2,18 %) — отсутствовала (табл. 1). У 2 (0,87 %) военнослужащих в верхнечелюстных пазухах были выявлены рентгенологические признаки инородных тел (пломбировочный материал), у 18 (7,83 %) — кистовидных образований.

Изучение периапикальных тканей на рентгенограммах показало, что патологические изменения у лиц молодого пополнения — не редкость. Всего же наличие одонтогенных очагов инфекции в периапикальных тканях обнаружено у 107 человек, что составляет 46,5 % от всех обследуемых, которым проводили рентгенографию (табл. 2).

Рис. 2. Примеры панорамных рентгеновских снимков, полученных с помощью аппарата «Пардус-02»

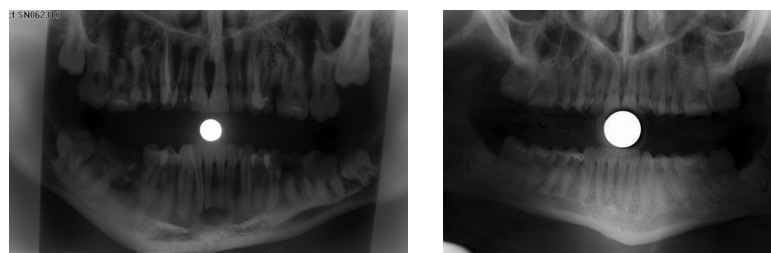


Таблица 1. Структура патологических изменений в верхнечелюстных синусах у лиц молодого пополнения (по данным рентгенографии)

Патологические изменения	Количество военнослужащих	
	абс. число	%
Снижение пневматизации	36	15,65
Отсутствие пневматизации	5	2,18
Наличие инородных тел (пломбировочный материал)	2	0,87
Кистовидные образования	18	7,83
<i>Всего</i>	61	26,5

Таблица 2. Структура патологических изменений в периапикальных тканях у лиц молодого пополнения (по данным рентгенографии)

Патологические изменения	Количество военнослужащих	
	абс. число	%
Наличие пломбировочного материала	14	6,09
Недопломбированные корневые каналы	24	10,43
Незапломбированные корневые каналы	6	2,61
Наличие костных пародонтальных карманов	26	11,30
Наличие фрагментов неудаленных зубов	37	16,08
<i>Всего</i>	107	46,5

Общее число выявленных очагов хронической одонтогенной инфекции в периапикальных тканях у 230 военнослужащих составило 252, или 1,1 очага хронической одонтогенной инфекции на одного рентгенологически обследованного военнослужащего. У 14 (6,1 %) были диагностированы рентгенологические признаки кистоподобных образований в периапикальных тканях: у 11 — диаметром до 1 см и у 3 — более 1 см.

Рентгенологические признаки патологии прорезывания зубов мудрости были выявлены у 129 (56,09 %) военнослужащих (табл. 3), у 117 — признаки невозможности прорезывания зубов мудрости.

Рентгенологических признаков патологии височно-нижнече-

люстных суставов при обследовании 230 военнослужащих нами не выявлено, хотя это связано с определенными особенностями получаемых рентгенограмм, и для выявления данной патологии необходимо дополнительное специализированное рентгенологическое обследование.

Рентгенологическое обследование молодого пополнения выявило высокий уровень распространенности очагов хронической одонтогенной инфекции в периапикальных тканях и патологию прорезывания зубов мудрости, которая не была диагностирована врачами-стоматологами при проведении военно-врачебной экспертизы на призывных пунктах. Выявленная нами патология зубочелюстной системы может существенно влиять на боеспо-

Таблица 3. Структура патологических изменений при прорезывании зубов мудрости у лиц молодого пополнения (по данным рентгенографии)

Патологические изменения	Количество военнослужащих	
	абс. число	%
Признаки патологического прорезывания зубов мудрости	129	56,09
«Костный козырек» над жевательной поверхностью коронок зубов мудрости	112	48,7
Признаки фолликулярной кисты	1	0,43

способность военнослужащих в связи с возможными обострениями хронической одонтогенной инфекции и связанными с этим трудопотерями. Это становится особенно актуальным в связи с сокращением срока службы военнослужащих по призыву до одного года.

Мы считаем необходимым включение рентгенологического обследования в стандарт обязательных исследований, проводимых при углубленном медицинском обследовании лиц молодого пополнения. Кроме того, микрофокусную внутриротовую панорамную рентгенографию необходимо проводить при постановке на воинский учет лиц призывного возраста для выявления у них очагов хронической одонтогенной инфекции в периапикальных тканях и проведения адекватных лечебных мер по са-

нации полости рта до призыва на военную службу.

Заключение

В стоматологических кабинетах войсковых частей для полноценной диагностики в современных условиях крайне необходимо наличие аппаратов для проведения рентгенологического обследования зубочелюстной системы, так как в настоящее время в перечне их табельного имущества они не предусмотрены. Микрофокусные рентгеновские аппараты вследствие своих особенностей могут быть рассмотрены для использования в Вооруженных Силах Российской Федерации как в стоматологических кабинетах, так и в нестационарных и полевых условиях, в том числе жилых или смежных с жилыми помещениями.

Литература

1. Федеральный закон «О воинской обязанности и военной службе»

от 28.03.1998 г. № 53-ФЗ (Ст. 38, пункт «д»).

2. Руководство по медицинскому обеспечению Вооруженных Сил Российской Федерации на мирное время. М.: Воениздат, 2002.

3. Постановление Правительства Российской Федерации № 123 от 25 февраля 2003 г. «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе» // Собр. Законодательства Рос. Федерации. 2003. № 10 (10 марта). С. 2308 (ст. 902).

4. Организация диспансеризации в ВС РФ: Метод. указания. М., 2005.

5. Стоматологические обследования: основные методы (пер. с англ.). ВОЗ. М.: Медицина, 1989.

6. Приказ Минобороны РФ и Минздрава РФ от 23 мая 2001 г. № 240/168 «Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан Российской Федерации к военной службе» (прилож. № 3).

7. Потрахов Н.Н. Интраоральная панорамная рентгенография: Метод. пособие (2-е изд). СПб.: ИПЦ СПбЭТУ, 2003.

8. Потрахов Н.Н. Микрофокусная дентальная рентгенография // В сб.: Материалы II Междунар. конгр. «Невский радиологический форум — 2005». СПб.: МАПО, 2005.

9. Экспертное заключение ФГУП НИИРГ № 372–06 от 16.01.2007 г.

10. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских аппаратов и проведению рентгенологических исследований // В сб.: Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.1192–03.

Использование иммунологических показателей для определения степени тяжести острого деструктивного панкреатита и вероятности развития гнойных осложнений

С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, И.В. Осипова,
М.Е. Малышев, В.Г. Двойнов, Д.А. Дымников, Е.В. Батиг

Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Резюме. Целью настоящего исследования явилась оценка информативности иммунологических методов экспресс-диагностики при определении степени тяжести острого панкреатита и возможности прогнозирования гнойных осложнений. Результаты исследования показали, что уровень С-реактивного белка (СРБ) имеет высокую диагностическую информативность (87,9%) для верификации панкреонекроза в первые сутки заболевания. К исходу 2-й недели показатели содержания СРБ и хемилюминесценции крови имеют высокую чувствительность для прогноза гнойных осложнений (71,4 и 85,7%, соответственно). Выполнение данных тестов в первые часы заболевания является экспресс-диагностикой в условиях urgent surgery.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, С-реактивный белок, хемилюминесценция крови

Use immunologic indicators for diagnostic severity of acute pancreatitis and possibility development of infectious complications

S.F. Bagnenco, V.R. Goltsov, L.P. Pivovarova, O.B. Ariskina, I.V. Osipova, M.E. Malishev,
V.G. Dvoinov, D.A. Dimnikov, E.V. Batig

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg

Summary. The purpose of this studies is evaluation of the value immunologic methods of express diagnostics for definition severity of acute pancreatitis and possibility prognostic development of infectious complications. The result of research demonstrated, that level C-reactivity protein (CRP) have high diagnostic value (87,9%) for verification of pancreonecrosis at the first day of the disease. To culmination second week the significant CRP and blood chemiluminescantion are high sensitive indicators for prognosis development of infectious complications (71,4 and 85,7% accordingly). Execution of this tests at the first hours of disease make it possible for using them for of express diagnostics in conditions urgent surgery.

Key words: acute destructive pancreatitis, C-reactivity protein, chemiluminescent of blood

Введение

В настоящее время острый панкреатит (ОП) вышел на первое место по частоте среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [1, 2]. Несмотря на успехи современной медицины, летальность при остром деструктивном панкреатите (ОДП) остаётся весьма высокой и достигает, как и 30 лет назад, 20–25% [2–8]. Удельный вес деструктивного панкреатита составляет приблизительно 15–20% от всех случаев заболевания ОП [3, 7, 8]. Тяжесть течения ОП находится в прямой зависимости от объёма деструкции поджелудочной железы: для мелко- и среднечагового панкреонекроза характерна клиническая картина заболевания средней тяжести, для крупноочагового или

субтотального панкреонекроза — тяжёлое течение заболевания.

ОДП представляет собой первично асептический некроз ткани поджелудочной железы с последующим развитием местного (в очаге некроза) и системного воспаления. Заболевание имеет фазовое течение с соответствующими клиническими проявлениями и морфологическими изменениями ткани поджелудочной железы. Первая, ферментативная, фаза развивается в течение 5–7 дней с момента заболевания и характеризуется наличием «стерильного» панкреонекроза, сопровождающегося выраженной эндогенной интоксикацией. В следующей, реактивной, фазе (8–14-е дни заболевания) наблюдаются инфильтративно-некротические изменения ткани железы. Третья фаза ОДП, или фаза сек-

вестрации, развивается всегда лишь при тяжёлом течении заболевания, чаще всего с 15–20-го дня от начала заболевания. При асептическом течении ОДП фаза секвестрации завершается формированием постнекротической кисты поджелудочной железы, а при инфицировании очага некроза или секвестрации развивается гнойно-некротический панкреатит и/или парапанкреатит, характеризующиеся высокой частотой развития сепсиса и летального исхода.

Важнейшей задачей лечения больных с ОДП является раннее отграничение и блокирование патологического процесса, предупреждение развития гнойных осложнений и сепсиса. Выполнение данной задачи возможно только при условии ранней диагностики тяжести заболевания,

то есть в течение первых часов после поступления больных в приемное отделение. Первые 3 сут заболевания являются прогностически наиболее важными, так как в эти дни происходит окончательное формирование панкреонекроза.

Инфицирование панкреонекроза происходит вследствие бактериальной транслокации со слизистой оболочки пищеварительного тракта. С теоретической точки зрения, транслокация микрофлоры может происходить в любой фазе ОДП, однако клинические признаки инфицирования некротических тканей поджелудочной железы выявляются, как правило, в фазе секвестрации, то есть в начале 3-й недели заболевания. Это имеет исключительно важное значение, так как, во-первых, именно нагноение очагов некроза является основной причиной хирургического вмешательства, в то время как на ранних стадиях заболевания (в ферментативной и реактивной фазах) приоритетными являются консервативные методы лечения. Во-вторых, $\frac{2}{3}$ смертей при ОДП происходит именно в фазе септической секвестрации, что определяет актуальность раннего прогнозирования и диагностики гнойных осложнений данного заболевания.

Непрекращающийся поиск новых диагностических тестов и алгоритмов, подтверждающих наличие инфекционного процесса в зоне поджелудочной железы, как отечественными, так и зарубежными исследователями позволили определить в качестве маркеров активности воспаления, размеров очага поражения и начала его инфицирования такие показатели, как содержание в крови СРБ, интерлейкина 6 (IL-6), прокальцитонина, HLA-DR⁺ моноцитов и лимфоцитов, исследуемых в динамике заболевания. В клинической практике указанные показатели не нашли широкого применения до настоящего времени, и подавляющее большинство хирургов ориентируются на отрицательную динамику клинической картины у больных с ОДП для того, чтобы подтвердить инфицирование панкреонекроза и решиться на операцию [3, 7–11].

Целью настоящего исследования является изучение информа-

тивности иммунологических методов экспресс-диагностики для определения степени тяжести ОП в ферментативной фазе, прогнозирования и развития гнойных осложнений заболевания.

Материалы и методы

В исследование включены 33 больных с ОДП, лечившихся в панкреатологическом центре СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе в 2008 г., из них у 17 диагностировали ОП средней степени (мелкоочаговый панкреонекроз), у 16 — ОП тяжелой степени (крупноочаговый или тотально-субтотальный панкреонекроз). Средний возраст больных — 43 ± 10 и 39 ± 8 лет, соответственно. Контрольная группа представлена 20 здоровыми взрослыми людьми (средний возраст 38 ± 6 лет). Оценку тяжести ОП производили по оригинальной шкале, принятой в панкреатологическом центре СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе [12], и по международным шкалам (APACHE II, Ranson). Структура этиологических факторов ОП и преморбидный фон у больных исследуемых групп были идентичными.

Верификацию степени распространённости панкреонекроза осуществляли с помощью лучевых методов диагностики (УЗИ и спиральной КТ), интраоперационных находок и морфометрии материала аутопсий.

Наличие гнойных осложнений (инфицированный панкреонекроз) подтверждалось клинико-лабораторными данными (фебрильная лихорадка, тахикардия, лейкоцитоз со сдвигом влево и др.), лучевыми методами исследования (УЗИ, КТ), изучением пунктата, полученного при тонкоигльной пункции (бактериоскопия, бакпосев), а также результатами бактериологического исследования раневого отделяемого, полученного во время выполнения оперативных вмешательств.

Все пациенты получали лечение в соответствии с «Протоколами диагностики и лечения острого панкреатита», принятыми Ассоциацией хирургов Санкт-Петербурга [3].

Выбор лабораторных тестов был обусловлен поиском эффективных и быстро выполняемых исследований для выявления

признаков острой воспалительной реакции, оценки степени её выраженности и, главное, определения начала контаминации очага некроза гноеродными бактериями. Для этого исследовали содержание в крови СРБ методом латексной агглютинации (тест-системы фирмы Humaп, Германия), измеряли уровень люминолзависимой хемотресценции (ХЛ) крови (люминометр-1251, BIO-ORBIT, Финляндия) и общей антиоксидантной активности крови (АОА) [1] в 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки от начала заболевания. Результаты исследования получали в течение 2 ч после забора крови, что позволило рассматривать их в качестве тестов для возможной экспресс-диагностики.

Результаты исследования оценивали по чувствительности данных показателей при определении степени тяжести ОП в ферментативной фазе заболевания, а также по возможности прогнозировать развитие гнойных осложнений в реактивной фазе ОП.

Математическая оценка результатов исследования проведена с помощью пакета программ Statistica for Windows.

Результаты и обсуждение

Все больные исследуемых групп страдали ОДП, то есть панкреонекрозом, и, таким образом, в клинической картине всех пациентов отмечалось последовательное развитие всех фаз заболевания. Летальных исходов в ферментативной фазе ОДП отмечено не было. В формат исследования входило изучение информативности иммунологических тестов в течение первых 2 нед заболевания, то есть в ферментативной и реактивной фазах ОДП. Перипанкреатический инфильтрат (реактивная фаза) был верифицирован у всех больных исследуемых групп.

В группе больных с ОП средней степени (17 пациентов) смертельных исходов не отмечалось. У 12 больных произошло рассасывание перипанкреатического инфильтрата, у 4 образовалась постнекротическая киста поджелудочной железы, у 1 развились гнойные осложнения (абсцесс хвоста поджелудочной железы). Средняя продолжительность нахождения в стационаре больных

Таблица 1. Исходы острого деструктивного панкреатита (ОДП) в исследуемых группах

Группа больных	Общее количество	Частота развития гнойных осложнений		Летальность		Образование постнекротической кисты		Рассасывание инфильтрата		Длительность пребывания в стационаре, сут
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
ОДП средней степени	17	1	5,9	0	0	4	23,5	12	70,6	18,2±6,4
ОДП тяжелой степени	16	7	43,7	3	18,8	6	37,5	3	18,8	32,5±11,3

с ОП средней степени составила 18,2±6,4 сут (табл. 1).

В группе больных с ОП тяжелой степени (16 пациентов) было три летальных исхода от тяжелой формы сепсиса. У 7 больных развились гнойные осложнения (гнойно-некротический паранекротический парапанкреатит), у 6 — образовалась постнекротическая киста поджелудочной железы, и лишь у 3 произошло рассасывание перипанкреатического инфильтрата. Средняя продолжительность нахождения в стационаре больных с ОП тяжелой степени — 32,5±11,3 сут (см. табл. 1).

Исследование уровня С-реактивного белка. Известно, что СРБ является одним из белков острой фазы, продуцируемых макрофагами печени и других тканей, и что увеличение содержания СРБ в крови обычно начинается через 36–48 ч после начала острого воспалительного процесса. По данным M. Buchler и соавт. (1986), при определении уровня СРБ выше 120 мг/л у 95 % больных выявлялся некроз поджелудочной железы.

Результаты исследования показали, что содержание СРБ в крови поступательно возрастало у всех больных с ОП в течение первых 7 дней заболевания и сохранялось на высоком уровне у больных с тяжелой степенью ОП до 14-го дня заболевания (табл. 2).

С первых суток заболевания уровень СРБ превышал порог 150 мг/л у больных обеих срав-

ниваемых групп. Через 3 сут от начала заболевания, то есть к завершению процесса формирования очага некроза, данный показатель увеличивался вдвое в обеих группах: у больных с ОП средней степени содержание СРБ в крови составляло 322±25 мг/л, у больных с тяжелой степенью ОП — 416±28 мг/л. К исходу ферментативной фазы уровень СРБ у больных с ОП средней степени существенно не изменялся (345±27 мг/л), в то время как у больных с ОП тяжелой степени он продолжал увеличиваться и превосходил порог 150 мг/л в 4 раза, достигая 640±30 мг/л.

Таким образом, превышение содержания СРБ в сыворотке крови выше 150 мг/л уже в первые сутки заболевания позволяет предположить развитие у больных деструктивного процесса в поджелудочной железе, а увеличение уровня СРБ до 400 мг/л и выше к 3-м суткам течения ОП позволяет выявить тяжелую форму заболевания (крупноочаговый или субтотальный панкреонекроз). Отсутствие увеличения показателя СРБ к 7-м суткам заболевания позволяет подтвердить диагноз ОП средней степени, а продолжающийся рост уровня СРБ (до 600 мг/л и выше) в те же сроки предполагает развитие у больного тяжелой степени ОП.

При проведении корреляционного анализа мы выявили, что увеличение содержания СРБ в сыворотке крови до 150 мг/л и

выше в первые сутки заболевания имеет прямую умеренную статистически значимую связь с развитием у больных панкреонекроза ($r=0,36$; $t=5,19$; $p=0,0025$). Прямая достоверная корреляция выявлена между верификацией тяжелой степени ОП и превышением уровня СРБ 400 мг/л на 3-и сутки ($r=0,3$; $t=4,39$; $p=0,003$) и 600 мг/л — на 7-е сутки заболевания ($r=0,42$; $t=5,44$; $p=0,002$).

Информативность выявления панкреонекроза с помощью тестирования уровня СРБ (>150 нг/мл) составляет 87,9%. Информативность определения тяжелой степени ОП на 3-и (СРБ>400 нг/мл) и 7-е (СРБ>600 нг/мл) сутки заболевания составляет 68,6 и 81,3%, соответственно (табл. 3).

В конце реактивной фазы заболевания уровень СРБ у больных с ОП средней степени имел тенденцию к снижению (120±24 нг/мл), в то время как у тяжелых больных сохранялся на высоком уровне (489±28 нг/мл). У больных с тяжелой формой ОП выявлена слабая корреляция с развитием гнойных осложнений ($r=0,22$; $t=35,21$; $p=0,007$). Информативность прогноза развития гнойных осложнений (СРБ>500 нг/мл) составила 71,4% (см. табл. 2).

Исследование хемолюминесценции крови. Измерение люминолзависимой ХЛ крови позволяет оценить кислородзависимую бактерицидную и метаболическую активность клеточных элементов крови, усиление которой про-

Таблица 2. Содержание СРБ в крови больных с острым панкреатитом (ОП) разной степени тяжести

Группа больных	Сроки наблюдения, сутки			
	1-е	3-и	7-е	14-е
Контрольная	5,0±0,7	5,0±0,7	5,0±0,7	5,0±0,7
ОП средней степени	179,3±26,9 ¹⁾ , 2)	322,3±48,6 ¹⁾ , 2)	345,6±48,1 ¹⁾ , 2)	120,1±19,2 ¹⁾ , 2)
ОП тяжелой степени	271,1±41,0 ¹⁾ , 3)	415,5±62,4 ¹⁾ , 3)	646,1±90,5 ¹⁾ , 3)	489,1±73,5 ¹⁾ , 3)

Примечание. Здесь и в табл. 4, 6: ¹⁾ достоверные отличия от контрольной группы; ²⁾ достоверные отличия от группы больных с тяжелой степенью ОП; ³⁾ достоверные отличия от группы больных с ОП средней степени

Таблица 3. Оценка диагностической информативности определения уровня СРБ в сыворотке крови

Группа больных	Число		%
	прогнозируемое	фактическое	
Панкреонекроз при СРБ >150 мг/л	29	33	87,9
Тяжёлая степень ОП при СРБ >400 мг/л (3-и сутки)	11	16	68,8
Тяжёлая степень ОП при СРБ >600 мг/л (7-е сутки)	13	16	81,3
Развитие гнойных осложнений при СРБ >500 мг/л (14-е сутки)	5	7	71,4

Таблица 4. Уровень хемолюминесценции крови у больных с острым панкреатитом разной степени тяжести

Группа больных	Сроки наблюдения, сут			
	1-е	3-и	7-е	14-е
Контрольная	7,2±1,2	7,2±1,2	7,2±1,2	7,2±1,2
ОП средней степени	22,0±3,3 ^{1*), 2*)}	10,5±1,6 ^{1*), 2*)}	9,3±1,5 ^{1*), 2*)}	20,4±3,2 ^{1*), 2*)}
ОП тяжёлой степени	8,6±1,4 ^{3*)}	18,9±2,9 ^{1*), 3*)}	12,0±1,9 ^{1*), 3*)}	6,8±1,1 ^{3*)}

исходит под влиянием медиаторов острого воспаления или бактериальных антигенов в течение нескольких минут после воздействия индуцирующих факторов.

В результате исследования было выявлено, что у больных с ОП средней степени уровень ХЛ крови имел максимальные значения в начале ферментативной фазы (в 1-е сутки заболевания — 22,0 *mv*) и в конце реактивной фазы (14-е сутки — 20,4 *mv*). Полученные данные свидетельствуют об усилении неспецифической противобактериальной защиты у пациентов этой группы. У больных с тяжёлой формой ОП в эти же сроки наблюдения уровень ХЛ крови оставался в пределах нормальных значений; усиление оксидантной активности лейкоцитов крови наблюдалось только на 3-и сутки заболевания (табл. 4), что свидетельствует о снижении неспецифической противомикробной защиты у больных этой группы. При проведении корреляционного анализа выявлено, что снижение уровня ХЛ ниже 10 *mv* в 1-е и 14-е сутки заболевания имеет обратную слабую статистически значимую связь с тяжестью

ОП ($r=-0,12$; $t=18,42$; $p=0,0084$). Информативность определения тяжёлой формы ОП при уровне ХЛ <10 *mv* в указанные сроки составляет 75% (табл. 5).

Уровень ХЛ крови ниже 10 *mv* к исходу реактивной фазы ОП (14-е сутки) позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие гнойных осложнений ($r=-0,15$; $t=22,17$; $p=0,007$). Информативность теста ХЛ крови для прогноза развития гнойных осложнений составляет 85,7% (см. табл. 5).

Исследование антиоксидантной активности крови. При ОП средней степени АОА крови сохранялась на уровне нормальных значений в течение всего периода наблюдения, а у больных с тяжёлой формой ОП мы наблюдали достоверное её снижение в течение ферментативной фазы заболевания (табл. 6). Комплексный анализ динамики уровня ХЛ и АОА крови у больных продемонстрировал развитие оксидативного стресса у больных с тяжёлой формой панкреатита, пик которого определялся на 3-и сутки заболевания (см. табл. 4, 6): у пациентов одновременно наблюдали максимальный уровень ХЛ крови и наименьший — АОА.

Анализ изменений уровня АОА в первые 2 нед заболевания не выявил достоверной корреляции с тяжестью заболевания ($r=-0,06$; $t=7,21$; $p=0,09$) и частотой развития гнойных осложнений ($r=-0,02$; $t=3,38$; $p=0,12$). Тем не менее, одновременное исследование ХЛ крови и ее АОА позволяет характеризовать выраженность нарушений клеточного метаболизма.

Полученные результаты продемонстрировали целесообразность исследования содержания СРБ в сыворотке крови и уровня ХЛ и АОА крови как показателей активности и выраженности воспалительного процесса при ОП, в том числе и в качестве экспресс-тестов.

Увеличение содержания СРБ в крови, превышающее 150 мг/л, свидетельствует о развитии ОП уже в первые сутки клинических проявлений заболевания и одновременно о том, что длительность воспаления составляет не менее 48 ч. Известно, что усиление продукции данного белка клетками печени (преимущественно) происходит под влиянием воспалительных цитокинов *IL-1* и, в большей степени, *IL-6*. В исследованиях показано, что увеличение содержания СРБ в крови наблюдается в среднем через 48 ч после увеличения содержания в крови *IL-6*. Результаты исследования также показали, что возрастание уровня СРБ к 3-му дню заболевания до 400 мг/л и более характерно для тяжёлой формы ОП, равно как и прогрессивное его увеличение до более высоких значений.

Таблица 5. Оценка диагностической информативности уровня хемолюминесценции крови

Группа больных	Число		%
	прогнозируемое	фактическое	
Тяжёлая степень ОП при ХЛ <10 <i>mv</i>	12	16	75
Развитие гнойных осложнений при ХЛ <10 <i>mv</i>	6	7	85,7

Таблица 6. Уровень антиоксидантной активности крови у больных с острым панкреатитом разной степени тяжести

Группа больных	Сроки наблюдения, сут			
	1-е	3-и	7-е	14-е
Контрольная	0,081±0,012	0,081±0,012	0,081±0,012	0,081±0,012
ОП средней степени	0,056±0,008 ^{1*)} , 2*)	0,097±0,016 ^{2*)}	0,084±0,015 ^{2*)}	0,076±0,012
ОП тяжелой степени	0,081±0,014 ^{3*)}	0,055±0,009 ^{1*)} , 3*)	0,058±0,009 ^{1*)} , 3*)	0,064±0,010 ^{1*)}

Измерение ХЛ крови позволяет оценить реактивность клеток крови, их бактерицидную активность как фактора противобактериальной защиты. Динамика этого показателя у больных с тяжелой формой панкреатита позволяет предположить наличие функциональной недостаточности лейкоцитов крови с первого дня заболевания. Пик усиления ХЛ крови на 3-и сутки наблюдения в сочетании со снижением АОА крови является лабораторным критерием оксидативного стресса на клеточном уровне, в определенной степени объясняющим нарастающую функциональную недостаточность фагоцитов крови.

Нарушение баланса в системе оксиданты—антиоксиданты, наблюдавшееся нами у больных с тяжелой формой ОП, является важным фактором патогенеза тяжелых форм ОП и его осложнений, поэтому его выявление и определение сроков развития с помощью лабораторных методов будет способствовать совершенствованию алгоритмов диагностики и лечения данного заболевания.

Выводы

Изменения неспецифической противомикробной защиты у больных с острым деструктивным панкреатитом отражают динамику фазового течения заболе-

вания, позволяют определить его тяжесть и прогнозировать развитие гнойных осложнений.

Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови выше 150 мг/л позволяет выявить панкреонекроз в первые сутки заболевания. Выявление уровня хемолюминесценции <10 mv в 1-е сутки острого деструктивного панкреатита, а уровня С-реактивного белка >400 мг/л — на 3-и сутки заболевания и позже позволяет подтвердить диагноз тяжелой формы острого панкреатита. Выполнение данных тестов в короткие сроки позволяет их использовать в условиях ургентной хирургии.

Определение уровней С-реактивного белка >500 мг/л и хемолюминесценции <10 mv в конце 2-й недели заболевания позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие гнойных осложнений.

Литература

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб., 2000. С. 99–100.
2. Багненко С.Ф., Рухляда Н.В., Гольцов В.Р. Диагностика тяжести острого панкреатита в ферментативной фазе заболевания // Клинико-лабораторный консилуим. 2005. Т. 7. С. 18–19.
3. Толстой А.Д. Острый панкреатит: трудности, возможности,

перспективы. СПб.: Предприятие СПб Союза художников, 1997.

4. Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis // Amer. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P. 2379–2400.

5. Beger H.G., Rau B.M. Severe acute pancreatitis: clinical course and management // Wld. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13. № 38. P. 5043–5051.

6. Buchler M., Malfertheiner P., Beger H. Correlation of imaging procedures: biochemical parameters and clinical stage in acute pancreatitis // In: Diagnostic procedures in pancreatic disease. Berlin, 1986. P. 123–129.

7. Carnovale A., Rabitti P.G., Manes G. et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? // J. Pancreas. 2005. Vol. 6. P. 438–444.

8. King N.K., Siriwardena A.K. European survey of surgical strategies for the management of severe acute pancreatitis // Amer. J. Gastroenterol. 2004. Vol. (99). P. 719–728.

9. Багненко С.Ф., Озеров В.Ф., Стеванович И.Н., Негрей В.А. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2007 г. СПб., 2008.

10. Uhl W., Warshaw A., Imrie C. et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis // Pancreatol. 2002. Vol. 2. P. 565–573.

11. United Kindom guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. 1998. Vol. 42 (Suppl. 2). P. 1–13.

12. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) // Хирургия. 2005. Т. 7. С. 19–23.

Пути оптимизации антибактериальной терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом

С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин

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

Пациенты с интраабдоминальными инфекциями составляют основную долю среди всего потока пациентов с острой хирургической патологией. За последние годы, несмотря на значительное усовершенствование техники хирургического пособия — применение малоинвазивных и малотравматичных диагностических и лечебных методик, появление в арсенале врача высокоактивных антимикробных препаратов широкого спектра, — летальность при интраабдоминальных инфекциях, абдоминальном сепсисе остается крайне высокой. Так, среди всех зарегистрированных случаев сепсиса 22% обусловлено интраабдоминальными инфекциями, а в 35% у пациентов с септическим шоком — в основе интраабдоминальные инфекционно-воспалительные заболевания или осложнения.

Антибактериальная терапия — важнейшее направление лечения больных с интраабдоминальными инфекциями. Стратегия и тактика антибактериальной терапии больных с разными формами перитонита определяется как клинической картиной заболевания, так и спектром возбудителей. В этой связи принципиально разделение интраабдоминальных инфекций на неосложненные и осложненные [1].

Осложненные инфекции представляют собой группу перитонитов, источником которых являются травматические или воспалительные деструкции полых органов брюшной полости. Подразделение интраабдоминальных инфекций на неосложненные и осложненные формы является принципиальным для назначения антибактериальных препаратов. В терапии неосложненных интраабдоминальных инфекций, как правило, является достаточным профилактическое

применение антибактериальных препаратов в виде периоперационной антибиотикопрофилактики. Осложненные же формы требуют назначения разных терапевтических курсов антибактериальных препаратов [2].

Определяющим фактором в выборе схемы антибактериальной терапии, особенно эмпирической, является вид перитонита. Каждый вид перитонита — первичный, вторичный, третичный — характеризуется своим спектром возбудителей.

Первичный, как правило, моноинфекция, и в клинической практике чаще всего встречается у больных с асцитом. В общей структуре больных с интраабдоминальными инфекциями он составляет 1–2% [1, 3, 4]. Под вторичным перитонитом, наиболее частой патологией в практике хирурга, понимается развитие перитонита вследствие различных инфекционно-воспалительных или травматических повреждений органов брюшной полости. В общей структуре перитонитов их частота достигает 80%. Как правило, возбудителями являются внебольничные штаммы (так называемые «дикие»). Их структура достаточно хорошо известна и зависит, в основном, от уровня повреждения пищеварительного тракта [5–7]. На настоящий момент при отдельных разновидностях вторичного перитонита разработаны и внедрены в практику основные принципы хирургической тактики как важнейшего элемента лечебного комплекса.

Неоднократно проводимые исследования этиологической природы вторичных перитонитов подтверждают значимость, в первую очередь, представителей группы энтеробактерий [3, 6, 7]. Кишечная палочка остается ведущим причинно-значимым микроорганизмом, выделяемым при вторичном перитоните. Реже вы-

деляются другие представители группы энтеробактерий (клебсиелла, протей и др.), анаэробы, энтерококки. Анализ антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов показывает их высокую чувствительность к антибактериальным препаратам, рутинно используемым в клинической практике. Так, в отношении *E. coli* остаются высокоактивными ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины 2-го и 3-го поколения, фторхинолоны, аминогликозиды [8].

В отношении этиологической значимости энтерококков при вторичных перитонитах на настоящий момент нет однозначного мнения. Рутинное добавление в схему антибактериальной терапии препарата с антиэнтерококковой активностью не повлияло значимо на результаты лечения [6, 7, 9], что указывает на отсутствие необходимости обязательного применения антибактериальных препаратов этого спектра в случаях лечения пациентов с вторичным перитонитом. Важен тот факт, что и возбудитель, и его чувствительность к антимикробным препаратам являются в случае вторичных перитонитов хорошо прогнозируемыми [8, 9]. Практика показывает, что, с точки зрения выбора и назначения адекватной антибактериальной терапии, пациенты с вторичным перитонитом, как правило, не представляют проблемы. Своевременное и адекватное хирургическое пособие, наряду со стандартно используемыми схемами антибактериальной терапии, которые указаны в последних рекомендациях, в подавляющем большинстве случаев являются достаточными в ситуации с вторичным перитонитом [9].

По данным ряда исследователей, в последние годы отмечается

неблагоприятная тенденция появления среди возбудителей вторичного перитонита штаммов с проблемной антибиотикочувствительностью [5, 7]. Прежде всего, это представители семейства энтеробактерий, а именно *E. coli* и *Kl. pneumoniae*, характеризующиеся синтезом бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), которые способны разрушать все антибактериальные препараты класса цефалоспоринов (табл. 1, 2).

Появление при вторичных перитонитах среди энтеробактерий штаммов-продуцентов БЛРС — это мировая неблагоприятная тенденция, частота выявления подобных штаммов различна в разных странах и городах. Так, некоторые авторы говорят о крайне высоких цифрах выделения продуцентов БЛРС среди возбудителей внебольничных интраабдоминальных инфекций: Турция — 11%, Россия — до 20% [7, 10], в скандинавских странах — более низкие цифры — менее 1–5%. В целом по Европе можно наглядно представить ситуацию, сравнив 2002 и 2008 г.: прирост БЛРС-продуцентов, выделенных от больных с внебольничными интраабдоминальными инфекциями, — по *E. coli* с 4,3 до 11,8%, а *Kl. pneumoniae* с 16,4 до 17,9% [10].

По результатам собственных наблюдений (см. табл. 1, 2), доля выявления штаммов, продуцирующих БЛРС, в случае диагностики вторичного перитонита невелика, но в сравнении с предыдущими годами, когда отмечали лишь спорадические эпизоды их выделения, в настоящее время имеется явная неблагоприятная тен-

денция увеличения частоты их выделения (табл. 3). По данным ряда авторов, цифра выделения продуцентов БЛРС от пациентов с вторичными перитонитами достигает 20% [11].

Причина этого феномена связана, вероятно, с особенностями оказания амбулаторной медицинской помощи, неконтролируемым приемом антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе, появлением в популяции качественно новой категории пациентов, которые в силу особенностей своего основного заболевания вынуждены неоднократно контактировать с учреждениями системы здравоохранения. Как правило, пожилые пациенты этой категории (старше 60 лет), которые часто госпитализируются, неоднократно получают курсы той или иной агрессивной лекарственной терапии, в том числе антибактериальной. Имеющийся на настоящий момент опыт изучения проблемных возбудителей при вторичном перитоните показывает, что именно такая категория больных имеет риск развития инфекции, обусловленной антибиотикорезистентными штаммами.

Именно такая категория пациентов требует выделения в отдельную группу и пристального к себе внимания с позиций разработки схем рекомендуемой антибактериальной терапии, так как стандартные схемы уже не работают в данных клинических случаях. Спектр антибиотикорезистентности возбудителей вторичных перитонитов у пациентов без факторов риска носительства проблемных штам-

мов микроорганизмов ничем не отличается от такового, описанного десятилетиями назад. Указанные клиничко-микробиологические особенности заставляют дифференцировать подходы в стартовой эмпирической антибактериальной терапии вторичного перитонита в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. На этапе госпитализации требуется качественная оценка анамнестических данных пациента для своевременного выявления риска носительства проблемных штаммов микроорганизмов и, следовательно, своевременного назначения адекватной антибактериальной терапии, соответствующей тому риску, который имеется у больного [12].

Иная ситуация при развитии третичного перитонита, что целиком отражает проблему лечения нозокомиальных инфекций. Среди клиницистов и эпидемиологов наибольшее распространение получило определение, предложенное A.B. Nathens в 1998 г., в котором под «третичным перитонитом предлагается понимать инфекционный воспалительный процесс в брюшной полости, сохраняющийся через 48 ч после выполненной в адекватном заболеванию объеме первичной операции» [14]. С эпидемиологических позиций, речь идет об инфекционно-воспалительном заболевании, которое по определению своему связано с госпитальной микрофлорой. Последнее подтверждается результатами проведенных микробиологических исследований материала, полученного от пациентов с клинической картиной третичного перитонита. Микробный спектр

Таблица 1. Количество (%) чувствительных к антибактериальным препаратам штаммов *E. coli* и *Kl. pneumoniae*, выделенных при вторичном перитоните [12, 13]

Микроорганизм	Гентамицин	Ципрофлоксацин	Амоксициллин + Клавуланат	Цефотаксим	Цефтазидим	Меропенем
<i>E. coli</i>	95	100	96	96	92	100
<i>Kl. pneumoniae</i>	90	95	86	90	94	100

Таблица 2. Количество (%) чувствительных к антибактериальным препаратам штаммов *E. coli* и *Kl. pneumoniae*, выделенных при вторичном перитоните

Микроорганизм	Гентамицин	Ципрофлоксацин	Амоксициллин + Клавуланат	Цефотаксим	Цефтазидим	Цефоперазон + Сульбактам	Имипенем	Тигециклин
<i>E. coli</i>	85	84	100	87	89	100	100	100
<i>Kl. pneumoniae</i>	79	81	87	82	86	92	100	100

в этом случае разительно отличается от такового у пациентов с вторичной формой.

Речь идет не только о количественном изменении, смене ведущих возбудителей, большей частоте выявления микробных ассоциаций, но и о качественном изменении в виде прогрессивного снижения чувствительности выделяемых при третичном перитоните причинно-значимых микроорганизмов к антимикробным препаратам, вплоть до выявления поли- и панрезистентных госпитальных штаммов. Непредсказуемость этиологической природы в случае развития третичного перитонита ведет к высокой доле неадекватности стартовой эмпирической терапии. Задержка с началом адекватной терапии, соответствующей характеру в дальнейшем выделенного возбудителя, имеет фатальные последствия и отчасти объясняет крайне высокую летальность при третичном перитоните.

В этой связи улучшение методов микробиологической диагностики является узловым моментом в решении вопроса оптимизации антибактериальной терапии пациентов с третичным перитонитом. Последнее невозможно без эффективного функционирования микробиологической службы, наличия современной лабораторно-диагностической техники, которая позволила бы в максимально короткие сроки и с высокой достоверностью выделить и идентифицировать возбудителя, определить характер его чувствительности к антимикробным средствам. Проведение микробного мониторинга — это также неотъемлемая часть работы по повышению уровня адекватности назначаемых схем эмпирической терапии. Микробный пейзаж индивидуален для каждого стационара, каждого из отделений, что обуславливает относительность единых рекомендаций и требует индивидуального подхода в выборе антимикробных препаратов для каждого конкретного отделения [15].

Суммируя и анализируя информацию, полученную в ходе клинического наблюдения за пациентами с третичным перитонитом и данных микробного мониторинга, было отмечено, что основными этиологически

значимыми возбудителями третичной формы перитонита являются нозокомиальные штаммы грамотрицательных микроорганизмов — энтеробактерий, среди которых наиболее актуальны *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, синегнойная палочка (*Ps. aeruginosa*) и ацинетобактер (*Acinetobacter baumannii*), среди грамположительных микроорганизмов — достоверно значимыми становятся энтерококки (особенно *Enterococcus faecium*), коагулазонегативные стафилококки; грибы рода *Candida*.

Все вышеперечисленные бактериальные возбудители отличаются крайне высоким уровнем антибиотикорезистентности (табл. 3–5). Так, большая часть энтеробактерий, выделенных от пациентов с третичной формой перитонита, является продуцентами БЛРС, что клинически характеризуется неэффективностью цефалоспоринов всех поколений. Практика и результаты мониторинга показывают, что способность к продукции БЛРС часто ассоциирована с резистентностью и к фторхинолонам, и к аминогликозидам.

Тревожным моментом является выделение штаммов энтеробактерий, являющихся продуцентами металло-бета-лактамаз (МБЛ), ферментов, способных разрушать все препараты класса карбапенемов. По результатам собственных данных, можно отметить только единичные случаи выделения таких штаммов (см. табл. 3). В мире уже отмечается тенденция к нарастанию количества таких штаммов: 2007 г. — США 8% всех штаммов *Kl. pneumoniae* устойчивы к карбапенемам [6], Греция: 2001 г. менее 1% всех штаммов *Kl. pneumoniae* — 2006 г. 20% штаммов из отделений общего профиля и 50% из отделений реанимации и интенсивной терапии штаммов *Kl. pneumoniae* были продуцентами МБЛ [17]. Подобные тренды наблюдаются по всему миру и Российская Федерация, к сожалению, не является исключением [16].

По данным собственного исследования (СПбНИИСП, 2011) [18, 19], штаммы *Kl. pneumoniae*, выделенные от пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, в 100% являются продуцентами БЛРС, и среди них уже отмечают-

ся штаммы, устойчивые к карбапенемам (см. табл. 3).

Необходимо отметить появившуюся тенденцию снижения чувствительности энтеробактерий к карбапенемам в целом (что определяется появлением штамма *Kl. pneumoniae*, резистентного к карбапенемам, и литературными данными о других панрезистентных возбудителях), что заставляет искать новые средства для лечения этих больных.

Определенный оптимизм вызывает появление в арсенале у клиницистов принципиально нового препарата «Тигециклин», который, наряду со 100% активностью в отношении БЛРС — штаммов энтеробактерий, обладает также высокой активностью в отношении другого актуального для третичного перитонита возбудителя — *Acinetobacter baumannii*. Тигециклин — это антибактериальный препарат нового класса — глицилциклинов, которые по своей природе очень близки классу тетрациклинов. По механизму действия — это препарат, нарушающий синтез белка в микробной клетке, получаемый эффект — бактериостатический, при этом в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae* имеется время-зависимый бактерицидный эффект. За счет липофильности препарат достигает высоких концентраций в разных тканях: так, например, в желчи его концентрация примерно в 500 раз выше, чем в сыворотке [20], что имеет важное значение для лечения холангита.

Тигециклин — это препарат ультраширокого спектра действия, который действует на грамположительные микроорганизмы (*Streptococcus spp.*, в том числе *Enterococcus faecium*, устойчивый к Ванкомицину, *Staphylococcus spp.* — *S. aureus*, в том числе MRSA), грамотрицательные кокки (менингококки и *M. catarrhalis*), внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы, легионеллы), анаэробы (клостридии — кроме *C. difficile*, фузобактерии, бактероиды) и грамотрицательные микроорганизмы (*Enterobacteriaceae*, включая EBSL(+), *Acinetobacter baumannii*). В отношении последнего только Тигециклин сохраняет такую высокую активность — 82,5% чув-

Таблица 3. Чувствительность к антибактериальным препаратам *Kl. pneumoniae*

Характер чувствительности	Гентамицин	Ципрофлоксацин	Амоксициллин + Клавуланат	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефоперазон + Сульбактам	Имипенем	Тигециклин
Чувствителен, %	13,3	13	41,7	0	8,7	32,4	91,3	100
Промежуточная чувствительность, %	0	4,3	25	0	2,2	24,3	0	0
Резистентные, %	86,7	82,6	33,3	100	89,1	43,2	8,7	0

Таблица 4. Чувствительность к антибактериальным препаратам *Pseudomonas aeruginosa*

Характер чувствительности	Амикацин	Ципрофлоксацин	Цефтазидим	Пиперациллин + Тазобактам	Цефоперазон + Сульбактам	Имипенем	Меропенем
Чувствителен, %	33,7	22,6	49	42,7	35,4	40	39
Промежуточная чувствительность, %	5	2,9	2,9	0	6,7	5,1	4,8
Резистентные, %	6,3	74,5	48	57,3	57,9	54,8	56,2

Таблица 5. Чувствительность к антибактериальным препаратам *Acinetobacter baumannii*

Характер чувствительности	Амикацин	Ципрофлоксацин	Цефтазидим	Цефоперазон + Сульбактам	Имипенем	Меропенем	Тигециклин
Чувствителен, %	24,5	6,1	0	26,5	22,9	18,2	82,5
Промежуточная чувствительность, %	14,3	2	4,2	14,7	10,4	3	16,3
Резистентные, %	61,2	91,8	95,8	58,8	66,7	78,8	1,25

ствительных штаммов и только один устойчивый штамм (1,25%), см. табл. 5.

Важно отметить, что Тигециклин высокоактивен не только в отношении проблемных грам-отрицательных микроорганизмов, но также и в отношении проблемных нозокомиальных штаммов грамположительных возбудителей: метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка (*MRSA*), в отношении энтерококков, включая штаммы, резистентные к Ванкомицину (табл. 6). В двух международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях изучали эффективность и безопасность Тигециклина в сравнении с Имипенемом+Циластатином у взрослых пациентов с интраабдоминальными инфекциями. Оба исследования выполнены в общей сложности на 1 642 пациентах с осложненными интраабдоминальными инфекциями, развившимися после оперативного вмешательства и предшествующей антибактериальной терапии. Результаты проведенных клинических исследований показали, что применение Тигециклина не уступает по

безопасности и эффективности Имипенему+Циластатину [21, 22]. Нельзя не отметить, что в случае других проведенных рандомизированных контролируемых исследований спектр действия и эффективность Тигециклина были сопоставимы комбинации Азтреонама и Ванкомицина [21].

Как видно из табл. 3, *Kl. pneumoniae*, выделенная от больных с третичным перитонитом, не только в 100% является продуцентом БЛРС, но также отмечается её крайне высокая ассоциированная устойчивость и к антибактериальным препаратам других групп — аминогликозидам (86,7%), фторхинолонам (82,6%). К сожалению, сохраняющаяся *in vitro* некоторая чувствительность продуцентов БЛРС к ингибиторзащищенным пенициллинам и цефалоспорином не имеет клинического значения, и указанные препараты не могут быть рекомендованы для лечения больных с этим возбудителем.

Выделение от больных с третичным перитонитом ванкомицинрезистентных штаммов энтерококков (*Enterococcus faecium*) перешло из категории предполагаемого будущего в факт реаль-

ности. Если в отношении золотистого стафилококка (*S. aureus*), других стафилококков (эпидермальный, сапрофитный и другие, так называемые коагулазонегативные стафилококки — *CNS*) мы имеем несколько абсолютно эффективных препаратов и можем среди них выбирать тот препарат, который оптимально соответствует клинической ситуации, то в отношении нозокомиальной энтерококковой интраабдоминальной инфекции остаются 100% активными только Линезолид и Тигециклин.

При анализе антибиотикорезистентности *S. aureus* выявлено, что в 72,4% это метициллинрезистентные штаммы (аналогичная ситуация и с другими видами стафилококков, актуальных для третичного перитонита, — эпидермальный стафилококк, сапрофитный стафилококк и другие, составляющие группу коагулазонегативных стафилококков), табл. 7.

Все основные вышеперечисленные возбудители, выделенные от пациентов с третичным перитонитом, как видно из табл. 3–7, обладают крайне высокой резистентностью к антибактериальным препаратам. Последнее по-

Таблица 6. Чувствительность к антибактериальным препаратам *Enterococcus faecium*

Характер чувствительности	Ампициллин	Ципрофлоксацин	Клиндамицин	Тетрациклин	Гентамицин	Линезолид	Тигециклин	Ванкомицин
Чувствителен, %	18,8	0	0	42,8	6,2	100	100	81
Промежуточная чувствительность, %	0	6,2	0	14,3	0	0	0	0
Резистентные, %	93,8	93,8	100	42,9	93,8	0	0	19

звояет в качестве эмпирической антибактериальной терапии рекомендовать к использованию резко ограниченный перечень препаратов.

Терапия

Комбинация антисинегнойного карбапенема (Имипенем или Меропенем) и Ванкомицина; комбинации ингибиторзащищенных пенициллинов или цефалоспоринов (Пиперациллин + Тазобактам, Цефоперазон + Сульбактам) и Ванкомицина; комбинация Тигециклина с антисинегнойным препаратом (к примеру, Амикацин или Цефтазидим) при высокой частоте выделения синегнойной палочки. Для оптимизации проводимой эмпирической антибактериальной терапии рекомендуется использовать препараты в максимально разрешенных дозировках и в оптимальном режиме введения, для бета-лактамов антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы) это продленные внутривенные инфузии.

Более того, ввиду крайне высокого уровня антибиотикорезистентности наиболее значимых возбудителей, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, в настоящее время в качестве эмпирической антибактериальной терапии третичного перитонита, вызванного указанными возбудителями, рекомендуется использовать комбинации как минимум двух наиболее активных в отношении этих микроорганизмов антибактериальных препаратов. При преобладании в спектре *Ps. aeruginosa* оптималь-

но применение Полимиксина, который, по результатам микробиологических исследований, сохраняет максимальную активность в отношении панрезистентных грамотрицательных микроорганизмов в комбинации с другим антисинегнойным препаратом [23], в случае *Acinetobacter baumannii* рекомендуется применение Тигециклина в комбинации с Цефоперазоном и Сульбактамом.

Более того, только Тигециклин и Полимиксин являются препаратами выбора в случае терапии карбапенеморезистентных штаммов не только *Ps. aeruginosa* (только Полимиксин) и *Acinetobacter baumannii*, но и в отношении энтеробактерий, продуцентов МБЛ.

Сдерживающим фактором широкого применения Полимиксина является узкий спектр активности (только грамотрицательные микроорганизмы: кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер и синегнойная палочка), крайне высокая токсичность препарата (особенно актуальна нефротоксичность, нейротоксичность), отсутствие доступных форм препарата (в РФ доступна только форма для ингаляционного применения). Мало клинических исследований по применению Полимиксина — доступны только результаты ретроспективных наблюдений и отдельные сообщения [24]. В отличие от Полимиксина, данные РКИ по применению Тигециклина позволяют сделать вывод о благоприятном профиле безопасности последнего. Наиболее частые нежела-

тельные явления, скорее, неприятны, чем опасны. Не отмечено статистически значимых различий по частоте отмены терапии вследствие развития побочных эффектов в группах, получавших Тигециклин и препараты сравнения [25].

Важными аспектом безопасности Тигециклина является возможность его применения у больных с почечной недостаточностью без коррекции дозы. Фармакологический профиль Тигециклина позволяет назначать его пациентам с сопутствующими заболеваниями, требующими применения разных лекарственных препаратов, так как он имеет низкий потенциал лекарственных взаимодействий [25].

Для оптимизации эмпирической стартовой терапии третичного перитонита необходимо особое внимание уделять выполнению бактериоскопии нативного мазка-отпечатка содержимого брюшной полости с окрашиванием по Граму. Данная методика в течение 2 ч позволяет дифференцировать грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, кокки или палочки. Более того, в ряде случаев в мазке видно расположение микроорганизмов: гроздь или цепочки кокков (то есть стафилококки или стрептококки), парное расположение кокков (диплококки), грамположительные палочки с булавовидно-закругленными концами (клостридии) и т.д. Результаты этого простого, но эффективного исследования позволяют прибли-

Таблица 7. Чувствительность к антибактериальным препаратам *S. aureus*

Характер чувствительности	Оксациллин	Гентамицин	Левифлоксацин	Клиндамицин	Линезолид	Рифампицин	Ванкомицин	Тигециклин
Чувствителен, %	27,6	55,2	46,7	58,6	100	48,3	100	100
Промежуточная чувствительность, %	0	0	40	0	0	0	0	0
Резистентные, %	72,4	44,8	13,3	41,4	0	51,7	0	0

зить эмпирическую антибактериальную терапию к этиотропной.

Уровни показателей антибиотикорезистентности тех или иных основных нозокомиальных возбудителей разнятся от отделения к отделению, от стационара к стационару. Отражая имеющуюся общую тенденцию к нарастанию уровня антибиотикорезистентности, окончательно говорить о достоверных количествах штаммов с проблемной антибиотикочувствительностью, сравнивать цифры по разным стационарам не представляется возможным ввиду разного уровня обеспечения микробиологической службы в различных медицинских учреждениях, отсутствия единой референтной системы идентификации проблемных возбудителей. Только налаживается система генотипирования наиболее актуальных для стационара возбудителей нозокомиальных инфекций, направленная на выделение таких штаммов, эпидемиологическое отслеживание путей возникновения, накопления и их распространения в медицинских учреждениях, что важно для краткосрочного прогноза течения заболевания у пациентов и для долгосрочных прогнозов лечения нозокомиальных инфекций.

Литература

- Menicbeiti F., Sganga G. Definition and Classification of intra-abdominal infection // *J. Chemother.* 2009. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 3–4.
- Mazzei T., Novelli A. Pharmacological Rationale for Antibiotic Treatment of intra-abdominal infections // *J. Chemother.* 2009. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 19–29.
- Ерехин И.А., Шляпников С.А., Ефимова И.С. Перитонит и абдоминальный сепсис // *Инф. хир.* 2004. Т. 2. № 1. С. 2–7.
- Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Классификация перитонита (принята на Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ, 2005 г.) // *Инф. хир.* 2007. Т. 5. № 1. С. 12–14.
- Solomkin J.S., Yellin A.E., Rotstein O.D. et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial // *Ann. Surg.* 2003. Vol. 237 (2). P. 235–245.
- Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 50 (2). P. 133–164.
- Bayraktar B., Toksoy B., Bulut E. Detection of bla(CTX-M) beta-lactamase genes in extended-spectrum beta-lactamase producing gram-negative bacteria // *Microbiol. Bul.* 2010. Vol. 44 (2). P. 187–196.
- Nicoletti G., Nicolosi D., Rossolini G.M. Intra-abdominal infections: Etiology, Epidemiology, Microbiological Diagnosis and Antibiotic Resistance // *J. Chemother.* 2009. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 5–11.
- Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит. М.: Литтера, 2006.
- Hawser S.P., Bauchillon S.K., Hoban D.J. et al. Incidence and Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with Extended-Spectrum-Lactamase in Community — and Hospital-Associated Intra-Abdominal Infections in Europe: Results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. № 7. P. 3043–3046.
- Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложнённых интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2011. Т. 13 (2). С. 158–162.
- Шляпников С.А., Ефимова И.С. Вторичный и третичный перитонит: роль антибактериальной терапии в комплексном лечении // *Антибиот. химиотер.* 2001. Т. 46. № 12. С. 35–42.
- Shlyapnikov S.A., Efimova I.S., Lebedeva I.K. Tertiary peritonitis: microbiology and principles of treatment // *Surg. infect.* 2002. Vol. 3. № 1. P. 94.
- Nathens A.B., Rotstein O.D., Marshall J.C. Tertiary Peritonitis Clinical features of a complex nosocomial infections // *Wld J. Surg.* 1998. Vol. 22. P. 158–163.
- Concia E., Viscoli C. Antimicrobial Management of intra-abdominal infections // *J. Chemother.* 2009. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 39–43.
- Страчунский Л.С. β -лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2005. Т. 7. № 1. С. 92–96.
- Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece — a review of the current evidence // *Eurosurveillance.* 2008. Vol. 13. <http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=8023>
- Шляпников С.А., Насер Н.Р., Попенко Л.Н. Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара // *Инф. хир.* 2009. Т. 7. № 1. С. 8–12.
- Шляпников С.А., Насер Н.Р., Аджамов Б.М., Батыришин Э.М. Проблема выбора антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных грамотрицательными возбудителями в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля // В кн.: Беломорский симпозиум IV. Сб. докладов и тезисов. Архангельск, 2011. С. 107–108.
- Rodvold K.A., Gottfried M.H., Cuvik M. et al. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose // *J. antimicrob. Chemother.* 2006. Vol. 58. P. 1221–1229.
- Ellis-Grosse E., Babinchak T., Dartois N. et al. The Efficacy and Safety of Tigecycline in the Treatment of Skin and Skin-Structure Infections: Results of 2 Double-Blind Phase 3 Comparison Studies with Vancomycin-Aztreonam // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41. S. 341–353.
- Oliva M.E., Rekha A., Yellin A. et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin // *BMC infect. Dis.* 2005. Vol. 5. P. 88.
- Jones R.N., Pfaller M.A. and the MYSTIC Study Group. Antimicrobial activity of selected agents against strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus mirabilis* with resistance phenotypes consistent with an extended spectrum beta-lactamase: report from the MYSTIC programme in Europe (1997–2000) // *Clin. microbial. Infect.* 2001. Vol. 7 (Suppl. 1). P. 438.
- Trottier V., Namias N., Pust D.G. et al. Outcomes of *Acinetobacter baumannii* Infection in Critically Ill Surgical Patients // *Surg. Infect.* 2007. Vol. 8(4). P. 437–444.
- Frampton J.E., Curran M.P. Tigecycline // *Drugs.* 2005. Vol. 65 (18). P. 2623–2635.

Иммунологические маркеры воспаления и сепсиса при сочетанной механической травме

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

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

Резюме. Исследовали лабораторные критерии активности воспаления (содержание цитокинов, показатели неспецифической резистентности и иммунной реактивности) в крови у 69 пострадавших с сочетанной механической травмой и шоком II и III степени с разным течением травматической болезни. Достоверными лабораторными признаками развития ССВО и сепсиса явились увеличение содержания в крови *IL-6*, *CRP* и прокальцитонина. Появление в кровотоке *IL-10* и развитие оксидантного стресса в первые часы после травмы ассоциировано с развитием органной дисфункции и тяжелого посттравматического сепсиса. Высоко чувствительным тестом бактериальной диссеминации у пациентов с тяжелой формой сепсиса явилось увеличение содержания в крови *HLA-DR*⁺-клеток на 5-е сутки после травмы.

Ключевые слова: сочетанная травма, воспаление, цитокины, посттравматический сепсис

Immunological markers of inflammation and sepsis in patients with combined mechanical trauma

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

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg

Summary. It was investigate laboratory criteria of activity of inflammation (cytokines, indicators of nonspecific resistance and immune response) in blood of 69 patients with the combined mechanical trauma and shock of grade II and III with different courses of traumatic disease. Reliable laboratory signs of SIRS were increased in the blood levels *IL-6*, *CRP* and *PCT*. The appearance in the bloodstream of *IL-10* and development of oxidative stress in the first hours after trauma is associated with the development of organ dysfunction and severe posttraumatic sepsis. High-sensitive test of bacterial dissemination in patients with severe sepsis has been an increase in blood *HLA-DR*⁺ cells in the blood at 5 days after injury.

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

Введение

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) рассматривается как ключевое звено развития критических состояний и сепсиса. Клинические и лабораторные признаки развития ССВО представлены в классификации R.S. Bone (1992) и материалах Калужской согласительной конференции (2004). При сочетанной механической травме (СМТ), сопровождающейся развитием шока, признаки системного воспалительного ответа (СВО) наблюдаются уже в течение одного часа после воздействия повреждающего фактора [1].

Патогенетическим звеном системной воспалительной реакции является усиление продукции медиаторов воспаления клеточными элементами в очаге повреждения, поступление их в микроциркуляторное русло при одновременном усилении миграции активированных клеток

из костного мозга в системный кровоток. Механическое повреждение тканей и массивная кровопотеря, обуславливающие развитие травматического шока и тканевой гипоксии, вызывают стремительную генерализацию воспаления при системном характере ответа организма на повреждение. В этом случае воспаление утрачивает свою протективную функцию, направленную на локализацию факторов алытерации, и становится движущей силой патологического процесса. Усиление процесса воспаления создает предпосылки для развития системной алытерации и полиорганной недостаточности, нарушений иммунитета [2].

Отклонение от компенсаторного варианта ответа организма на тяжелую травму предполагает развитие сепсиса и тяжелого сепсиса, в значительной степени обусловленное формированием системного воспаления и сис-

темной алытерацией различных тканей организма, острой посттравматической иммунной недостаточностью [3, 4]. Крайним проявлением нарушений формирования воспаления и иммунных реакций является развитие раннего тяжелого сепсиса и множественной недостаточности функций органов и тканей. Для клинической практики важно иметь критерии оценки степени выраженности воспалительного ответа в периоде ранней реакции организма на травму для того, чтобы оценить реактивность организма и прогнозировать характер течения заболевания, своевременно проводить корригирующее лечение.

Цель исследования — определение иммунологических критериев активности воспаления и развития сепсиса и тяжелой формы сепсиса при сочетанной травме, сопровождающейся шоком, фор-

мирование алгоритма их диагностики и прогнозирования.

Материалы и методы

Обследованы 69 пострадавших с сочетанной механической травмой и шоком II–III степени (средний возраст $32,8 \pm 7,1$ года), поступивших в противошоковое отделение СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе. Контрольную группу составили 20 здоровых волонтеров (средний возраст $30,1 \pm 2,9$ года).

В зависимости от характера течения травматической болезни, все пострадавшие были разделены на три группы: 1-я — с признаками ССВО без инфекционных осложнений ($n=11$); 2-я — с сепсисом ($n=33$) и 3-я — с тяжелой формой сепсиса ($n=25$), табл. 1.

Тяжесть травмы оценивали, рассчитывая балл шокогенности травмы (БШТ) по шкале Г.И. Назаренко и величину ISS (Injury Severity Score). У всех пострадавших с сочетанной травмой констатировали тяжелую степень кровопотери, объем которой составлял в среднем $2\,325$ мл (от $2\,000$ до $3\,500$ мл). Развитие ССВО, сепсиса и тяжелой его формы определяли по наличию признаков, представленных в рекомендациях Калужской согласительной конференции (2004). Тяжесть полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом, оценивали по шкале SOFA (1994), принятой Европейским обществом интенсивной терапии.

Все 11 пострадавших 1-й группы с сочетанной травмой, сопровождавшейся шоком II степени, получили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 1–5 сут. Во 2-й группе ($n=33$, из них 18 — с шоком II степени, 15 — III степени) гнойные осложнения и сепсис развились на 4–6-е сутки после травмы. Пневмония и гнойный трахеобронхит диагностированы у 24 пострадавших, нагноение ран — у 7, острый геморрагический цистит — у 2, гнойный пиело-

нефрит — у 2, абсцесс брюшной полости — у 2. Умерли 7 пациентов; причиной летального исхода явилась тяжелая посттравматическая пневмония. В 3-ю группу вошли 25 пострадавших (15 — с шоком III степени, 10 — II степени) с тяжелой формой сепсиса, развитие которого диагностировали на 4–6-е сутки после травмы. 12 человек этой группы умерли на 5-, 7-, 10-е и 14-е сутки после поступления.

Обследование и лечение пострадавших в стационаре начинали в противошоковой операционной. Стандартное противошоковое лечение включало инфузионную терапию, обеспечение внешнего дыхания и хирургические мероприятия (остановка кровотечения и стабилизация переломов). Все пострадавшие получали антибактериальную терапию.

Исследование показателей неспецифической резистентности и иммунной реактивности в крови выполнено при поступлении пациентов в стационар, через 12 и 24 ч (в периоде острой реакции на травму), через 3 и 5 сут после травмы (в периоде ранних проявлений тяжелой формы сепсиса). Содержание кортизола, СРБ, IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-10 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ЗАО «Алкор-Био»; ООО «Цитокин»), прокальцитонина — иммунолюминометрическим методом (набор «БРАМС АГ»). Оксидантную активность клеток крови и антиоксидантную активность сыворотки пострадавших оценивали по уровню хемолюминесценции крови (люминометр 1251, BIO-ORBIT). Фенотипирование моноцитов и лимфоцитов крови проводили с помощью иммуноцитохимического метода (моноклональные антитела Novocastra). Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью программ Excel и Statistica for Windows.

Результаты и обсуждение

У всех пострадавших при поступлении в противошоковое отделение наблюдали два признака и более ССВО, соответствующие классификации Bone [5].

В 1-е сутки после травмы на основании только данных о тяжести травмы (БШТ) и признаков, приведенных в табл. 2, трудно определить, ограничится ли патологический процесс развитием ССВО или произойдет развитие сепсиса. На 5-е сутки после травмы мы наблюдали достоверное уменьшение числа признаков ССВО у пациентов 1-й группы. У пострадавших 2-й и 3-й групп к этому сроку уже диагностированы сепсис и его тяжелая форма. При этом достоверного различия по числу признаков между пациентами с сепсисом и тяжелой его формой не обнаружено (см. табл. 2).

Через 1 сут после инцидента выделяется группа пациентов с наиболее тяжелой травмой (БШТ= $20,5 \pm 4,5$, ISS= $24,4 \pm 8,6$), у которых развилась органная недостаточность (показатель SOFA >4), сохраняющаяся вплоть до 5–7-х суток (табл. 3).

Таким образом, через 1 сут после травмы на основании БШТ и SOFA можно достоверно прогнозировать развитие раннего посттравматического тяжелого сепсиса, однако диагностика сепсиса затруднена.

Патогенетические факторы тяжелой сочетанной травмы (повреждение тканей, кровопотеря, шок, гипоксия) обуславливают изменение функциональной активности клеток разных тканей и метаболические нарушения в них, изменение нейроэндокринной регуляции активности воспаления и иммунитета. Очевидно, исследование характера и степени изменения функций клеток крови позволит осуществлять наиболее раннее прогнозирование осложнений сочетанной травмы и их тяжести.

Таблица 1. Общая характеристика групп пострадавших с шоком II и III степени с разным течением травматической болезни

Группа пострадавших	Количество пострадавших						Средний возраст, лет	Средний БШТ	Величина ISS
	всего в группе		выживших		умерших				
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%			
1-я (без осложнений)	11	16	11	100	0	0	29,6±6,3	9,8±3,1	14,2±4,1
2-я (с сепсисом)	33	47	26	79	7	21	38,3±9,9	15,4±3,6	18,9±4,6
3-я (с тяжёлой формой сепсиса)	25	37	13	52	12)	48	36,3±9,1	20,5±4,3	24,4±8,6

Таблица 2. Среднее число признаков ССВО у пострадавших с шоком II и III степени с разным течением травматической болезни

Группа пострадавших	Число признаков ССВО		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1-я	2,21±0,76	1,32±0,45	0,75±0,25
2-я	2,59±0,52	2,36±0,58	2,31±0,55*
3-я	3,04±0,48	3,11±0,55*	3,02±0,40*

* $p < 0,05$, достоверно по сравнению с 1-й группой

Таблица 3. Степень органной дисфункции у пострадавших с разным течением травматической болезни по SOFA

Группа пострадавших	Сутки после травмы		
	1-е	3-и	5-е
1-я	1,27±0,70	0,71±0,44	0,28±0,14
2-я	2,81±1,05	2,36±0,98	1,91±0,91
3-я	5,10±1,15*	4,71±0,82*	5,91±1,91*

* $p < 0,05$, достоверно по сравнению с 1-й и 2-й группами

Одним из критериев СВО считается развитие метаболического дистресс-синдрома, в частности оксидантного стресса, который проявляется усилением продукции активных форм кислорода клетками крови, перекисного окисления липидов (ПОЛ) при одновременно недостаточном антиоксидантном потенциале крови [6, 7]. Увеличение хемолюминесценции крови как показателя продукции активных форм кислорода является убедительным свидетельством активности воспаления, индуцированного бактериальными антигенами. Результаты исследования показали, что уже при поступлении

уровень хемолюминесценции лейкоцитов увеличивался у всех пациентов с сочетанной травмой, но достоверно отличался от нормы у пациентов 2-й и 3-й групп. Через 12 ч после поступления у пациентов с тяжелой формой сепсиса наблюдали развитие оксидантного стресса, выразившегося в пятикратном увеличении уровня хемолюминесценции клеток крови в сочетании с заметным уменьшением уровня антиоксидантной активности крови (рис. 1).

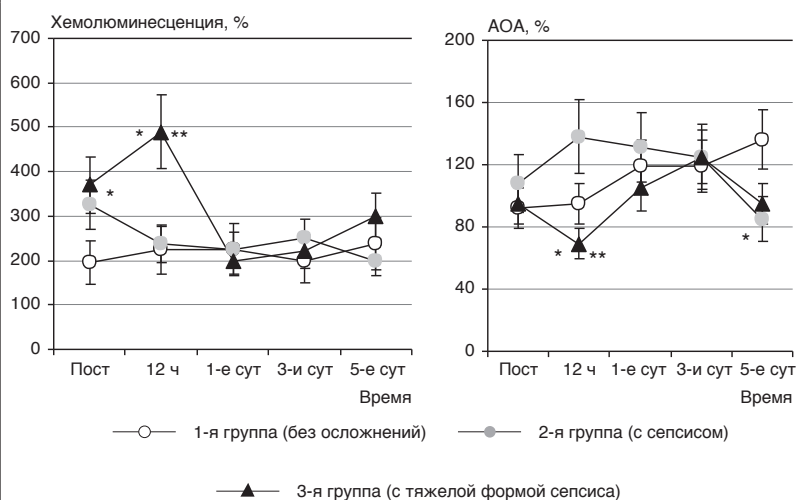
Основным фактором генерализации воспаления, то есть формирования системного воспаления, является активация

«цитокинового каскада», характеризующегося усилением продукции и секреции воспалительных цитокинов, увеличением их содержания в крови [1, 8, 9]. Воспалительные цитокины — $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$ — при тяжелой механической травме играют важную роль как в формировании воспаления и иммунитета (как основных механизмов противомикробной защиты), так и в развитии патологических процессов в периоде острой реакции на повреждение [10]. При анализе содержания $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$ в сыворотке крови пострадавших мы не обнаружили изменений их уровня на протяжении всего периода наблюдения: содержание $IL-1\beta$ колебалось в диапазоне 2,1–3,3 пг/мл (норма — 3,5±1,7 пг/мл), $TNF-\alpha$ — 0,4–2,2 пг/мл (норма — 0,9±0,3 пг/мл).

В ранней фазе воспаления активированные моноциты крови и тучные клетки слизистой оболочки являются основными продуцентами $IL-10$, цитокина с противовоспалительной активностью [11], увеличение содержания которого в сыворотке крови уже в 1-е сутки после случайной или оперативной травмы рассматривается как предиктор развития сепсиса [12, 13]. Мы обнаружили, что уровень $IL-10$ при поступлении достоверно выше у пациентов 3-й группы по сравнению с другими группами пострадавших ($p < 0,05$), рис. 2.

$IL-6$ является ранним индуцибельным полифункциональным цитокином [14]. Он активизирует нейтрофильные гранулоциты и NK-клетки, ингибирует апоптоз T-лимфоцитов. Одновременно, он оказывает противовоспалительное действие, подавляя выработку $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$, усиливая синтез рецепторного антагониста $IL-1$ и растворимых рецепторов к $TNF-\alpha$, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления — СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида А — в печени, усиливает синтез антител [15]. У всех пострадавших с сочетанной механической травмой в момент поступления мы наблюдали увеличение содержания $IL-6$ в крови ($p < 0,05$ по сравнению с показателями нормы), рис. 3.

Показатель коррелировал с величиной БШТ ($r=0,78$). Через 1 сут после травмы мы наблюдали второй пик уровня $IL-6$ в крови у пациентов 1-й и 2-й групп, в то время как у больных 3-й

Рис. 1. Уровни хемолюминесценции (% от нормы) и антиоксидантной активности (АОА) крови (% от нормы) у пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни

Здесь и на рис. 2, 3, 6: * $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой; ** $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой

группы он не отличался от значений нормы. Последнее можно рассматривать как проявление функциональной недостаточности клеток-продуцентов — моноцитов, макрофагов, стромальных клеток, что является составляющей развития полиорганной недостаточности, как правило печеночной, почечной, энтеральной, дыхательной, недостаточности кроветворения. Таким образом, содержание *IL-6* в сыворотке крови при поступлении отражает тяжесть сочетанной травмы и является критерием риска развития сепсиса и тяжелой формы сепсиса.

Под влиянием *IL-6* в среднем через 24 ч происходит усиление синтеза белков острой фазы, в том числе СРБ [9], являющегося показателем активности острого и хронического воспаления [16]. Прогрессивное увеличение содержания СРБ в крови наблюдается у пациентов, преимущественно, 2-й и 3-й групп (рис. 4). Риск развития сепсиса и тяжелого сепсиса с помощью этого теста можно достоверно определить уже через 1 сут ($p < 0,05$), при этом максимальные уровни СРБ мы наблюдали на 3-и сутки после инцидента.

В последние годы для верификации диагноза сепсиса бактериальной этиологии применяют оценку содержания прокальцитонина в крови [17, 18]. Главными стимуляторами выхода прокальцитонина в кровоток являются токсины патогенных бактерий, вызывая нарушение синтеза калцитонина *C*-клетками и увеличение концентрации его предшественника в крови. Нейроэндокринные клетки, продуцирующие калцитонин, обнаружены в щитовидной и паращитовидной железах, легких, кишечнике, печени. Увеличение содержания прокальцитонина в крови наступает через короткое время после пикового повышения уровня провоспалительных цитокинов *IL-1β*, *TNF-α*, *IL-6*.

Содержание прокальцитонина в сыворотке крови возрастало у всех пострадавших с сочетанной механической травмой уже в момент их поступления в стационар, а у пострадавших с сепсисом и тяжелой формой сепсиса его уровень был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пострадавших без осложнений в течение первых суток после травмы (рис. 5).

Рис. 2. Содержание *IL-10* (пг/мл) в сыворотке пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни

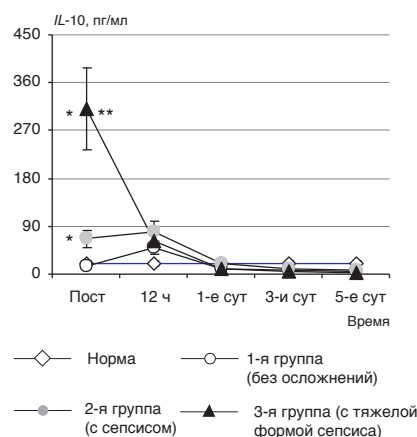


Рис. 3. Содержание *IL-6* (пг/мл) в сыворотке пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни

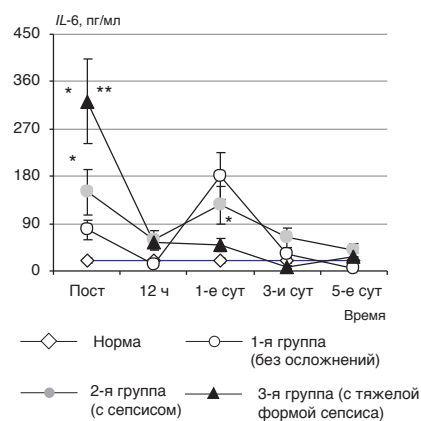
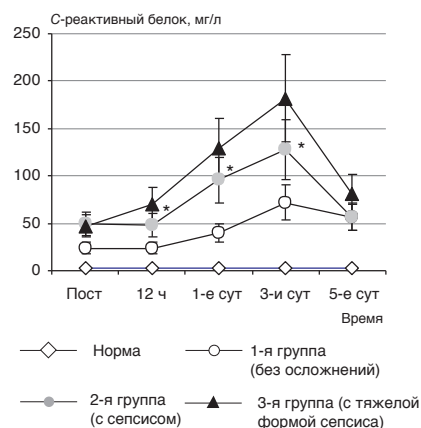


Рис. 4. Содержание СРБ (мг/л) в сыворотке пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни



Здесь и на рис. 5: * $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой

При СВО на повреждение и системном воспалении, ассоциированном с органной дисфункцией, в результате остро развивающейся гипоксии тканей при тяжелом травматическом шоке (при поступлении $pO_2 = 50 \pm 12$ mm Hg) содержание прокальцитонина в крови увеличивается до уровня,

превышающего диагностическое значение при сепсисе (2 нг/мл).

При травматическом воздействии увеличивается секреция разных стрессорных гормонов, таких как адреналин и кортизол [1, 19]. У всех пострадавших при поступлении наблюдали увели-

Рис. 5. Содержание прокальцитонина (нг/мл) в сыворотке пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни

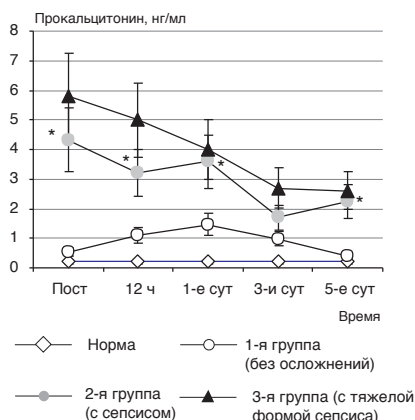
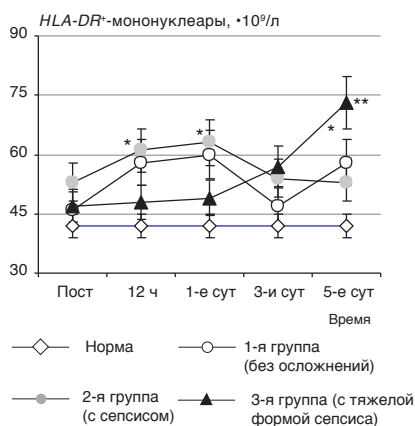


Рис. 6. Содержание кортизола (нмоль/л) в сыворотке пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни



Рис. 7. Содержание $HLA-DR^+$ -мононуклеаров ($\cdot 10^9/л$) у пострадавших с сочетанной механической травмой с разным течением травматической болезни



* $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ** $p < 0,05$ по сравнению с 1-й и 2-й группами

чение содержания кортизола в крови (рис. 6).

При этом у пациентов 2-й и 3-й групп уровень кортизола в 2 раза и более превышал показатели у пострадавших 1-й группы ($p < 0,05$). Очевидно, что тяжесть травмы определяла интенсивность эндо-

кринного ответа, характеризующегося развитием дистресса при наиболее тяжелой травме. Увеличение содержания кортизола в тканях и крови вызывает снижение адгезивной активности лейкоцитов крови и клеток эндотелия, уменьшение миграции

лейкоцитов в очаг тканевого повреждения, ограничение продукции воспалительных цитокинов и экспрессии рецепторов к ним и, таким образом, направлено на ограничение активности воспаления, равно как и формирование острой иммунной недостаточности [1].

Острое нарушение кровоснабжения слизистой оболочки верхних дыхательных путей и кишечника и развитие тканевой гипоксии во время шока создают условия для транслокации антигенов условно-патогенных и патогенных бактерий со слизистой оболочки в регионарные лимфатические узлы и у 10–15% пострадавших — в кровоток [20, 21]. При открытых повреждениях тканей происходит инфицирование ран экзогенной микрофлорой. Естественным следствием расширения области присутствия бактерий можно предположить увеличение содержания в крови активированных моноцитов, в том числе экспрессирующих $HLA-DR$ -антигены, призванных индуцировать развитие эффективного противобактериального иммунитета [22]. Данные, полученные Е. Faist [11], R.C. Zahorec [23], свидетельствуют о выраженном снижении количества $HLA-DR^+$ -мононуклеаров в крови при тяжелой механической травме. Результаты, полученные нами, свидетельствовали о том, что количество $HLA-DR^+$ -мононуклеаров через 1–2 ч после инцидента у пострадавших всех групп не отличалось от содержания их в крови здоровых людей (рис. 7).

В течение 1 сут после травмы процентное содержание антигенпрезентирующих клеток увеличивалось в 1,5 раза по сравнению с нормой у пациентов без осложнений и с сепсисом (см. рис. 7), что, вероятно, является ответом на повреждение и местное инфицирование тканей и бактериальную транслокацию. У больных с тяжелой формой сепсиса мы наблюдали увеличение количества $HLA-DR^+$ -клеток на 5-е сутки после травмы. Количество $HLA-DR^+$ -клеток в крови было тем выше, чем выраженнее снижалась антиоксидантная активность крови у пациентов ($r = -0,54$), и коррелировало с тяжестью течения травматической болезни ($r = 0,44$). Следовательно, увеличение содержания в крови $HLA-DR^+$ -клеток в периоде ран-

них проявлений травматической болезни явилось высоко чувствительным тестом бактериальной диссеминации у пациентов с тяжелой формой сепсиса.

Выводы

Таким образом, на основании анализа результатов динамического исследования комплекса лабораторных показателей у пострадавших с сочетанной травмой, сопровождающейся развитием шока II и III степени тяжести, мы можем заключить следующее.

Синдром системного воспалительного ответа на повреждение развивается у всех пациентов с сочетанной травмой. У пострадавших с БШТ (по шкале ГИ. Назаренко) = $15,4 \pm 3,6$ и ISS = $18,9 \pm 4,6$ балла в течение 3–5 сут после травмы на фоне синдрома системного воспалительного ответа развились локализованные гнойные осложнения (70%) или, при ретроспективном анализе, — сепсис (30%). У пациентов с БШТ > 20 баллов и ISS > 24 баллов риск развития тяжелой формы сепсиса приближается к 100%. Таким образом, тяжесть травмы и шока определяли тяжесть течения травматической болезни после сочетанной травмы.

Развитие синдрома системного воспалительного ответа характеризовалось умеренно выраженной активацией нейтрофильных гранулоцитов, увеличением количества HLA-DR⁺-клеток и содержания в крови медиаторов острой фазы воспаления в 1-е сутки после травмы. У пациентов с формирующимся очагом инфекции и сепсисом в тот же период наблюдали кортизолемию (в 5 раз и более по сравнению с нормой), увеличение содержания в крови продуктов активации клеток разных тканей: IL-6 (в 10 раз и более), С-реактивного белка (в 10 раз и более) и прокальцитонина (в 6 раз и более). Препаратами развития тяжелого сепсиса в первые 12 ч после травмы явились повышение уровня IL-10 (в 20 раз и более), прокальцитонина (в 8 раз и более) и развитие оксидантного стресса. Высоко чувствительным тестом бактериальной диссеминации у пациентов с тяжелым сепсисом явилось увеличение содержания в крови HLA-DR⁺-клеток на 5-е сутки после травмы.

Совокупность клинических и лабораторных критериев активности воспаления у пострадавших с сочетанной травмой по-

зволяет нам выделить разные уровни реакции организма на травму. Адаптивный вариант реакции на травму проявляется в развитии системного воспалительного ответа на повреждение тканей при одновременном усилении антигенпрезентирующей функции мононуклеаров. При наиболее тяжелой травме, сопровождающейся развитием тканевой гипоксии и оксидантного стресса, адаптивный вариант реакции перерастает в патологический в результате функциональных и структурных изменений клеток разных тканей на фоне присоединения бактериальной инфекции, что приводит к развитию системного воспаления как фактора патогенеза тяжелой формы сепсиса.

Применение вышеперечисленных лабораторных показателей в клинической практике позволит диагностировать ранний посттравматический сепсис в течение 12 ч после инцидента и начать предупредительную терапию прогнозируемого сепсиса уже с первых суток после травмы.

Литература

1. Brochner A.C., Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma // *Scand. J. Trauma, Resuscitation and Emergency Med.* 2009. Vol. 17. P. 43–53.
2. Baue A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome and systemic inflammatory response syndrome — Why no magic bullets? // *Arch. Surg.* 1997. Vol. 132. P. 703–707.
3. Comstedt P., Storgaard M., Lassen A.T. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study // *Scand. J. Trauma, Resuscitation and Emergency Med.* 2009. Vol. 17. P. 67–73.
4. Пивоварова Л.П., Фролов Г.М., Бесаев Г.М. и др. Методика выявления клинически значимых форм иммунодефицита при механических травмах различной степени тяжести: Метод. рекомендации СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. СПб., 2010.
5. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) // *J.A.M.A.* 1992. Vol. 268. № 24. P. 3452–3455.
6. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления // *Цитокины и воспаление.* 2008. Т. 7. № 1. С. 15–23.
7. Toft P., Krog J., Brix-Christensen V., Beck J. The effect of CVVHDF and endotoxin on the oxidative burst, adhesion molecules and distribution in tissues of

- granulocytes* // *Inten. Care Med.* 2000. Vol. 26. P. 770–775.
8. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории опухолевого патологического процесса // *Цитокины и воспаление.* 2007. Т. 6, № 4. С. 9–21.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.
10. Svoboda P., Kantorova I., Ochmann J. Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor-necrosis factor alpha in multiple trauma patients // *J. Trauma.* 1994. Vol. 36. P. 336–340.
11. Faist E., Angele M.K., Zelder S. Immunoregulation in shock, trauma and sepsis. Immune response in the critically ill. New York, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1999. P. 312–334.
12. Ward N.S., Casserly B., Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients // *Clin. Chest. Med.* 2008. Vol. 29. № 4. P. 617–629.
13. Hynninen M., Pettila V., Takkinen O. et al. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasmainterleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis // *Shock.* 2003. Vol. 20. № 1. P. 1–4.
14. Nast-Kolb D., Waydhas C., Gippner-Steppert C. et al. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries // *J. Trauma.* 1997. Vol. 42. P. 446–454.
15. Xing Z., Gauldie J., Cox G. et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses // *J. clin. Invest.* 1998. Vol. 101. P. 311–320.
16. Левит Д.А., Лейдерман И.Н., Гусев Е.Ю. и др. Особенности развития острофазного ответа и цитокинемии при системной воспалительной реакции инфекционного и неинфекционного генеза // *Инф. хир.* 2007. Т. 5. № 2. С. 33–37.
17. Pierrakos C., Vincent J. Sepsis biomarkers: a review // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14. P. 15.
18. Becker K.L., Snider R., Nylen E.S. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target // *Brit. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 159. P. 253–264.
19. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and uptake // *Anesthesiology.* 1990. Vol. 73. № 2. P. 308–327.
20. Marshall J.C., Cohen J. Immune response in the critically ill. Berlin: Springer-Verlag, 2002.
21. Gautreaux M.D., Deitch E.A., Berg R.D. T lymphocytes in host defense against Bacterial Translocation from the Gastrointestinal Tract // *Infect. and Immun.* 1994. Vol. 62. P. 2874–2884.
22. Ayala A., Chung C., Grutkoski P.S. et al. Mechanisms of immune resolution // *Crit. care Med.* 2003. Vol. 31 (Suppl. 8). P. S558–S571.
23. Zaborec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // *Bratisl. Lek. Listy.* 2001. Vol. 102, № 1. P. 5–14.

Принципы разработки медико-экономических стандартов лечения тяжелого сепсиса в Санкт-Петербурге

С.А. Шляпников, Н.В. Разумный, В.В. Федорова

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

Резюме. В статье описаны принципы разработки медико-экономических стандартов лечения больных с тяжелым сепсисом в Санкт-Петербурге. Указанные медико-экономические стандарты были разработаны для обеспечения адекватного финансирования лечения пациентов в Городском центре по лечению больных с тяжелым сепсисом в Санкт-Петербурге. В 2008 г. были сформированы три медико-экономических стандарта лечения тяжелого сепсиса: сепсис тяжелый (SOFA \geq 4) для реанимации; сепсис тяжелый (SOFA $<$ 4); сепсис тяжелый (SOFA=0). Разработанные медико-экономические стандарты можно использовать в качестве инструмента планирования финансовых затрат на лечение в стационаре больных с тяжелым сепсисом.

Ключевые слова: медико-экономические стандарты, тяжелый сепсис

Principles of development of medical-economic standards of treatment of severe sepsis in St. Petersburg

S.A. Shlyapnikov, N.V. Razumny, V.V. Feodorova

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg

Summary. Working out principles of mediko-economic standards of treatment patients with a heavy sepsis in St. Petersburg are described in given article. The specified mediko-economic standards have been developed with a view of maintenance of adequate financing of treatment patients in the center on treatment of patients with a heavy sepsis in St. Petersburg. In 2008 three mediko-economic standards of treatment heavy sepsis have been generated: a sepsis heavy (SOFA \geq 4) for resuscitation department; sepsis heavy (SOFA $<$ 4); sepsis heavy (SOFA=0). The developed mediko-economic standards can be used as the tool of planning of financial expenses for treatment in a hospital of patients with a heavy sepsis.

Key words: mediko-economic standards, heavy sepsis

В настоящее время высокие показатели летальности и необходимость оказания высококвалифицированной медицинской помощи пациентам с тяжелой формой сепсиса являются одними из актуальных проблем отечественного здравоохранения.

Предполагается, что указанные проблемы будут решаться путем создания специализированных подразделений в медицинских учреждениях, где будут концентрироваться больные с тяжелой формой сепсиса.

В Санкт-Петербурге согласно распоряжению Комитета по здравоохранению от 16.08.2007 № 393-р «О совершенствовании организации медицинской помощи больным тяжелым сепсисом в Санкт-Петербурге» [1] в структуре государственного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» был организован Городской центр по лечению больных с тяжелой формой сепсиса.

В соответствии с данным распоряжением, Городской центр по лечению больных с тяжелой формой сепсиса создан в целях:

- организации эффективной системы, обеспечивающей раннюю диагностику, оказание адекватной специализированной комплексной медицинской помощи пациентам с тяжелой формой сепсиса;

- разработки и внедрения в практическое здравоохранение методических рекомендаций по новым технологиям и оптимальным схемам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации на основе современных научно-медицинских и технических достижений.

Таким образом, начиная с 2008 г., в Санкт-Петербурге создана и функционирует система оказания медицинской помощи больным с данной патологией.

Одним из результатов создания современной системы оказания медицинской помощи при тяжелой форме сепсиса, обуслов-

ливающей концентрацию таких больных в специализированном центре, является рост расходов медицинской организации, на базе которой развернут данный центр. В этой связи особенно остро встает вопрос применения грамотной тарифной политики при лечении больных с тяжелой формой сепсиса, что, в определенной степени, позволит решить проблему адекватного финансирования лечения больных указанной категории.

В 2007 г. в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе средние расходы на лечение больных с сепсисом составили 54 889,52 руб., а средняя величина возмещения указанных расходов из средств обязательного медицинского страхования составила 15 118,70 руб. Таким образом, расходы превысили сумму компенсации более чем в три раза.

Высокие затраты на лечение диктуют необходимость при-

нения адекватных тарифов за оказание медицинской помощи, которые способствовали бы покрытию высоких расходов стационара на оказание медицинской помощи больным с тяжелой формой сепсиса. Одним из наиболее эффективных механизмов возмещения высоких расходов является оплата лечения пациентов по тарифам за законченный случай лечения в стационаре в соответствии с медико-экономическими стандартами.

Система оплаты медицинской помощи по медико-экономическим стандартам в настоящее время действует в Санкт-Петербурге. Согласно Генеральному тарифному соглашению системы ОМС Санкт-Петербурга, тарифы на медицинскую помощь (медицинские услуги) в учреждениях здравоохранения стационарного типа сформированы в соответствии с клинико-статистическими группами (КСГ). Объединение стационарных медицинских услуг в КСГ основано на сочетании единства двух признаков — нозологического и затратного (в пределах одного класса заболеваний по МКБ-10, в отдельные КСГ объединяются медицинские услуги с примерно равными затратами на их оказание). Для выбора соответствующих тарифов медицинские организации и учреждения здравоохранения руководствуются классификатором КСГ медицинских услуг для законченного случая стационарного лечения и предварительными медико-экономическими стандартами, утвержденными Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга по каждой КСГ. По каждой КСГ установлен срок стационарного лечения. В соответствии с Генеральным тарифным соглашением, стоимость случая стационарного лечения рассчитывают следующим образом:

– случаи с фактической длительностью лечения, составляющей менее 80% от длительности по КСГ, оплачиваются за фактически проведенное время в стационаре, исходя из средней стоимости одного койко-дня;

– случаи с фактической длительностью лечения, входящей в интервал 80–120% от длительности по КСГ, принимаются к оплате по стоимости тарифици-

рованной КСГ (стоимость законченного случая лечения);

– случаи с фактической длительностью лечения свыше 120% от длительности по КСГ оплачиваются в размере стоимости тарифицированной КСГ, увеличенной на $1/2$ величины среднего койко-дня за фактически проведенное, свыше 120% от длительности по КСГ, время в стационаре. Тариф одного койко-дня рассчитывается исходя из стоимости тарифицированной КСГ $[P(M)]$ и длительности лечения по КСГ $[L(M)]$:

$$b = \begin{cases} \frac{P(M)}{L(M)} l, & \text{если } l < 0,8L(M) \\ P(M), & \text{если } 0,8L(M) \leq l \leq 1,2L(M) \\ \left(P(M) + 0,5 \frac{P(M)}{L(M)} (l - 1,2L(M)) \right), & \text{если } l \geq 1,2L(M) \end{cases}$$

где b — стоимость случая стационарного лечения, руб.; l — фактическая длительность лечения, дни; $P(M)$ — стоимость законченного случая лечения тарифицированной КСГ, руб.; $L(M)$ — длительность лечения по КСГ, дни.

Таким образом, несоответствие тарифов реальным финансовым затратам предопределило необходимость создания проектов медико-экономических стандартов лечения больных с тяжелой формой сепсиса в целях обеспечения адекватного финансирования медицинской помощи указанной категории больных. Для разработки данных медико-экономических стандартов была сформирована рабочая группа из числа сотрудников Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В состав рабочей группы вошли специалисты по лечению тяжелой формы сепсиса, клинические фармакологи, медицинские работники со средним медицинским образованием, организаторы здравоохранения, экономисты.

Перед началом работы члены рабочей группы прошли техническое обучение основам стандартизации в здравоохранении, правилам разработки медико-экономических стандартов, работе с информационно-аналитической системой для разработки медико-экономических стандартов и экспертизы соответствия объемов оказанной медицинской помощи стандартам «Эксперт-МЭС».

В основу разрабатываемых медико-экономических стандартов были положены международные рекомендации по лечению тяжелой формы сепсиса, а также диагностически связанные группы (Diagnostic Related Group), применяемые в развитых европейских странах.

Поскольку, в соответствии со статьей 6 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», к полномочиям органов государственной власти субъекта Российской Федерации в области охраны здоровья граждан относится установление медико-экономических стандартов в соответствии с федеральными стандартами медицинской помощи, то медико-экономические стандарты лечения больных с тяжелой формой сепсиса разрабатывали в соответствии со стандартом медицинской помощи больным со стрептококковой септициемией, другой септициемией, кандидозной септициемией (при оказании специализированной помощи), утвержденным приказом Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19 октября 2007 г. № 659.

Таким образом, было сформировано три медико-экономических стандарта лечения тяжелой формы сепсиса, в основу которых была положена шкала SOFA [Sepsis (sequential) organ failure assessment], позволяющая определять в количественном выражении тяжесть органосистемных нарушений:

- сепсис тяжелый (SOFA ≥ 4) для реанимации;
- сепсис тяжелый (SOFA < 4) для отделения;
- сепсис тяжелый (SOFA = 0) для отделения.

В состав разработанных медико-экономических стандартов, представляющих собой формализованное описание (в табличной форме) необходимого объема медицинской помощи при конкретном заболевании, состоянии или в конкретной клинической ситуации, вошли следующие разделы.

1. Наименование стандарта.

2. Модель пациента, включающая набор критериев и признаков, представленных в формализованном виде и определяющих возможность применения стан-

дарта в конкретном случае оказания медицинской помощи. Это совокупность базовых характеристик, определяющих:

- цели и задачи диагностики и лечения на данном этапе оказания медицинской помощи;
- среднюю длительность лечения;
- выбор оптимального набора необходимых медицинских технологий;
- требования к медицинской организации, удовлетворяющие поставленным лечебно-диагностическим задачам;
- перечень диагнозов в формулировках и кодах МКБ-10, которыми кодируется основной клинический диагноз.

3. Перечень медицинских услуг, включающий: прием, осмотр, консультации врачей-специалистов, лабораторные методы исследования, инструментальные методы исследования с указанием частоты предоставления и среднего количества.

4. Перечень используемых лекарственных средств с указанием доз, частоты и среднего количества их применения.

5. Перечень изделий медицинского назначения с указанием среднего количества их применения.

6. Перечень компонентов крови с указанием частоты и среднего количества их применения.

7. Перечень лечебного питания с указанием частоты и среднего количества их применения.

В 2008 г. новые проекты медико-экономических стандартов были утверждены решением тарифной комиссии по обязательному медицинскому страхованию Санкт-Петербурга.

Результатом введения новых медико-экономических стандартов стало увеличение финансирования лечения больных с тяжелой формой сепсиса. Так, в 2010 г. средняя величина возмещения расходов на лечение больных из средств ОМС составила 283 119,70 руб., что компенсировало расходы на их лечение.

Далее в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 04.05.2009 № 265-р «Об утверждении Порядка разработки медико-экономических стандартов Санкт-Петербурга» [2, 3] разработанные медико-экономические стандарты проходили апробацию в Городском центре по лечению больных с тяжелой формой сепсиса на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Апробация является одним из этапов разработки проекта нормативного документа системы стандартизации в здравоохранении и подразумевает испытание возможности и целесообразности использования нормативного документа путем его экспериментального внедрения на выбранной территории или в учреждении на определенный срок. Задачей проведения апробации является оценка возможности использования нормативного документа и содержащихся в нем требований в деятельности предприятий, учреждений, иных субъектов системы здравоохранения, на которых распространяются требования нормативного документа (Приказ Минздрава РФ от 31.07.2000 № 300 «О введении в действие отраслевого стандарта «Порядок апробации и опытного внедрения проектов нормативных документов системы стандартизации в здравоохранении») [4].

При проведении апробации было осуществлена экспертиза объемов оказанной медицинской помощи больным с данной патологией.

В процессе апробации предварительных медико-экономических стандартов лечения больных с сепсисом были скорректированы: набор простых и сложных медицинских услуг с частотой и средним количеством их применения; перечень лекарственных препаратов, их дозы, частота и среднее количество их применения; перечень

питательных смесей и препаратов крови вместе с частотой и средним количеством их применения.

По результатам апробации рабочей группой было принято решение о доработке медико-экономического стандарта «сепсис тяжелый (SOFA<4)» для его применения в реанимационном отделении.

Таким образом, внедрение в работу медико-экономических стандартов позволило обеспечить адекватное финансирование медицинской помощи больным указанной категории. Внесение изменений и дополнений, сформулированных в результате апробации, позволили оптимизировать содержательную часть медико-экономических стандартов лечения данных больных.

Разработанные медико-экономические стандарты можно использовать в качестве инструмента планирования финансовых затрат на лечение в стационаре больных с тяжелой формой сепсиса.

Литература

1. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 16.08.2007 № 393-р «О совершенствовании организации медицинской помощи больным тяжелым сепсисом в Санкт-Петербурге».
2. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 04.05.2009 № 265-р «Об утверждении Порядка разработки медико-экономических стандартов Санкт-Петербурга».
3. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 30.01.2009 № 40-р «Об утверждении методических рекомендаций «Технология разработки медико-экономических стандартов Санкт-Петербурга».
4. Приказ Минздрава Российской Федерации от 31.07.2000 № 300 «О введении в действие отраслевого стандарта „Порядок апробации и опытного внедрения проектов нормативных документов системы стандартизации в здравоохранении“».

Динамика выделения провоспалительных цитокинов у пострадавших с ожогами при использовании серебросодержащих препаратов

Б.А. Парамонов¹, Т.Ш. Нугаев¹, С.Ф. Антонов², Д.Ю. Андреев³, Д.А. Козулин⁴

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов;

³ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова;

⁴ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Резюме. Местное лечение ожогов препаратами с сульфадиазином серебра оказывает положительное влияние на течение раневого процесса, активируя ответную реакцию организма на термическую травму и, изменяя характер репаративных реакций, способствует более быстрому заживлению ран.

Ключевые слова: сульфадиазин серебра, провоспалительные цитокины, раневой экссудат

Dynamics of proinflammatory cytokines' production at patients with burn trauma while argentiferous substances using

B.A. Paramonov, T.Sh. Nugaev, S.F. Antonov, D.Yu. Andreev, D.A. Kozulin

Summary. Local burn treatment by substances with silver sulfadiazine makes positive impact on a current wound process, activating response of an organism to an acute trauma and, changing character of reparative reactions, promotes faster wound healing.

Key words: silver sulfadiazine, proinflammatory cytokines, wound exudates

В последнее время большой интерес вызывает биологическая роль в процессе заживления регуляторных пептидов, обладающих полифункциональной активностью. К ним относятся миелопептиды, простагландины и их метаболиты, цитокины, изучение которых ещё не завершено, а перспективы использования в лечебном процессе при разных патологических состояниях в настоящее время уточняются.

Недавние достижения в области биотехнологии привели к разработке ряда генно-инженерных препаратов. Таковым, например, является препарат рекомбинантного интерлейкина 1 β (IL-1 β) в виде мази на водорастворимой основе. Однако не все аспекты биологического действия IL-1 установлены [1]. Работы, посвящённые локальному применению цитокинов для управления воспалением и регенерацией у пациентов с ожогами единичны. Имеющиеся данные противоречивы и не систематизированы. Результаты местной терапии ожогов зачастую неудовлетвори-

тельные. Таким образом, лечение ожогов в настоящее время остаётся чрезвычайно сложной и многогранной проблемой. По этой причине актуальность совершенствования методов местного медикаментозного лечения ран и ожогов несомненна.

Целью работы является изучение уровней провоспалительных цитокинов в раневом экссудате у обожженных.

Материалы и методы

Клинические исследования основаны на результатах наблюдения 34 пострадавших молодого и среднего возраста с ожогами дистальных отделов конечностей (кистей, стоп), находившихся на лечении в клинике термических поражений ВМедА и ожоговом центре СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе.

Лечение пострадавших 1-й исследуемой группы (15 человек) проводили с использованием 1% сульфадиазина серебра (крем «Сильваден»). После осуществления первичного туалета ожоговых ран крем наносили

на раневые поверхности, затем конечности помещали в полиэтиленовые пакеты (Патент РФ № 2002464 от 1991 г.) [4]. Во 2-й группе (7 пациентов с ожогами II степени) изучали содержание цитокинов в жидкости из пузырей. В 3-й группе у одних и тех же 12 пациентов изучали содержание цитокинов в пузырях (расположенных иной раз на других участках тела) и в экссудате из пакетов (при использовании сульфадиазина серебра). Необходимо отметить, что с течением времени количество проб, взятых у этих пациентов, уменьшалось, что было связано с разрушением стенки пузырей и прочими причинами.

Методы отбора проб

Производили забор из пакета раневого экссудата, который впоследствии центрифугировали при 1 500 об/мин в течение 3 мин. После центрифугирования верхний слой жидкости перемещали в эппендорф и сразу замораживали при температуре -20 °C. В дальнейшем эппендорфы доставлялись в НИИ ОЧБ

Санкт-Петербурга, где определяли концентрации провоспалительных цитокинов в полученном материале методом ИФА. Жидкость из ожоговых пузырей получали посредством пункции и дальнейшей аспирации экссудата.

Методы анализа

На первом этапе на планшет сорбировали первые антитела в количестве 50 мкл на лунку в концентрации 10 мкг в сорбционном карбонатном буфере 0,1 М *pH* 9,0 в течение 1 ч при комнатной температуре на шейкере. В ИФА для определения уровней *IL-8* в качестве первых антител использовали моноклональные антитела; в случае *IL-1β* — афинно-очищенные поликлональные антитела. После проводили двукратную отмывку фосфатным буфером 0,05 М *pH* 7,2 с 0,1 % детергентом NP-40 («Sigma»). При отмывке в каждую лунку планшета вносили по 100 мкл отмывочного фосфатного буфера 12-канальной автоматической пипеткой («Costar»), после чего внесённый буфер отсасывали с помощью вакуумного насоса. По окончании отмывки проводили стадию блокировки, внося в каждую лунку по 100 мкл фосфатного 0,05 М буфера с 1 % бычьим сывороточным альбумином и инкубируя 45 мин при

комнатной температуре на шейкере, после чего также проводили двукратную отмывку, как описано выше. На следующей стадии вносили исследуемые образцы в количестве 50 мкл на лунку, проводя 2–3 двукратных разведения в двух-трех параллелях. Разведения образцов проводили в отмывочном фосфатном буфере. Одновременно с образцами в один из рядов планшета вносили стандартный образец определяемого цитокина в известной концентрации и также проводили серию двукратных разведений. Планшет с образцами инкубировали 1 ч на шейкере при комнатной температуре либо оставляли на ночь при +4 °С. По окончании инкубации с образцами также проводили двукратную отмывку. Затем в планшет вносили вторые антитела в количестве 50 мкл на лунку в концентрации 1 мкл/мл. В качестве вторых антител в случае *IL-8* использовали поликлональные антитела к соответствующим цитокинам; в случае *IL-1β* — биотинилированные моноклональные антитела. Инкубацию со вторыми антителами проводили 1 ч при тех же условиях, что и предыдущие стадии. На последнем этапе после очередной двукратной отмывки в планшет вносили либо козыги антикроличьи антитела, меченные пероксидазой хрена

(«Sigma») в разведении 1:2000, для открытия поликлональных кроличьих антител, либо стрептавидин, конъюгированный полимеризованной пероксидазой («Sigma») в разведении 1:2000, для открытия биотинилированных моноклональных антител (*IL-1β*). Инкубацию с данными конъюгатами проводили в течение 1 ч в тех же условиях. По окончании последнего этапа проводили четырёхкратную отмывку и окрашивание в фосфатно-цитратном буфере 0,1 М *pH* 5,0 с внесённым красителем ОФД в концентрации 0,5 мг/мл и пероксидом водорода 0,06 % в качестве субстрата. Окрашивание проводили в темноте при комнатной температуре в течение 10–15 мин до полного появления окрашенного продукта ферментной реакции. Остановку реакции осуществляли внесением в лунки равного объёма 1 М H_2SO_4 . Результаты реакции учитывали при длине волны 490 нм на ридере фирмы «Bio-Rad». Концентрацию конкретного цитокина в образце определяли по калибровочной кривой соотношения оптической плотности раствора в лунке и известной концентрации данного цитокина, умножая на соответствующее разведение образца. Результат выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Результаты и обсуждение

Установили, что при использовании серебросодержащего крема и лечении кистей в полиэтиленовых пакетах в истекающей через раневые поверхности жидкости содержание провоспалительных цитокинов (*IL-1β* и *IL-8*) было во много раз большим (в ряде случаев в 100 раз и более) по сравнению с жидкостью ожоговых пузырей у пострадавших с ожогами II степени. По-видимому, именно с индукцией этих цитокинов связано увеличение проницаемости жидкости через сосудистую стенку (табл. 1, 2).

Наблюдаемый эффект (истечение большого количества раневого экссудата), по-видимому, связан с активацией выделения провоспалительных цитокинов. При этом первично выделяется *IL-1β*, который, в свою очередь, приводит к выделению *IL-8*, являющегося фактором миграции в ткань нейтрофилов и макрофагов [3]. При разном подходе к

Таблица 1. Содержание провоспалительных цитокинов в раневой жидкости, полученной при лечении ожогов кистей во влажной среде с кремом «Сильваден»

Фамилия больного	Содержание цитокинов в экссудате, пг/мл					
	<i>IL-1</i>			<i>IL-8</i>		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
И-в	10 000	—	21 500	6000	—	2650
Л-е	8400	—	19 800	9200	—	2750
Н-в	14 000	12800	—	3000	840	—
Ю-ц	13 000	13600	—	5600	1800	—
П-к	19 500	—	28000	10000	—	10 000
С-в	10 800	24000	—	10800	10 800	—
Б-в	12 800	—	—	7450	—	—
А-в	12 000	—	—	7600	—	—
К-в	16 000	—	—	1200	—	—
И-й	—	12 500	—	5400	6700	—
Г-я	4800	10 000	—	8800	18 800	—
Н-в	2800	13 500	—	14 000	16 800	—
Б-в	9200	11 000	9000	18 800	20000	17 200
М-о	—	4400	6600	—	7000	6500
В-й	—	3200	10 000	7000	2600	6000

лечению ран (консервативное — ведение под покрывкой пузыря и активное — с использованием сульфадиазина серебра) были выявлены отличия в содержании цитокинов в экссудате (табл. 3). При лечении ран в условиях умеренно-влажной среды («парниковый эффект») с аппликацией крема «Сильваден», экспрессия провоспалительных цитокинов была значительно более высокой.

Кроме того, в ходе цитологического исследования мазков-отпечатков было установлено, что на участках, где лечение проводили с использованием крема «Сильваден», быстрее происходила смена типов цитогрaмм. В ранах опытных участков преобладали цитогрaммы воспалительного и воспалительно-регенеративного типа.

Выводы

Использование серебросодержащего крема «Сильваден» при лечении ран вызывает усиленное выделение в ране провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8, что изменяет характер репаративных реакций.

Умеренная активация ответных реакций организма способствует более быстрому заживлению ожоговых ран.

Цитокины в комбустииологии — интересная и малоизученная область и, несомненно, требует дальнейшего детального изучения.

Литература

1. Варюшина Е.А. Анализ иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 β при местном применении у человека: Автореф. дис. канд. биол. наук. СПб., 1998.
2. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние организма. СПб.: Эскулап, 1997.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные

Таблица 2. Содержание провоспалительных цитокинов в жидкости пузырей без лечения

Фамилия больного	Содержание цитокинов в экссудате, пг/мл					
	IL-1			IL-8		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Т-а	—	—	5600	980	—	880
В-с	—	210	660	—	3600	2000
Л-в	260	680	—	120	190	—
Ч-й	—	480	840	110	560	120
М-в	—	260	—	360	480	110
Н-а	140	—	—	280	—	—
А-в	—	—	—	1200	—	—

Таблица 3. Содержание цитокинов в раневых экссудатах

Исследуемый экссудат	Содержание цитокинов, пг/мл	
	IL-1 β (X \pm SD)	IL-8 (X \pm SD)
<i>1-е сутки</i>		
Целые пузыри	200 (n=2)	508,33 \pm 77,62 (n=6)
Аппликация Сильвадена	11108,33 \pm 381,94* (n=12)	8203,57 \pm 316,48* (n=14)
<i>3-и сутки</i>		
Целые пузыри	407,5 \pm 50,06 (n=4)	805,0 \pm 211,39 (n=4)
Аппликация Сильвадена	11666,67 \pm 629,54* (n=9)	9482,2 \pm 783,66* (n=9)
<i>5-е сутки</i>		
Целые пузыри	2366,6 \pm 76,26 (n=3)	777,5 \pm 192,4 (n=4)
Аппликация Сильвадена	15861,66 \pm 129,43* (n=6)	7516,66 \pm 449,45* (n=6)

* p<0,05

иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992.

4. Парамонов Б.А., Крайник И.В. Способ лечения изолированных ожогов дистальных отделов конечностей. Патент РФ № 2002464 от 15.11.93 г.

5. Парамонов Б.А. Особенности течения патологического процесса при лечении ожогов дистальных

отделов конечностей во влажной воздушной среде // В сб.: Материалы VIII Научной конференции по проблеме «Ожоги». СПб., 1995. С. 125–126.

6. Paramonov B., Konusova V., Eropekin M., Smirnova T. Some biological properties of the fluid from blisters after burns // In: Congress of European Burn Association. Marathon, 1999. P. 114.

Опыт использования Тигециклина у пострадавших с тяжелой термической травмой

И.В. Шлык, О.А. Космодемьянская

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

Проблема лечения инфекционных осложнений у обожженных приобретает особую значимость ввиду того, что развитие инфекционного процесса, вызванного мультирезистентными госпитальными возбудителями, является независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода [1, 2]. Тенденция нарастания антибиотикорезистентности госпитальных штаммов обуславливает поиск путей оптимизации рациональной антибиотикотерапии, а также определение «ниши» для вновь появляющихся антимикробных препаратов [2, 3].

Цель исследования состояла в изучении микробиологической и клинической эффективности препарата «Тигециклин» при лечении инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой термической травмой.

Материалы и методы

На первом этапе исследования был проанализирован микробиологический спектр возбудителей раневой инфекции и инфекции кровотока у пострадавших с тяжелой термической травмой с оценкой чувствительности микроорганизмов к разным

антибактериальным препаратам. В анализ включали штаммы, выделенные из раневого отделяемого, биоптатов ожоговых ран и крови пострадавших, находившихся на лечении в ожоговой реанимации в 2010–2011 гг.

Микроорганизмы идентифицировали общепринятым методом. Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли диск-диффузионным методом [4]. Кроме того, были определены значения МИК препарата «Тигециклин» штаммов *S. aureus* и *A. baumannii*, выделенных из крови пострадавших.

Анализ результатов внутривидового типирования штаммов проводили с использованием компьютерной программы WHONET 5.4 [5].

На втором этапе исследования был проведен анализ клинической эффективности Тигециклина у 9 тяжелообожженных. Характеристика пострадавших, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

Тигециклин — антибиотик класса глицилциклинов с широким спектром антибактериальной активности, включающим многие грамположительные (в том числе

MRSA), грамотрицательные и анаэробные бактерии, резистентные к другим классам антимикробных препаратов. Показаниями для назначения Тигециклина являются:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- внебольничная пневмония [6].

Препарат вводили внутривенно капельно в течение 30–60 мин, начальная доза — 100 мг, далее по 50 мг каждые 12 ч. Курс лечения составлял от 5 до 14 дней.

При изучении клинической эффективности препарата оценивали выраженность клинических проявлений синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), полиорганной дисфункции (СПОД), оцененной по SOFA, течение раневого процесса, исход термической травмы и причины летальных исходов.

Результаты и обсуждение

При анализе спектра возбудителей раневой инфекции и инфекции кровотока у тяжелообожженных было выявлено, что золотистый стафилококк высевался из раневого отделяемого более чем в 70% полученных образцов. Вторым по частоте возбудителем раневой инфекции являлся *A. baumannii* (28%). *Ps. aeruginosa* и *Proteus mir.* встречались в 17,5 и 6,5% случаях, соответственно. Более чем в 60% случаев у обследованных пострадавших в раневом отделяемом выявляли два возбудителя и более. Наиболее частой являлась комбинация *S. aureus* с грамотрицательными неферментирующими микроорганизмами.

Среди микроорганизмов, выделенных из крови тяжелообожженных, также чаще всего выявляли грамположительные микроорганизмы (*S. aureus* — 67%, *S. haemolyti-*

Таблица 1. Характеристика пострадавших, n=9

Номер пациента	Возраст, лет	Пол	Общая площадь/площадь ожогов III–IV степени, %	Тяжесть поражения дыхательных путей, степень
1-й	43	М	34/30	III
2-й	60	М	13/9	II
3-й	61	М	27/22	—
4-й	63	М	23/8	II
5-й	39	Ж	11/10	—
6-й	34	М	22/12	—
7-й	64	М	5	III
8-й	24	Ж	70/10	—
9-й	29	М	35/23	—

cus — 10%, *E. faecium* — 5%), среди грамотрицательных возбудителей инфекции кровотока — *A. baumannii* (4%), *Kl. pneumoniae* (4%), *Ps. aeruginosa* (2%).

При определении чувствительности к антибактериальным препаратам было проанализировано 749 изолятов *S. aureus*, 262 — *A. baumannii*, 146 — *Kl. pneumoniae*, 260 — *Ps. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. Полученные данные представлены в табл. 2–4.

Как видно из приведенных данных, возбудителями инфекционных осложнений у тяжелообожженных являлись полирезистентные штаммы микроорганизмов. Среди *S. aureus* преобладали метициллинрезистентные штаммы (68%), среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее «проблемными» являлись штаммы неферментирующих грамотрицательных бактерий — *A. baumannii*, чувствительных к защищенным цефалоспорином и карбапенемам в 48 и 53% случаях, соответственно, и *Ps. aeruginosa* с определяемой чувствительностью к антисинегнойным пенициллинам и цефалоспорином лишь в 30%, Цефоперазону + Сульбактаму — в 40% и Имипенему — 49% случаев.

Анализ результатов определения чувствительности к антибактериальным препаратам тестируемых изолятов продемонстрировал, что Тигециклин обладает высокой активностью *in vitro* против MRSA, бактерий рода *Enterobacteriaceae*. Учитывая имеющиеся данные об отсутствии активности Тигециклина против *Ps. aeruginosa*, чувствительность этого вида микроорганизмов не изучалась. В связи с отсутствием рекомендаций Института по клиническим и лабораторным стандартам США и Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам по интерпретации результатов определения чувствительности *A. baumannii* к Тигециклину [6], мы приводим данные по определению зоны задержки роста изученных штаммов ($n=47$), рисунок. Как видно из представленных данных, у 95% изолятов *A. baumannii* Тигециклин давал задержку роста более 18 мм.

На этапе оценки клинической эффективности Тигециклина были проанализированы результаты

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам выделенных штаммов *S. aureus*, $n=749$

Антибиотик	Абс. число	Доля, %		
		R	I	S
Oxacillin	738	68,4	0,4	31,2
Ciprofloxacin	382	63,6	5,8	30,6
Ofloxacin	353	0,8	1,4	97,7
Gentamicin	745	54,2	4,3	41,5
Rifampin	746	47,9	1,7	50,4
Vancomycin	746	0,0	0,0	100,0
Tigecycline	130	0,0	0,0	100

Таблица 3. Чувствительность к антибиотикам выделенных штаммов *A. baumannii*, $n=262$

Антибиотик	Абс. число	Доля, %		
		R	I	S
Amikacin	261	66,3	11,1	22,6
Cefepime	235	93,2	2,6	4,3
Cefoperazone + Sulbactam	231	38,1	13,9	48,1
Ciprofloxacin	262	74,8	12,2	13,0
Imipenem	249	34,1	12,9	53,0
Meropenem	257	41,2	11,3	47,5

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам выделенных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, $n=260$

Антибиотик	Абс. число	Доля, %		
		R	I	S
Amikacin	259	51,7	8,9	39,4
Cefepime	233	73,4	7,3	19,3
Ceftazidime	257	65,8	3,9	30,4
Cefoperazone + Sulbactam	227	50,2	10,1	39,6
Piperacillin + Tazobactam	41	65,9	0,0	34,1
Imipenem	248	46,8	4,4	48,8
Meropenem	252	50,8	3,6	45,6

Диапазон значений зоны задержки роста *A. baumannii*, $n=47$



лечения 9 пострадавших с тяжелой термической травмой, получавших в составе интенсивной терапии изучаемый антибиотик.

Показанием к назначению препарата являлись клинические признаки прогрессирования инфекционного процесса (инвазивная раневая инфекция, сепсис), отсутствие клинического эффекта от предшествующей антибактериальной терапии или выявление полирезистентных микроорганизмов в раневом отделяемом или крови пострадавших, чувствительных к Тигециклину. Таким образом, в данном исследовании Тигециклин не являлся препаратом стартовой антибактериальной терапии, его назначали по результатам микробиологических исследований и определения чувствительности к антибиотикам, а в ряде случаев эмпирически, учитывая данные эпидемиологического мониторинга, тяжесть состояния пострадавшего и отсутствие клинического эффекта от проводимой антибактериальной терапии.

Пять пострадавших получали монотерапию Тигециклином в дозе 50 мг 2 раза в сутки; трое — комбинацию Тигециклина и Тазоцина (4,5х3) и один — Тигециклина с Сульперазоном (2 г 3 раза/сут) в соответствии с результатами определения чувствительности к антибиотикам (табл. 5). Длительность лечения составила от 5 до 14 сут.

В ходе наблюдения оценивали выраженность клинических проявлений ССВО и СПОД, течение раневого процесса и исход травмы.

На момент назначения Тигециклина у всех пострадавших имелись ожоговые раны с признаками развития инвазивных форм раневой инфекции. Среди возбудителей инфекционного процесса выявляли *A. baumannii*, *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*. У 6 обследованных из раневого отделяемого были выделены два вида и более микроорганизмов (см. табл. 5). Все выделенные изоляты относились к полирезистентным штаммам (*S. aureus* — MRSA, *A. baumannii*, *Ps. aeruginosa*, устойчивые к защищенным цефалоспорином и карбапенемам). У 7 пострадавших, кроме раневой инфекции, на момент включения в исследование была диагностирована пневмония с оценкой по шкале SPIS 6 баллов. Спектр микроорганизмов, выделенных из мокроты и жидкости бронхоальвеолярного диализа, представлен в табл. 6. У всех обследованных регистрировали два-четыре признака ССВО, у 6 пациентов определялись клинические проявления органной дисфункции, оцененной по SOFA ≥ 2 балла (см. табл. 6). В дальнейшем на фоне проводимого лечения у всех пострадавших отмечали регресс проявлений ССВО, пневмонии и СПОД. У пациента № 2 на 14-й день лече-

ния Тигециклином сохранялось снижение индекса оксигенации до 375 мм рт. ст. и угнетение сознания, оцененное по шкале Глазго в 14 баллов, что в совокупности давало 2 балла по SOFA. В связи с положительной динамикой течения раневого процесса и отсутствием клинических признаков системного воспаления, антибактериальная терапия была прекращена, нормализация показателей газообмена и уровня сознания произошла через 3 сут после завершения антибактериальной терапии.

У всех пострадавших (за исключением пациента № 7, не имевшего глубоких ожогов кожи) на фоне проводимой терапии были подготовлены раны к оперативному восстановлению кожного покрова. Побочных эффектов при применении Тигециклина не было.

Двое пострадавших умерли. Пациент № 1 скончался на 94-е сутки после получения травмы на фоне кровотечения из язв залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Пациент № 7 скончался на 36-е сутки. Причина смерти — острый инфаркт миокарда.

Заключение

Полученные результаты подтвердили имеющиеся сведения о высокой активности изучаемого препарата к наиболее проблемным госпитальным штаммам —

Таблица 5. Спектр микроорганизмов, выделенных из биологических сред пострадавших, и назначенные антибактериальные препараты

Номер пациента	Микроорганизмы, выделенные из различных биологических сред			Антибактериальная терапия
	кровь	раневое отделяемое	мокрота, жидкость БАЛ	
1-й	neg	<i>Aba*</i> , <i>Sau*</i>	<i>Pau</i> , <i>Kpm*</i> , <i>Sau*</i>	Тигециклин ¹
2-й	neg	<i>Sau*</i>	<i>Aba*</i> , <i>Pau</i>	Тигециклин ²
3-й	neg	<i>Sau*</i> , <i>Pau*</i>	<i>Sau*</i> , <i>Pau*</i>	Тигециклин, Тазоцин ¹
4-й	neg	<i>Sau*</i> , <i>Pau</i>	<i>Sau*</i> , <i>Pau</i> , <i>Aba*</i>	Тигециклин ²
5-й	<i>Candida tropicana</i>	<i>Aba*</i>	<i>Kpm*</i> , <i>Pau</i>	Тигециклин ² Кансидас ¹
6-й	neg	<i>Sau*</i> , <i>Pau*</i> , <i>Aba*</i>	<i>Aba*</i> , <i>Sau*</i>	Тигециклин ²
7-й	neg	—	<i>Pau</i> , <i>citrobacter*</i>	Тигециклин ¹
8-й	neg	<i>Sau*</i> , <i>Pau*</i> , <i>Aba*</i>	<i>Aba*</i> , <i>Sau*</i>	Тигециклин ¹ Тазоцин ¹
9-й	neg	<i>Pau*</i> , <i>Aba*</i>	<i>Pau*</i>	Тигециклин ¹ Сульперазон ¹

* Клинически значимый титр > 10⁵ КОЕ; ¹ целенаправленная антибактериальная терапия; ² эмпирическая антибактериальная терапия

Примечание. *Aba* — *A. baumannii*, *Sau* — *S. aureus*, *Pau* — *Ps. aeruginosa*, *Kpm* — *K. pneumoniae*

Таблица 6. Динамика выраженности клинических проявлений ССВО и СПОД на фоне лечения Тигециклином

Номер пациента	Число критериев ССВО/балл по SOFA							
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	12-е сутки	14-е сутки
1-й	3/2	3/2	3/2	3/1	3/1	3/2	1/0	1/0
2-й	3/4	3/3	2/2	3/2	2/2	3/3	2/2	0/2
3-й	3/0	3/0	1/0	0/0	–	–	–	–
4-й	3/2	3/2	2/1	2/0	0/0	–	–	–
5-й	4/7	3/6	3/3	2/2	2/0	1/0	1/0	1/1
6-й	2/0	2/0	2/0	2/0	0/0	–	–	–
7-й	3/4	3/3	2/3	2/3	1/2	1/1	–	–
8-й	3/2	3/2	3/0	2/0	1/0	–	–	–
9-й	3/1	3/0	3/0	3/0	2/0	1/0	–	–

S. aureus (MRSA), *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*.

Анализ результатов лечения пострадавших с инфицированными ожоговыми ранами, ожоговым сепсисом продемонстрировал клиническую эффективность Тигециклина.

Литература

1. Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Антибиотикопрофилактика послеоперационных инфекционных осложнений у больных с термическими повреждениями // Антибиотики и химиотерапия. 2002. Т. 47. № 1. С. 21–25.
2. Гельфанд Б.Р. Сепсис 2008: новые данные о патогенезе и практические реалии // В кн.: Сборник материалов Всероссийского конгресса анестезиологов и реаниматологов. СПб., 2008. С. 17–20.
3. Руднов В.А. Современные алгоритмы антибактериальной терапии сепсиса // Рус. мед. журн. 2006. Т. 12. № 24. <http://www.rmj.ru/numbers.7.htm>
4. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Метод. указания (МУК 4.2.1890-04) // Клини. микробиол. антимикробн. химиотер. 2004. Т. 6. № 4. С. 306–359.
5. Микробиологический мониторинг и эпидемиологический анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET: Метод. рекомендации / Под ред. Л.П. Зуева, М.С. Поляк. СПб., 2004.
6. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике // Клини. микробиол. антимикробн. химиотер. 2010. Т. 12. № 2. С. 127–145.

Владимир Петрович Яковлев



7 ноября 2011 г. на 82-м году после долгой и продолжительной болезни ушел из жизни Владимир Петрович Яковлев — руководитель лаборатории профилактики и лечения бактериальных инфекций Института хирургии им. А. В. Вишневского.

Владимир Петрович после окончания в 1955 г. I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова работал врачом и заведующим больницей.

В 1961 г. окончил аспирантуру в Институте фармакологии и химиотерапии АМН СССР, где после защиты кандидатской диссертации работал сначала младшим, а затем старшим научным сотрудником. С 1968 по 1972 г. работал в Институте хирургии им. А. В. Вишневского РАМН СССР, где защитил докторскую диссертацию.

С 1972 по 1987 г. работал сначала заведующим отделом НИИ по биологическим испытаниям хи-

мических соединений, а затем директором Института готовых лекарственных средств. С 1987 г. руководил лабораторией профилактики и лечения бактериальных инфекций Института хирургии им. А. В. Вишневского.

Область научных исследований — экспериментальная и клиническая фармакология, фармакокинетика и химиотерапия антимикробных лекарственных средств.

Автор более 400 научных публикаций по антимикробной химиотерапии, в том числе 19 монографий, руководств, справочников.

Под руководством В. П. Яковлева защищены 16 диссертаций, из них три — докторские.

За время работы в Институте под руководством В. П. Яковлева выполнялись исследования по различным проблемам клинической микробиологии, проводились испытания новых отечественных и зарубежных антимикробных средств (в том числе многоцентровые), более 20 антимикробных препаратов фирм «Пфайзер», «Серль», «Мерк Шарп», «Фармация», «Хехст Мерион Руссель», «Байер», «Астра-Зенека» и др. По результатам этих исследований многие системные антибактериальные препараты были рекомендованы Фармакологическим государственным комитетом Минздравсоцразвития РФ для медицинского применения в нашей стране.

Владимир Петрович — член Фармакологического комитета Минздрава РФ, президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», член Правления общества химиотерапевтов, член редколлегии журнала «Клиническая антимикробная химиотерапия».

В. П. Яковлев награжден медалями «За трудовое отличие», «За заслуги перед Отечеством» II степени, «Ветеран труда», «В честь 850-летия Москвы».

Владимир Петрович останется в памяти коллег, друзей яркой личностью, остроумнейшим человеком редкой эрудиции, неординарным руководителем, ученым, посвятившим свою жизнь любимой специальности, которой он сам дал имя, — химиотерапия и антибиотики.

Дорогие друзья!

Декабрь 2011 г. ознаменовался значительным событием в жизни нашего журнала.

На состоявшейся 7–9 декабря 2011 г. XXV (88) сессии Российской академии медицинских наук действительными членами были избраны главный редактор нашего журнала член-корреспондент Российской академии медицинских наук профессор Б. Р. Тельфанд и член редакционной коллегии член-корреспондент Российской академии медицинских наук профессор С. Ф. Багненко.

Член редакционного совета профессор Ю. С. Полушин был избран членом-корреспондентом РАМН.

От лица всех членов редакционной коллегии, редакционного совета, издательств «Медиа Сфера» и «Эскулап» искренне поздравляем со столь знаменательным событием и желаем здоровья и долгих лет плодотворной творческой деятельности.

Работать с вами и под вашим руководством — большая честь для всех нас.

О российском септическом форуме

Дорогие коллеги!

Сепсис — патологический процесс инфекционной природы, который является серьезной проблемой современной медицины.

Положение, с одной стороны, осложняет галопирующий рост устойчивости возбудителей инфекций к антимикробным препаратам. Обнаружение панрезистентных штаммов неферментирующих бактерий — возбудителей госпитальных инфекций — перестало быть редкостью во многих крупных ОРИТ. Создание новых антибиотиков явно отстаёт от потери активности «старых» препаратов. Мы стоим перед угрозой потери этого класса лекарственных средств.

С другой стороны, расширение показаний к оперативному лечению у пожилых и лиц с выраженной сопутствующей патологией, наряду с организацией отделений реанимации с концентрацией в них пациентов в критических состояниях со сниженной антиинфекционной защитой, создало принципиально новую природную нишу для микроорганизмов. Широкое использование в стационарах инвазивных технологий (ИВЛ, длительная катетеризация магистральных сосудов, парентеральное питание, методы экстракорпоральной терапии и др.) открыло для инфекций новые «входные ворота».

В нашей стране в изучении этих вопросов по своей продуктивности в наибольшей степени проявили себя Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. Среди международных — это, прежде всего, International Sepsis Forum, движение Surviving Sepsis Campaign («Переживём сепсис», или «За выживаемость при сепсисе»), объединившее 15 международных медицинских обществ и ассоциаций, включая Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням, Общество хирургических инфекций, Общество критической медицины, Европейское общество интенсивной терапии, Европейское респираторное общество.

Процесс интеграции на этом не остановился, и вот уже ряд крупнейших медицинских объединений объявили о создании Global Sepsis Alliance (GSA) с целью обращения внимания к проблеме не только специалистов, но и правительств разных стран (www.globalsepsisalliance.org).

Один из главных результатов работы международных и отечественных ассоциаций — выпуск клинических рекомендаций и руководств, наиболее значимые из которых: *Сепсис* в начале XXI века. Классификация, клинικο-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практич. рук. М., 2004; *Сепсис*: классификация, клинικο-диагностическая концепция и лечение: Практич. рук. / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М., 2010; *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock*, 2008.

Мы полагаем, что для реального решения задач необходима новая форма объединения специалистов, представителей клинической и фундаментальной медицины, позволяющая наладить тесное и продуктивное взаимодействие при минимальных временных затратах. В качестве таковой предлагается организация Российского подразделения International Sepsis Forum (www.sepsisForum.org) — Sepsis Forum—Россия. Его задачей будет повышение эффективности оказания помощи пациентам с сепсисом путем распространения современных знаний среди врачей разных специальностей.

Нам представляется, что формирование новой структуры должно включать ряд последовательных шагов и первые из них — организация Совета экспертов и создание web-сайта SepsisForum.ru. Мы планируем регулярное размещение на нём современных рекомендательных протоколов и обзоров результатов наиболее интересных исследований с комментариями экспертов.

Мы также выражаем надежду, что создание сайта позволит установить круг наиболее заинтересованных в разработке проблемы специалистов из разных регионов страны и даст возможность оперативно получать необходимую информацию, а также сформировать рабочую группу, занимающуюся проведением клинических исследований. Привлечение экспертами к работе в Sepsis Forum врачей-энтузиастов рассматривается как важнейшая стратегическая задача. Среди других возможных форм работы нам видится также проведение вебинаров, «сепсис-школ» и специализированных симпозиумов в рамках уже сложившихся регулярных научных форумов разного уровня.

Мы надеемся, что в процессе обсуждения и практической реализации намеченного плана появятся и новые предложения по работе Sepsis Forum—Россия.