

инфекции в хирургии



РАСХИ

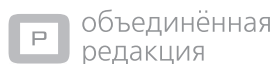
ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ



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)

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
Э.А. Батова



Научные редакторы:
А.В. Шухова (руководитель отдела),
Д.А. Катаев, М.Б. Капелович, Е.В. Наумова
Арт-директор:
Э.А. Шадзевский



Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7(495) 926-2983
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:
Т.Л. Скоробогат
Директор по рекламе:
Н.М. Сурова
Менеджеры по рекламе:
Т.А. Романовская,
С.Ю. Шульгина
Е.Д. Кандина
А.С. Барина

Работа с подписчиками:
Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

Общий тираж 10 тыс. экз.

инфекции в хирургии

Том 13

№2, 2015

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

Б.Р. Гельфанд
Е.Г. Григорьев

Заместители главных редакторов:

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

М.С. Алексеев
С.Ф. Багненко
Е.Г. Григорьев
М.Д. Дибиров
Е.А. Евдокимов
А.А. Еременко
И.И. Затевахин
Н.Н. Климко
Р.С. Козлов
М.А. Магомедов (ответственный секретарь)
А.Л. Левит
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. Шулуток
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)
Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)
О.Б. Лоран (Москва)
Ю.С. Полушин (Санкт-Петербург)
В.П. Сажин (Рязань)
С.В. Свиридов (Москва)
Я.Н. Шойхет (Барнаул)
А.В. Щеголев (Санкт-Петербург)
А.И. Ярошецкий (Москва)

Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается

ВАРуднов, В.В.Кулабухов

6

Evolution of sepsis: the story continues

V.A.Rudnov, V.V.Kulabuhov

6

Есть ли предел реанимационному пособию?**«...можно ли вернуть к жизни усопшую душу...?»**

БР.Гельфанд, Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд

11

Is there a limit intensive care benefit?**«...is it possible to bring back to life dead soul...?»**

B.R.Gelfand, D.N.Protsenko, E.B.Gelfand

11

Анализ изображений брюшины при распространенном перитоните

АН.Герасимов, В.В.Багдасаров, Е.А.Багдасарова, А.И.Чернооков, Л.А.Гузоева, О.А.Симонян, Н.О.Гавашелашвили, Д.В.Багдасарова

15

Image analysis of the peritoneum in widespread peritonitis

A.N.Gerasimov, V.V.Bagdasarov, E.A.Bagdasarova, A.I.Chernookov, L.A.Guzoeva, O.A.Simonian, N.O.Gavashelashvili, D.V.Bagdasarova

15

Динамика скоростных показателей кровотока в бедренных венах и их диаметра в зависимости от уровня давления в брюшной полости: практическое применение

В.М.Тимербулатов, Р.Н.Гареев, Р.Р.Фаязов, Ш.В.Тимербулатов, Р.Б.Сагитов, Р.Р.Шарафутдинов, Л.Н.Какаулина, И.А.Зайнуллина, А.М.Амирова, Л.Г.Юсупова, Е.М.Гареев

22

The dynamics of blood flow velocity in femoral veins and their diameter depending on abdominal cavity pressure: practical use

V.M.Timerbulatov, R.N.Gareev, R.R.Fayazov, Sh.V.Timerbulatov, R.B.Sagitov, R.R.Sharafutdinov, L.N.Kakaylina, I.A.Zainullina, A.M.Amirova, L.G.Yusupova, Y.M.Gareev

22

Результаты лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы методом вакуум-терапии

В.Е.Розанов, А.И.Болотников, М.В.Розанова, Е.М.Островский

26

The results of treatment of purulonecrotic complications of diabetic foot with vacuum-therapy

V.E.Rozanov, A.I.Bolotnikov, M.V.Rozanova, E.M.Ostrovskiy

26

Локальный микробиологический мониторинг как инструмент рациональной антибактериальной политики

А.Л.Левит, О.Г.Малкова, А.М.Шарипов, А.А.Волков, А.В.Джапакова

31

Local microbiological monitoring as a tool rational antibacterial policy

A.L.Levit, O.G.Malkova, A.M.Sharipov, A.A.Volkov, A.V.Dzhabakova

31

Пути оптимизации антимикробной терапии абдоминальных хирургических инфекций в условиях роста антибиотикорезистентности

БР.Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, Т.В.Попов, Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд, М.А.Магомедов, Т.В.Нархова, Т.Н.Леонтьева

36

Ways to optimize antimicrobial therapy in patients with intraabdominal surgical infections in the context of increasing resistance to antibiotics

B.R.Gelfand, B.Z.Belotserkovskiy, T.V.Popov, D.N.Protsenko, E.B.Gelfand, M.A.Magomedov, T.V.Narkhova, T.N.Leonteva

36

Значение энтеробактерий в этиологии нозокомиальных инфекций у больных в критических состояниях: современные возможности антимикробной терапии

БР.Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, И.А.Милукова, Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд

48

The value of enterobacteria in the etiology of nosocomial infections in patients in critical states: possibility of antimicrobial therapy

B. R. Gelfand, B.Z.Belotserkovskiy, I.A.Milyukova, D.N.Protsenko, E.B.Gelfand

48

Микробиологический спектр нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии №6 Городской клинической больницы №1 им. Н.И.Пирогова за 2013–2014 гг.

М.А.Магомедов, В.И.Карабак, А.А.Андержанова, О.В.Игнатенко, И.В.Колерова, А.В.Глушко

60

Microbiological range of nosocomial infections in intensive care unit №6 of N.I.Pirogov Clinical Hospital №1 for the year 2013–2014

M.A.Magomedov, V.I.Karabak, A.A.Anderzhanova, O.V.Ignatenko, I.V.Koleroval, A.V.Glushko

60

Кандидозный перитонит

Н.Н.Климко, М.А.Магомедов, Д.Н.Проценко, БР.Гельфанд

65

Candida peritonitis

N.N.Klimko, M.A.Magomedov, D.N.Protsenko, B.R.Gelfand

65

Микробиологические и иммунологические показатели у больных с гинекологическими органо-воспалительными заболеваниями органов малого таза

М.М.Магомедов, П.М.Нурмагомедова, З.А.Магомедова, Ш.Х.Рабданов

69

Microbiological and immunological indices in gynecological patients with purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs

M.M.Magomedov, P.M.Nurmagomedova, Z.A.Magomedova, Sh.Kh.Rabadanov

69

Применение перекрестной пластики в комплексном лечении глубокого и обширного электроожога голени, осложненного обширной гнойно-некротической флегмоной голени и остеомиелитом большеберцовой кости

В.С.Безоян, А.А.Боклин

73

Using the cross-leg flap in treatment of deep and extensive iatrogenic electric burn of shin and its complications (Italian method of skin grafting)

V.S.Bezoyan, A.A.Boklin

73

Термическая травма, осложненная раневой герпетической инфекцией

Т.С.Астамирова, Л.И.Будкевич, А.У.Лекманов, В.В.Сошкина

78

Thermal injury with herpes infection

T.S.Astamirova, L.I.Budkevich, A.U.Lekmanov, V.V.Sosbkina

78

От главного редактора

Дорогие читатели!

С удовлетворением представляю вам этот номер нашего журнала.

Особенно хотелось бы отметить аналитическую статью наших уважаемых коллег, посвятивших много лет изучению проблемы сепсиса. Обзор В.А.Руднова и В.В.Кулабухова дает четкое представление об эволюции многовековой истории сепсиса – от Гиппократов до наших дней. Эта работа не вызывает никаких замечаний, кроме похвалы.

Короткая ремарка – концепция сепсиса, положенная в основу Согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine; Чикаго, 1991), была разработана в клинике, руководимой академиком В.С.Савельевым в 1970–1980-е годы. Именно в этот период школой В.С.Савельева (ученики – профессор В.А.Гологорский, Б.Р.Гельфанд и др.) были выделены основные проблемы сепсиса и систематизированы факторы-детерминанты гетерогенности патогенеза и клинической эволюции сепсиса. Эти положения сохраняют актуальность и в настоящее время. Основные проблемы сепсиса заключаются в следующем: по своей сути сепсис клинко-патогенетический синдром, гетерогенный по этиологии и локализации очагов; гомогенный по основным механизмам патогенеза; может быть фазой эволюции любого из 642 инфекционных заболеваний (из них более 40 – хирургические). Детерминанты гетерогенности патогенеза сепсиса связаны с генетической неоднородностью популяции человека, вариабельностью сопутствующих заболеваний, разной топографией и распространенностью первичного очага и ворот инфекции, широким и лабильным спектром возбудителей, вариабельностью периода от запуска патологического процесса до начала лечения, а также разнообразными режимами антимикробной терапии и санации очага. Вклад школы В.С.Савельева в разработку учения о сепсисе отмечен в работе В.А.Руднова и В.В.Кулабухова.

Хочется еще раз подчеркнуть научно-практическое значение публикуемой статьи и ее важность для всего нашего медицинского сообщества.

**Главный редактор журнала «Инфекции в хирургии»,
академик РАН, профессор Б.Р.Гельфанд**



Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается

В.А.Руднов^{✉1}, В.В.Кулабухов²

¹ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

²ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Показана эволюция взглядов на природу сепсиса. Выделено три исторических периода, характеризующих принципиальные представления о данном патологическом процессе: эмпирический, микробиологический и современный, интегрирующий взаимодействие макро- и микроорганизма. Особое внимание уделено анализу ситуации в отечественной медицине. Обсуждены новые концептуальные предложения экспертов Международного сепсис-форума по изменению терминологии и критериев диагноза.

Ключевые слова: сепсис, терминология, критерии диагноза.

✉vrudnov@mail.ru

Для цитирования: Руднов В.А., Кулабухов В.В. Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается. Инфекции в хирургии. 2015; 2: 6–10.

Evolution of sepsis: the story continues

V.A.Rudnov^{✉1}, V.V.Kulabuhov²

¹Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3;

²A.V.Vishnevsky Institute of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaia Serpukhovskaia, d. 27

Shows the evolution of views on the nature of sepsis. Three historical period, characterizing the fundamental representation of this pathological process: empirical, microbiological and modern, integrating the interaction of macro- and microorganism. Special attention is paid to analysis of the situation in domestic medicine. Discussed new conceptual proposals of the International Sepsis Forum on changing the terminology and criteria of diagnosis.

Key words: sepsis, terminology, criteria for diagnosis.

✉vrudnov@mail.ru

For citation: Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Evolution of sepsis: the story continues. Infections in surgery. 2015; 2: 6–10.

Появление термина «сепсис» как особого патологического состояния в IV в. до н.э. и его сохранение до настоящего времени обязывают нас к проведению анализа изменения понимания его сути в историческом плане. В данном ракурсе рассмотрения становится очевидным, что эволюция взглядов на природу сепсиса прежде всего является отражением познания человеком самого себя как биологической особи с позиций физиологии, а также результатом развития фундаментальных представлений реакции организма на повреждение (в том числе инфекционное).

В этой связи можно условно выделить три принципиальных периода: эмпирический и микробиологический, начало которому положило открытие микроорганизмов – возбудителей сепсиса, – и современный, интегрирующий взаимодействие макро- и микроорганизма.

В эмпирический период принципиальным моментом становится рождение самого термина «сепсис». Гиппократ использовал его для

описания одного из двух противоположных механизмов превращения тканей млекопитающих или растений – гнилостного разложения или расщепления с образованием нового полезного продукта. В обыденной жизни термин «сепсис» стал применяться для характеристики таких биологических процессов, как гниение растений и нагноение травмированных тканей или ран. Процессы полезного расщепления тканей – ферментация винограда с образованием вина или переваривания животной пищи – определялись как «пепсис» [1].

В дальнейшем понятие «сепсис» распространилось по Европе, войдя в терминологию людей, занимающихся медицинской практикой, характеризуя локальный инфекционный процесс, сопровождавшийся распространенным нагноением мягких тканей. Судить же более подробно о возможных вариантах интерпретации термина в этот период, насчитывающий более 2 тыс. лет, не представляется возможным в силу отсутствия или крайней малодоступности надежной информации.

Начало микробиологического периода датируется с открытием бактерий и получением доказательств способности некоторых из них вызывать заболевания у человека. Фундаментальными работами Л.Пастера, Д.Листера, И.Земмельвейса и Р.Коха установлена роль бактерий в возникновении инфекций, а в некоторых случаях и возможность ее передачи от одного пациента к другому посредством переноса микроорганизмов с последующей их пролиферацией у нового хозяина.

Однако обнаружение причины, вызывающей гнойно-воспалительные процессы разной локализации, укрепило правомочность существования понятия самого термина, но не способствовало конкретизации его признаков.

Так, некоторые из медиков, описывая патологический процесс, сопровождающийся формированием отдаленных метастатических абсцессов, под названием «пиемия», использовали определение «сепсис», в то же время другие – для случаев клинического прогрессирования инфекции без ее диссемина-

ции. В условиях отсутствия каких-либо четких признаков для многих врачей на продолжительное время «сепсис» стал синонимом состояния, определяемого как «тяжелая» инфекция [2].

Первоначально микробному фактору отводилась главенствующая и единственная роль в развитии сепсиса. Риск его возникновения прежде всего связывали с вирулентностью бактерий и массивностью обсеменения биологических сред организма.

Гениальное открытие И.И.Мечниковым механизма и роли фагоцитоза, получившее всемирное признание, послужило основанием к продолжению исследований в данном направлении. И как результат в последующем постепенно стали появляться доказательства существования других механизмов антиинфекционной защиты и ее эшелонирования (антитела, производные комплемента, фибронектин, белки острой фазы и др.), что, в свою очередь, делало необходимым внесение изменений в теоретические построения определения и патогенеза сепсиса.

Имеются основания утверждать, что в период с 1950-х по 1980-е годы «чаши весов» практически уравновесились. Многие специалисты стали полагать, что иницилирующими факторами сепсиса становится сочетание высокой вирулентности бактерий и измененной реактивности макроорганизма. В частности, в пользу такого заключения позволяют прийти определения сепсиса, приводимые отечественными клиницистами.

«Сепсис – общее тяжелое инфекционное заболевание, вызываемое разнообразными микроорганизмами и их токсинами и развивающееся на фоне изменений реактивности организма» [3–5].

«Сепсис – безудержное размножение микробов в воспалительных очагах с бесконечными повторными генерализациями микробов и их токсинов при неспособности организма локализовать и уничтожить возбудителей и нейтрализовать их токсины» [6].

Изложенные представления о сепсисе доминировали не менее 40 лет, поэтому нам видится важным и значимым подробнее раскрыть их содержание.

Научная разработка проблемы диагностики и терапии тяжелых инфекций в отечественной медицине имеет свои исторические особенности становления и развития. Интерес к ней на протяжении первой половины XX в. сначала проявили крупные российские хирурги, такие как В.Ф.Войно-Ясенецкий, А.В.Мель-

ников, Н.В.Соколов, Т.Я.Арьев, С.С.Гирголав, И.М.Тальман. Ими в период Великой Отечественной войны и послевоенные годы был опубликован целый ряд глубоких исследований, посвященных раннему сепсису после огнестрельных ранений [4, 5, 7–9].

Безусловно, на этом историческом этапе скальпель хирурга, умение заживления ран с помощью антисептиков и традиции народной медицины оставались главным оружием в борьбе с хирургической инфекцией. Сложившаяся в ходе Великой Отечественной войны концепция лечения ран была обобщена в 3 томах книги «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

Между тем уже в данный период времени стали появляться мысли о необходимости более широкого рассмотрения проблемы инфекции, требующей хирургического лечения, и важность внедрения в клиническую практику других подходов и лекарственных средств.

Так, один из основателей отечественной гнойной хирургии профессор В.Ф.Войно-Ясенецкий настаивал на реализации междисциплинарного подхода в ее разработке. В своей знаменитой монографии «Очерки гнойной хирургии», изданной в 1946 г., он писал «...Если оживится интерес хирургов к гнойной инфекции, если возникнут крайне необходимые НИИ и специальные хирургические клиники, то конечно, в СССР найдется немало талантливых исследователей, которые займутся изучением и всех других важных сторон гнойной инфекции».

«...Они создадут новую науку..., займутся подобно профессору Деррижанову патологической анатомией..., а также наблюдениями над химиотерапевтическими и биологическими способами лечения...» [7].

Спустя некоторое время обозначенная стратегия развития гнойной хирургии нашла свое практическое воплощение в ряде клиник страны. В частности, в хирургической клинике, возглавляемой академиком В.И.Стручковым, и в Институте хирургии им. А.В.Вишневского опыт терапии и результаты научных исследований, проводимых в данных учреждениях, были обобщены в фундаментальных трудах «Гнойная хирургия» (под ред. В.И.Стручкова, 1967) и «Раны и раневая инфекция» (под ред. М.И.Кузина, Б.М.Костюченка, 1981) [5], ставших настольными книгами для нескольких поколений хирургов.

Определенным шагом вперед стало появление классификации общегнойной инфекции с позиций

ее течения: гнойно-резорбтивная лихорадка, начальная форма сепсиса, септицемия, септикопиемия, хронический сепсис (Б.М.Костюченко, А.М.Светухин). Авторы полагали, что «...предложенные термины и фазы привычны для отечественных клиницистов со времен Н.И.Пирогова»; это было уточнено в свете новых данных [5]. С этих же позиций им представлялось важным сохранение синдрома гнойно-резорбтивной лихорадки (И.В.Давыдовский, 1944; А.В.Русаков, 1944; и др.).

Главными аргументами для проведения грани между данным синдромом и начальной фазой сепсиса служили различия в патогенезе и лечебной тактике.

Было бы удивительным, если проблема сепсиса обошла клинику внутренних болезней. В этом отношении хотелось бы выделить вклад профессора В.Г.Бочоришвили – талантливого организатора, блестящего оратора, исследователя, сделавшего попытку идеологического объединения разных специалистов, автора оригинальной монографии, всколыхнувшей интерес к проблеме многих врачей различных республик Советского Союза – «Сепсиология и основы инфекционной патологии» (1988 г.) [6].

Тем не менее в повседневной жизни определение понятия «сепсис» при отсутствии бактериемии, связанной с клинически значимым микроорганизмом, оставалось камнем преткновения как для хирургов, так и представителей нехирургических специальностей. Главными причинами служили сложности распознавания перехода локального инфекционного процесса в генерализованный и полиморфизм его клинических проявлений.

Отсутствие четких критериев диагноза порождало субъективизм в его интерпретации в условиях реальной практики – на его формулировку влияли локальные установки отдельных клиник, сформировавшиеся в результате собственного опыта или под влиянием позиции отдельных авторитетов.

Еще большие разночтения существовали между разными медицинскими специальностями, что в свою очередь порождало существенные трудности при совместном ведении пациентов несколькими врачами в отделениях реанимации. Неудивительно, что в результате появился компромисс – «септическое состояние», а в дальнейшем – «сепсис-синдром», примиряющие оппонентов и позволяющие начать проведение принятой на конкретный момент времени противосепсисной терапии.

В целом же микробная концепция инфекций имела своим практическим следствием появление асептики и антисептики, создания и постоянной разработки новых антибиотиков, иммуноглобулинов и вакцин.

Безусловно, современный этап – это лишь очередной шаг вперед в постижении проблемы, ни в коей мере не означающий ее исчерпания. Он всего лишь отражение суммы сложившихся концептуальных взглядов с позиций накопленного научного знания.

Отправными точками для формирования новой концепции понимания сепсиса послужили несколько определяющих моментов.

1. В результате обобщения огромного количества новых научных фактов расшифровки механизмов антиинфекционной защиты и последовательного развития теории И.И.Мечникова об иммунной функции воспаления доказана возможность перехода реакции защиты в реакцию повреждения.
2. Клинические проявления сепсиса могут прогрессировать без развития микробной диссеминации, а элиминация возбудителя зачастую не приводит к купированию симптоматики и выздоровлению [10, 11].
3. Клинико-лабораторный симптомокомплекс сепсиса и развитие летального исхода прежде всего связаны с активацией эндогенного ответа на инфекцию, а не с прямым цитоповреждающим эффектом микроорганизмов и/или их токсинов [12].

Необходимо отметить, что подобные воззрения в виде предположений высказывались и ранее, в частности, известным американским врачом У.Ослером, который еще в 1904 г. обращал внимание на следующее: «...За исключением некоторых случаев, пациент скорее умирает от ответа организма на инфекцию, чем от самой инфекции» [13].

И.В.Давыдовский в своей книге «Проблемы причинности в медицине», изданной в 1962 г., подводя итог своим многолетним исследованиям по сепсису приходит к заключению: «Инфекционная болезнь – это своеобразное отражение двусторонней деятельности; она не имеет ничего общего ни с банальной интоксикацией, ни с нападением «агрессора», пускающего в ход отравляющие вещества... Причиной инфекции надо искать в физиологии организма, а не в физиологии микроба» [14].

Таким образом, по мере накопления новых фактов происходила постепенная трансформация понима-

ния сути этого патологического процесса: от ведущей и единственной роли инфекционного начала к признанию определяющего значения реактивности макроорганизма. Более того, современный уровень развития генетики и молекулярной биологии позволил подчеркнуть и существенное значение генетической детерминации в развитии сепсиса.

Именно неконтролируемый выброс медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их эффект, являются причинами органно-системных повреждений на дистанции от первичного очага. Развитие отдаленных пиемических очагов – лишь один из клинических вариантов течения сепсиса, определяемый характером микробной флоры.

Стало очевидным, что рассмотрение сепсиса в качестве системной реакции на инфекционный очаг более точно отражает суть происходящих в организме изменений.

Такое определение дала согласительная конференция Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine), состоявшаяся в Чикаго в 1991 г. [15–17].

В нашей стране основным сторонником данной концепции стала хирургическая клиника академика В.С.Савельева. Благодаря ему и его ближайшим сподвижникам в разработке проблемы сепсиса – В.А.Голгорскому и Б.Р.Гельфанду – была проведена систематизация новых знаний и организована первая Согласительная междисциплинарная конференция в 2004 г. в Калуге.

Российские эксперты из практических соображений сочли необходимым расширить интерпретацию определения сепсиса, не отходя от его принципиальной сути [18].

Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию разной природы (бактериальную, вирусную, грибковую).

С точки зрения теории познания, представления о сепсисе сделали очередной виток по спирали, выйдя на новый уровень – от локального воспаления к системному.

По мнению одного из разработчиков современной концепции, канадского хирурга J.Marshall, классические признаки местного воспаления присутствуют и при сепсисе, переходя на системный уровень. Rubor – гиперемия кожного покро-

ва при начальных проявлениях сепсиса; calor – лихорадка; dolor – генерализованная миалгия; tumor – синдром капиллярной утечки; functio laesa – органно-системная дисфункция [19].

Прошедшая с 3-го по 5-е декабря 2014 г. последняя конференция «International Sepsis Forum» в Институте Пастера в Париже стала весьма важным событием в плане уточнения formalизованных критериев сепсиса. На ней получило обсуждение изложенное годом ранее в одном из выпусков журнала «Lancet» предложение четырех весьма авторитетных в области разработки проблемы сепсиса специалистов – J.Vincent, S.Opal, J.Marshall, K.Tracey [20]. Авторы указывали на три основные проблемы, связанные с клинической интерпретацией критериев системной воспалительной реакции (СВР). Во-первых, обращать внимание на их высокую чувствительность, которая ведет к тому, что до 90% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с разной патологией могут иметь признаки СВР. Во-вторых, проявления СВР зачастую становятся адекватным ответом на инфекцию, и они наряду с механизмами, лежащими в основе их формирования, имеют компенсаторное значение и способствуют выздоровлению. Более неблагоприятным становится отсутствие симптомов СВР, в частности, у иммунокомпрометированных больных. И наконец, в-третьих, расшифровка природы СВР является не всегда простой, поскольку ее клинико-лабораторные признаки могут наблюдаться и при воспалении неинфекционного генеза – механической и термической травме, панкреонекрозе, реперфузионном синдроме. Более того, оказалось, что и при травме, и при внутривенном введении в эксперименте липополисахарида в митохондриях лейкоцитов активируются одни и те же участки РНК. Сепсис отличается не всегда от стерильного воспаления не природой системного ответа, не структурой органных расстройств, а наличием инфекции.

Авторы статьи подчеркивали, что предпринятые в 2001 г. попытки повышения надежности диагноза посредством расширения числа признаков не позволили продвигнуться вперед из-за риска снижения специфичности диагноза. В рутинной практике понятия «сепсис» и «тяжелый сепсис» используют как взаимозаменяемые. В свете изложенных проблем при формулировке диагноза предлагается исходить из понимания того, что сепсис – это системный ответ на инфекцию,

сопровождающийся повреждением собственных тканей и органов.

Таким образом, сепсис должен быть определен как системный ответ на инфекцию в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции.

В рамках панельной дискуссии «Что я думаю о сепсисе», состоявшейся 5 декабря 2014 г., которую вел M.Singer (Великобритания), в качестве фиксированных докладчиков выступили S.Opal (США), J.Mi-ga (Франция), G.Bernard (США), M.Bauer (Германия), A.Randolph (США), D.Angus (США). Выступавший первым S.Opal процитировал во вступлении древнекитайскую поговорку: «Начало мудрости – давать вещам правильные названия», и далее развивал мысли, изложенные в ранее в статье журнала «Lancet». Безусловно, этот доклад был ключевым, поэтому остановимся только на нем.

Предложение S.Opal заключалось в выделении 3 клинических состояний, отражающих взаимоотношения в системе «инфект–макроорганизм»: инфекция, сепсис, септический шок. В группу «инфекция» относятся лица с синдромом или без синдрома СБР, включая таким образом сепсис по старой классификации. Состояние «сепсис» – СБР в сочетании с органной дисфункцией. Группа «септический шок» – сепсис, сопровождающийся артериальной гипотензией, не устраняемой посредством инфузии в объеме 20 мл/кг и требующей использования катехоламинов на протяжении более 1 ч. Особое внимание автора обращалось на знание, поиск и использование ранних критериев органной дисфункции – небольшое увеличение содержания лактата, изменения микроциркуляции, биомаркеры органного повреждения, некультуральные методы микробиологической диагностики, инновационные подходы протеомики и метаболомики. На адекватную терапию сепсиса может быть распространена логика терагностики – индивидуализации лечебной стратегии, основанной на применении результатов определенных тестов.

Наверное, сейчас уместно вспомнить, что аналогичный подход в отношении критериев сепсиса обсуждался нами в конце 1990-х годов на страницах журнала «Хирургия» и затем, 3 октября 2001 г., в Институте хирургии им. А.В.Вишневского в рамках конференции «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», на которой представлялся «Проект рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сепсиса». Один из вопросов, который вызывал сомнения, – пол-

ностью воспроизвести классификацию и критерии R.Bone и соавт. или рассматривать развитие сепсиса только при сочетании СБР с органной дисфункцией, отражающей переход локального воспаления в генерализованный, системный процесс. Сейчас понятно, что тогда «чаша весов» склонилась в пользу сторонников согласительных критериев. И это наша национальная история.

Что же показала общая дискуссия в Институте Пастера? Отметим, что явных противников новых предложений не было. Имели место отдельные выступления настораживающего характера, обращающие внимание на необходимость пересмотра эпидемиологии сепсиса и возможность запаздывания адекватной терапии. В итоге M.Singer предложил продолжить обсуждение новых критериев на мартовском симпозиуме в Брюсселе в 2015 г. с вынесением окончательного заключения осенью на Конгрессе по интенсивной терапии в Берлине.

Мы выступаем за поддержку предлагаемых изменений в формулировке диагноза «сепсис» по следующим соображениям:

1. Внесение в качестве обязательного критерия острой органной дисфункции на фоне регистрируемой системной реакции макроорганизма на инфекционный очаг является убедительным свидетельством развившегося патологического процесса, который отражает повреждение собственных тканей на дистанции от первичного в результате прогрессирующего воспаления.
2. Полагаем, что подобный подход к диагностике уменьшит количество дискуссий между специалистами у постели пациента и тем самым ускорит принятие адекватных тактических решений.

Предлагаем врачам разных специальностей принять участие в обсуждении обновленных диагностических критериев как на сайтах Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (sia-r.ru) и sepsisforum.ru, так и на страницах медицинских журналов.

Литература/References

1. Majno G. The ancient riddle of (sepsis). *J Infect Dis* 1991; 163: 937–45.
2. Marshall J, Tania R. Terminology and conceptual challenges. In: *Sepsis and multiple organ dysfunctions: a multidisciplinary approach*. W.B.Saunders, 2002; p. 12–8.
3. Стручков В.И. Сепсис. В кн.: *Руководство по хирургии*. М., 1964; с. 371–6. / Struchkov V.I. Sepsis. V kn.: *Rukovodstvo po khirurgii*. M., 1964; с. 371–6. [in Russian]

4. Тальман И.М. Сепсис. В кн.: *Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.* М., 1953; 3: 15–101. / Tal'man I.M. Sepsis. V kn.: *Opyt sovetskoi meditsiny v Velikoi Otechestvennoi voine 1941–1945 gg.* M., 1953; 3: 15–101. [in Russian]
5. Раны и раневая инфекция. Под ред. М.И.Кузина, Б.М.Костюченко. М.: Медицина, 1981. / Rany i ranevaia infektsiia. Pod red. M.I.Kuzina, B.M.Kostiuchenok. M.: Meditsina, 1981. [in Russian]
6. Сепсисология с основами инфекционной патологии. Под ред. В.Г.Бочоришвили. Тбилиси, Мецниереба, 1988. / Sepsisologia s osnovami infektsionnoi patologii. Pod red. V.G.Bochorishvili. Tbilisi, Metsniereba, 1988. [in Russian]
7. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. М., 1946. / Voyno-Iasenskii V.F. Ocherki gnoinoi khirurgii. M., 1946. [in Russian]
8. Давыдовский И.В., Сахаров П.Н. Микрофлора ран и ее биологическое значение в раневом процессе. В кн.: *Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.* М., 1952; 2: 278–314. / Davydovskii I.V., Sakharov P.N. Mikroflora ran i ee biologicheskoe znachenie v ranevom protsesse. V kn.: *Opyt sovetskoi meditsiny v Velikoi Otechestvennoi voine 1941–1945 gg.* M., 1952; 2: 278–314. [in Russian]
9. Арьев Т.Я. Лечение осложнений инфицированных ран. В кн.: *Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.* М., 1951; 1: 139–67. / Ar'ev T.Ia. Lechenie oslozhnenii infitsirovannykh ran. V kn.: *Opyt sovetskoi meditsiny v Velikoi Otechestvennoi voine 1941–1945 gg.* M., 1951; 1: 139–67. [in Russian]
10. Wiles J, Cerra F, Siegel J. The systemic septic response: does the organism matter? *Crit Care Med* 1980; 8: 55–60.
11. Marshall J, Sweeney D. Microbial infection and the response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg* 1990; 125: 17–23.
12. Michalek S, Moor R, McGhee J et al. The primarily role of lymphoreticular cells in the mediation of host response to bacterial endotoxin. *J Infect Dis* 1980; 141: 55–63.
13. Deitch EA, Vincent J-I, Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. W.B.Saunders, 2002.
14. Давыдовский П.Н. Проблемы причинности в медицине. М., 1962. / Davydovskii P.N. Problemy prichinnosti v meditsine. M., 1962. [in Russian]
15. Bone RC. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. *JAMA* 1992; 268: 3452–5.
16. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 245: 1125–8.
17. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammation

- tory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163–72.
18. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. М.: НЦССХ им. АН Бакулева РАМН, 2004. / *Sepsis v nachale XXI veka. Klassifikatsiia, kliniko-diagnosticheskaia kontseptsiia i lechenie. Patologo-anatomicheskaiia diagnostika: Prakticheskoe rukovodstvo*. M.: NTSSSKh im. AN Bakuleva RAMN, 2004. [in Russian]
 19. Marshall JR, Aarts MA. From Celsus to Galen to Bone: the illnesses, syndromes and diseases of acute inflammation. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2001; p. 3–12.
 20. Vincent JL, Opal S, Marshall J, Tracey K. Sepsis definition: time for change. *Lancet* 2013; 381: 774–5.
 21. Маянский АН. Современная эволюция идеи ИИМечникова о внутрисосудистом воспалении. *Иммунология*. 1995; 4: 8–15. / *Maianskii AN. Sovremennaiia evoliutsiia idei IIMechnikova o vnutrisosudistom vospalenii*. *Immunologiya*. 1995; 4: 8–15. [in Russian]
 22. Пирогов С.С. Огнестрельная рана. Л., 1956. / *Girgolav S.S. Ognestrel'naia rana*. L., 1956. [in Russian]
 23. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1510–26.

Сведения об авторах

Руднов Владимир Александрович – докт. мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель службы анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», вице-президент МАКМАХ. E-mail: vrudnov@mail.ru

Кулабухов Владимир Витальевич – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр., зав. отд.-нием анестезиологии и реанимации отд. термических поражений ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского

———— * ————

Есть ли предел реанимационному пособию?

«...можно ли вернуть к жизни усопшую душу...?»

Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд
Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова



Is there a limit intensive care benefit? «...is it possible to bring back to life dead soul...?»

B.R.Gel'fand, D.N.Protsenko, E.B.Gel'fand
N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.
117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

1

Есть ли предел реанимационному пособию?
«...Можно ли вернуть к жизни усопшую душу...?»

Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд
Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова

2

Летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии
Департамент здравоохранения г. Москвы


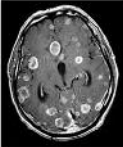

В 2014 г. в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для взрослого населения умерли **33 800 больных**

Общая летальность **11,7%**

3

Клиническое наблюдение

- Больной N., 69 лет
- Диагноз при поступлении: тромбоэмболия легочной артерии
- Частота дыхательных движений 30 в минуту, SpO₂ 80%
- Компьютерная томография – периферический рак легкого с метастазами в средостение, головной мозг и печень
- O₂ через носовую канюлю SpO₂ 90%

4


«Мертвым быть – ничуть не страшно, умирать – куда страшней»

Эпихарм (Επίχαρμος), древнегреческий философ, 486 г. до н. э.

5

Окончание жизни

«...Тема эта редко обсуждается в литературе, в том числе медицинской».



А.П.Зильбер. Этюды медицинского права и этики (2008 г.)

6

Венецианская декларация о терминальном состоянии

1. В процессе лечения врач обязан, если это возможно, облегчить страдания пациента, всегда руководствуясь его интересами.
2. Исключения из приведенного выше принципа (п. 1) не допускаются даже в случае неизлечимых заболеваний и уродств.
3. Исключениями из приведенного выше принципа (п. 1) не считаются следующие случаи:
 - 3.1. Врач не продлевает мучения умирающего, прекращая по его просьбе, а если больной без сознания – по просьбе его родственников, лечение, способное лишь отсрочить наступление неизбежного конца. Отказ от лечения не освобождает врача от обязанности помочь умирающему, назначив лекарства, облегчающие страдания.
 - 3.2. Врач должен воздерживаться от применения нестандартных способов терапии, которые, по его мнению, не окажут реальной пользы больному.
 - 3.3. Врач может искусственно поддерживать жизненные функции умершего с целью сохранения органов для трансплантации, при условии, что законы страны не запрещают этого, есть согласие, данное до наступления терминального состояния самим больным, либо, после констатации факта смерти, его законным представителем и смерть констатирована врачом, прямо не связанным ни с лечением умершего, ни с лечением потенциального реципиента. Врачи, оказывающие помощь умирающему, не должны зависеть ни от потенциального реципиента, ни от лечащих его врачей.

Принято 35-й Всемирной медицинской ассамблеей, Венеция, Италия, октябрь 1983 г.

7

«Врач не продлевает мучения умирающего, прекращая по его просьбе, а если больной без сознания – по просьбе его родственников».

End of life decision

«Неудобный» вопрос:

- С медицинской точки зрения
- С этической точки зрения
- С юридической точки зрения



8

Медицинская точка зрения

- Медицина, основанная на доказательствах
- Понимание ограниченности наших возможностей
- Объективная оценка тяжести и прогноза
- Тщетность лечения (futility)
- Этическая проблема обсуждения с родственниками

9

Медицинская точка зрения Стресс медсестер ОРИТ

1. Продолжение интенсивной терапии (ИТ) у неизлечимых больных, когда никто не «хочет» принимать решение о комфортной терапии умирающему больному.
2. По настоянию родственников продолжение ИТ, даже если это не в интересах больного.
3. Перевод больного в ОРИТ в условиях, когда это решение только продлит процесс умирания.
4. Выполнение назначений врачей и ненужных лабораторных тестов для терминальных больных.

Elpern EH, Covert B & Cleinpell R. Moral distress of staff nurses in a medical intensive care unit. American Journal of Critical Care 2005; 14 (6): 523–30.

10

Медицинская точка зрения Комфортная (паллиативная) терапия умирающим больным

1. Пока больной не стал безнадежным, он должен получать радикальное лечение.
2. Любой радикальный метод применяется только после информированного согласия.
3. Прекращение радикальной терапии требует согласования с больным или его родственниками.

А.П.Зильбер. Этюды медицинского права и этики (2008 г.)

11

Паллиативная терапия

- Ограничение любых инвазивных методов лечения
- Сокращение диагностических исследований
- Прекращение инфузии, включая парентеральное питание
- Адекватная аналгезия
- Адекватное питание (в том числе зондовое)
- Психологический комфорт (родственники, психолог, специалист по паллиативной терапии)

12

Решение о переходе на паллиативную терапию должен принять больной или его законные представители после разъяснений врача

13

Этическая точка зрения Смерть и умирание в эпоху новых медицинских технологий

- Уровень развития медицинских технологий по поддержанию жизни человека, находящегося в терминальном состоянии
- Право человека на достойную смерть
- Концепция качества жизни, в основе которой лежат утилитаристские идеи
- Концепция самоценности жизни

14

Этическая точка зрения Право на достойную смерть

Предполагает нравственную заботу об автономии и достоинстве умирающего, прежде всего со стороны медицинских работников, которые должны дать больному правдивую информацию о диагнозе его болезни, лечебных процедурах и доводах за и против них, чтобы пациент сам смог сделать выбор.

15

Этическая точка зрения Утилитаристская концепция

- Поддержание жизни неизлечимо больных людей или интенсивное лечение, в результате которого человек все равно не будет жить полноценной жизнью, требует все больших материальных затрат (лекарства, аппаратура, труд врачей).
- Эти средства можно потратить на восстановление здоровья значительного числа людей, которые имеют меньшие проблемы со здоровьем и смогут жить полноценной жизнью.

16

Этическая точка зрения Концепция самоценности жизни

- Жизнь является безусловной, высшей ценностью
- К ней неприменимы критерии полезности, затратности, целесообразности и пр.
- Ценность жизни в том, что она есть, даже если неполноценна в каком-то отношении

17

Юридические (пробелы) аспекты

18

Российская Газета

Опубликовано 23 ноября 2011 г.

Вступает в силу: 22 ноября 2011 г.

Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"

Принят Государственной Думой 1 ноября 2011 года

Одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 года

19

Постановление Правительства Российской Федерации от 20 сентября 2012 г. №950

«Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека»

Форма протокола установления смерти человека
Бланк для установления смерти человека

1. (Ф.И.О.)

2. (Должность, место работы)

3. (Ф.И.О. или наименование)

4. (Ф.И.О. или наименование)

5. (Ф.И.О. или наименование)

6. (Ф.И.О. или наименование)

7. (Ф.И.О. или наименование)

8. (Ф.И.О. или наименование)

9. (Ф.И.О. или наименование)

10. (Ф.И.О. или наименование)

11. (Ф.И.О. или наименование)

12. (Ф.И.О. или наименование)

13. (Ф.И.О. или наименование)

14. (Ф.И.О. или наименование)

15. (Ф.И.О. или наименование)

16. (Ф.И.О. или наименование)

17. (Ф.И.О. или наименование)

18. (Ф.И.О. или наименование)

19. (Ф.И.О. или наименование)

20. (Ф.И.О. или наименование)

21. (Ф.И.О. или наименование)

22. (Ф.И.О. или наименование)

23. (Ф.И.О. или наименование)

24. (Ф.И.О. или наименование)

25. (Ф.И.О. или наименование)

26. (Ф.И.О. или наименование)

27. (Ф.И.О. или наименование)

28. (Ф.И.О. или наименование)

29. (Ф.И.О. или наименование)

30. (Ф.И.О. или наименование)

31. (Ф.И.О. или наименование)

32. (Ф.И.О. или наименование)

33. (Ф.И.О. или наименование)

34. (Ф.И.О. или наименование)

35. (Ф.И.О. или наименование)

36. (Ф.И.О. или наименование)

37. (Ф.И.О. или наименование)

38. (Ф.И.О. или наименование)

39. (Ф.И.О. или наименование)

40. (Ф.И.О. или наименование)

41. (Ф.И.О. или наименование)

42. (Ф.И.О. или наименование)

43. (Ф.И.О. или наименование)

44. (Ф.И.О. или наименование)

45. (Ф.И.О. или наименование)

46. (Ф.И.О. или наименование)

47. (Ф.И.О. или наименование)

48. (Ф.И.О. или наименование)

49. (Ф.И.О. или наименование)

50. (Ф.И.О. или наименование)

51. (Ф.И.О. или наименование)

52. (Ф.И.О. или наименование)

53. (Ф.И.О. или наименование)

54. (Ф.И.О. или наименование)

55. (Ф.И.О. или наименование)

56. (Ф.И.О. или наименование)

57. (Ф.И.О. или наименование)

58. (Ф.И.О. или наименование)

59. (Ф.И.О. или наименование)

60. (Ф.И.О. или наименование)

61. (Ф.И.О. или наименование)

62. (Ф.И.О. или наименование)

63. (Ф.И.О. или наименование)

64. (Ф.И.О. или наименование)

65. (Ф.И.О. или наименование)

66. (Ф.И.О. или наименование)

67. (Ф.И.О. или наименование)

68. (Ф.И.О. или наименование)

69. (Ф.И.О. или наименование)

70. (Ф.И.О. или наименование)

71. (Ф.И.О. или наименование)

72. (Ф.И.О. или наименование)

73. (Ф.И.О. или наименование)

74. (Ф.И.О. или наименование)

75. (Ф.И.О. или наименование)

76. (Ф.И.О. или наименование)

77. (Ф.И.О. или наименование)

78. (Ф.И.О. или наименование)

79. (Ф.И.О. или наименование)

80. (Ф.И.О. или наименование)

81. (Ф.И.О. или наименование)

82. (Ф.И.О. или наименование)

83. (Ф.И.О. или наименование)

84. (Ф.И.О. или наименование)

85. (Ф.И.О. или наименование)

86. (Ф.И.О. или наименование)

87. (Ф.И.О. или наименование)

88. (Ф.И.О. или наименование)

89. (Ф.И.О. или наименование)

90. (Ф.И.О. или наименование)

91. (Ф.И.О. или наименование)

92. (Ф.И.О. или наименование)

93. (Ф.И.О. или наименование)

94. (Ф.И.О. или наименование)

95. (Ф.И.О. или наименование)

96. (Ф.И.О. или наименование)

97. (Ф.И.О. или наименование)

98. (Ф.И.О. или наименование)

99. (Ф.И.О. или наименование)

100. (Ф.И.О. или наименование)

20

«Неизлечимые последствия острой травмы, несовместимые с жизнью»

Какие?

Отсутствие регламентирующих документов

21

«Прогрессирование» достоверно установленных неизлечимых заболеваний»

Каких?

Отсутствие регламентирующих документов
Разная материально-техническая база клиник

Необходим не только перечень состояний/заболеваний, но и критерии их установления и процедура такового

22

Клинический пример

- Пациентка 32 лет с недостаточностью АК 4+, дилатационной кардиомиопатией, антриовентрикулярной блокадой, хронической сердечной недостаточностью, недостаточностью кровообращения 2В. Вернулась из одного федерального центра с заключением, что дальнейшее оперативное лечение невозможно. т.е. формально, если бы она попала в реанимацию, ее можно было бы не реанимировать.
- С помощью коллег из Москвы организована успешная трансплантация сердца.

Вопросы:

- Кто принимает решение об инкурабельности?
- Есть ли уверенность в том, что специалисты даже на областном (республиканском) уровне владеют информацией обо всех возможных методах лечения?
- Ограничиваемся ли мы в принятии решений возможностями отечественной медицины?

23

Юридические пробелы
Статья 19. Право на медицинскую помощь

5. Пациент имеет право на:

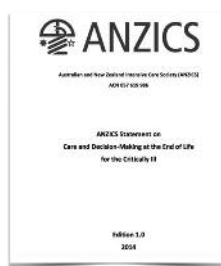
- 3) пациент имеет право на:
 - а) выбор врача и выбор медицинской организации в соответствии с настоящим Федеральным законом;
 - б) профилактику, диагностику, лечение, медицинскую реабилитацию в медицинских организациях в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям;
 - в) получение консультаций врачей-специалистов;
 - г) облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами;
 - д) получение информации о своем праве и обязанности, состоянии своего здоровья, выбор лиц, которым в интересах пациента может быть передана информация о состоянии его здоровья;
 - е) получение лечебного питания в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях;
 - ж) защиту сведений, составляющих врачебную тайну;
 - 4) отказ от медицинского вмешательства;
 - 5) возмещение вреда, причиненного здоровью при оказании ему медицинской помощи;
 - 6) доступ к нему адвоката или законного представителя для защиты своих прав;
 - 7) доступ к нему священнослужителя, а в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях – к предоставлению условий для совершения религиозных обрядов, проведение которых возможно в стационарных условиях, в том числе на предоставление отдельного помещения, если это не нарушает внутренний распорядок медицинской организации.
- Статья 45. Запрет этнизации**
- Медицинские организации не осуществляют существование этнизации, т.е. ускорение по просьбе пациента его смерти какими-либо действиями (бездействиями) или средствами, в том числе прекращение искусственных мероприятий по поддержанию жизни пациента.

24

Юридические пробелы

- В законе уже закреплена возможность «пассивной» эвтаназии в виде не проведения реанимации при состоянии клинической смерти на фоне неизлечимых заболеваний
- Если закон устанавливает некоторые допустимые исключения, необходимо четко установить критерии для этих случаев

25



**Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit:
The Ethics Committee of the Society of Critical Care Medicine**

26

Вместо заключения

МНОАР (ФАР) должен:
направить в Минздрав письмо с конкретными
практическими примерами и предложениями
внесения в законодательство соответствующих
изменений, что позволит урегулировать безопасность
и легитимность действий врача в конкретных случаях
терминальных состояний

27

«...Ты должен лечить и не должен убивать, но не пытайся вернуть к жизни усопшую душу....»

Пиндар, IV век до н. э.

Сведения об авторах

Гельфанд Борис Романович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии фак-та дополнительного проф. образования, дир. НИИ клин. хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям

Проценко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зам. глав. врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ ГКБ №7 ДЗ г. Москвы. E-mail: drprotsenko@me.com

Гельфанд Елизавета Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, врач высшей категории

Анализ изображений брюшины при распространенном перитоните

А.Н.Герасимов, В.В.Багдасаров[✉], Е.А.Багдасарова, А.И.Чернооков, Л.А.Гузоева,
О.А.Симонян, Н.О.Гавашелашвили, Д.В.Багдасарова
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им.
И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

До сих пор не существует общепринятых установок принятия решения о завершении либо продолжении программных санаций при распространенном перитоните. По нашим данным, наиболее показательными и наглядными критериями макроскопической оценки течения перитонита являются значимые интраоперационные признаки. В практической работе хирурга при принятии им решений огромное значение имеет макроскопическая оценка того, что он видит при проведении операции. На ней основываются, например, такие ответственные для жизни пациента с перитонитом решения, как завершать или продолжать программные реоперации. Однако интраоперационная визуальная оценка состояния брюшины неизбежно достаточно субъективна, что не позволяет использовать ее в научных исследованиях с целью выработки оптимальной стратегии лечения.

Ключевые слова: Распространенный перитонит, интраоперационная макроскопическая оценка, программа анализа фотоснимков, яркость, цветность, тактика лечения.

[✉]valerybag@yandex.ru

Для цитирования: Герасимов А.Н., Багдасаров В.В., Багдасарова Е.А. и др. Анализ изображений брюшины при распространенном перитоните. Инфекции в хирургии. 2015; 2: 15–21.

Image analysis of the peritoneum in widespread peritonitis

A.N.Gerasimov, V.V.Bagdasarov[✉], E.A.Bagdasarova, A.I.Chernookov, L.A.Guzoeva, O.A.Simonian,
N.O.Gavashelashvili, D.V.Bagdasarova
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991,
Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

So far there are no generally accepted attitudes of the decision on the completion or continuation of the program of bailouts in widespread peritonitis (RP). According to our data, the most representative and illustrative criteria of macroscopic evaluation of the course of peritonitis are significant intraoperative signs. In the practical work of the surgeon, while making decisions, there is a great importance of macroscopic assessment of what he sees during the operation. For example, it may be the base for such responsible decisions for the life of the patient with peritonitis, as to complete or continue software reoperation. However, intraoperative visual assessment of the condition of the peritoneum inevitably rather subjective, what prevents it from being used in research to develop optimal treatment strategies.

Key words: Generalized peritonitis, intraoperative macroscopic assessment, photo image analysis program, brightness, chromaticity, tactics of treatment.

[✉]valerybag@yandex.ru

For citation: Gerasimov A.N., Bagdasarov V.V., Bagdasarova E.A. et al. Image analysis of the peritoneum in widespread peritonitis. Infection in Surgery. 2015; 2: 15–21.

До сих пор не существует общепринятых установок принятия решения о завершении либо продолжении программных санаций при распространенном перитоните (РП). По нашим данным, наиболее показательными и наглядными критериями макроскопической оценки течения перитонита являются значимые интраоперационные признаки.

В практической работе хирурга при принятии им решений огромное значение имеет макроскопическая оценка того, что он видит при проведении операции. На ней основываются, например, такие ответственные для жизни пациента с перитонитом решения, как завершать или продолжать программные реоперации. Однако интраоперационная визуальная оценка состояния брюшины неизбежно достаточно субъективна, что не поз-

воляет использовать ее в научных исследованиях с целью выработки оптимальной стратегии лечения.

В настоящее время имеется целый ряд систем автоматизированной обработки и анализа изображений, используемых в медицине. Однако подобные системы в основном ориентированы на улучшение восприятия врачом конкретного изображения, а также на решение задач дифференциальной диагностики, тогда как характеристики изображения, которые можно было бы использовать для поиска факторов риска, остаются недоступными исследователю.

В связи с этим нами была разработана программа (свободно распространяемая, инструкцию по ее использованию и исполняемый модуль доступны по адресу http://1mgmu.com/nau/my_izo.html), которая проводит анализ изображе-

ния и позволяет сохранить полученные характеристики для дальнейшего статистического анализа. В ее состав также входят модули, позволяющие в гибком режиме преобразовывать фотограммы для улучшения визуализации изображения объектов.

В ходе настоящего анализа было проведено определение значимых интраоперационных признаков, позволяющих принять решение о завершении либо продолжении цикла программных санаций с систематизацией полученных данных.

Здесь можно выделить две подзадачи:

1. Анализ фотоснимков с целью поиска и выделения особенностей, плохо различимых человеческим глазом, например небольших цветовых неоднородностей или областей с особо быстрыми изменениями цветности или яркости.

Рис. 1. Фотография больной М.

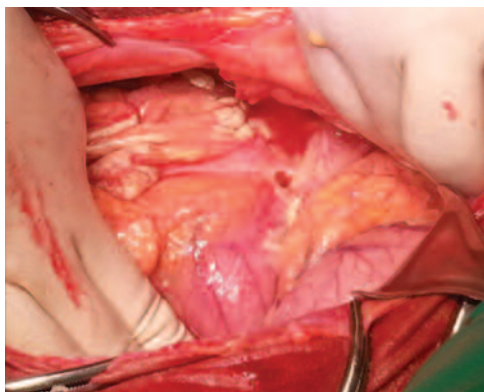


Рис. 2. Фрагмент изображения в программе анализа.

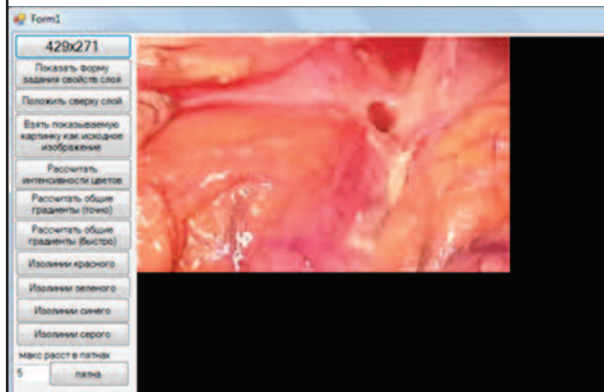


Рис. 3. Результат анализа яркости и цветности точек изображения.

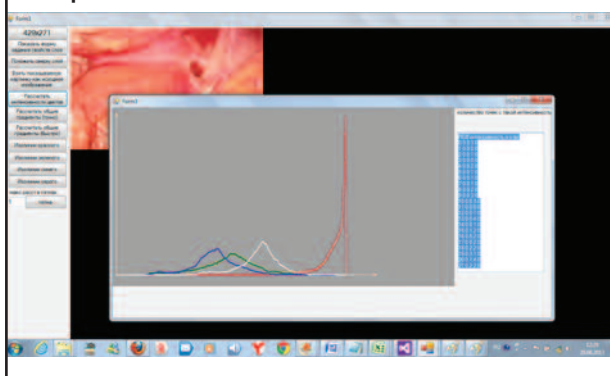


Рис. 4. Распределение по яркости точек изображения. Больная М.

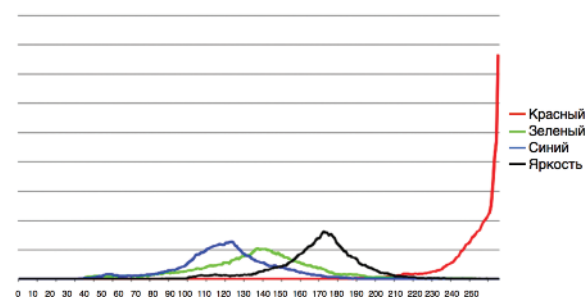


Таблица 1. Статистические параметры яркости точек изображения. Больная М.

	Красное	Зеленое	Синее	Яркость
Среднее арифметическое	242,4	125,3	110,5	159,4
Среднеквадратичное отклонение	14,7	32,4	27,2	23,0
Коэффициент вариации	6,1%	25,8%	24,6%	14,4%
Коэффициент асимметрии	-1,97	-0,11	0,34	-0,40
Коэффициент эксцесса	4,61	0,90	2,17	1,57
25% квартиль	237	107	96	149
Медиана	247	127	110	161
75% квартиль	253	143	124	172

2. Получение на основании анализа изображений ряда формальных числовых показателей, которые могут быть связаны с тяжестью и особенностями патологического процесса. Вторым пунктом особенно актуален для больных с РП, подвергающихся неоднократным реоперациям, так как позволяет зафиксировать малоуловимые макроскопические изменения динамики состояния брюшины, важные для выбора программы хирургического лечения. В качестве примера возьмем фотографию больной М., диагноз «прободная язва желудка» (рис. 1).

Откроем ее в фоторедакторе, выделим интересующий нас фрагмент фотографии и положим его в программу для анализа изображений (рис. 2).

В верхней части формы показан размер фрагмента, в данном случае это 429 на 271 точек.

В настоящее время для кодирования оцифрованных изображений чаще всего используется цветовая модель RGB, в которой для задания цвета точки отдельно сохраняется интенсивность красного, зеленого и синего цвета, причем каждая из этих величин хранится в виде целого числа в пределах от 0 до 255. Поэтому можно анализировать как все цвета по отдельности, так и яркость изображения точек, задающуюся как среднее из интенсивности указанных трех цветов.

Распределение яркости (суммарной и по трем указанным цветам) для данного изображения выглядит следующим образом (рис. 3).

Видно, что почти все точки изображения имеют интенсивность красного цвета, близкую к максимальной. Наиболее часта интенсивность зеленого цвета, близкая к 1/2 максимальной яркости, тогда как

интенсивность синего цвета несколько ниже, чем зеленого.

Для удобства дальнейшего анализа полученные данные даются не только в виде графика, но и в виде таблицы, пригодной для копирования и дальнейшего статистического анализа. В частности, график интенсивности цветов, перестроенный в Excel, имеет следующий вид (рис. 4).

Статистический анализ полученных распределений дает следующее (табл. 1).

Для визуального поиска неоднородностей на изображении можно наложить на него изолинии интенсивности цвета, т.е. выделить точки, имеющие одинаковую фиксированную яркость. Для рассматриваемого изображения, выделив точки с яркостью красного цвета в 10, 20, 30, ..., 250, получим следующее (рис. 5).

Рис. 5. Изображение с нанесенными на него изолиниями яркости красного. Больная М.

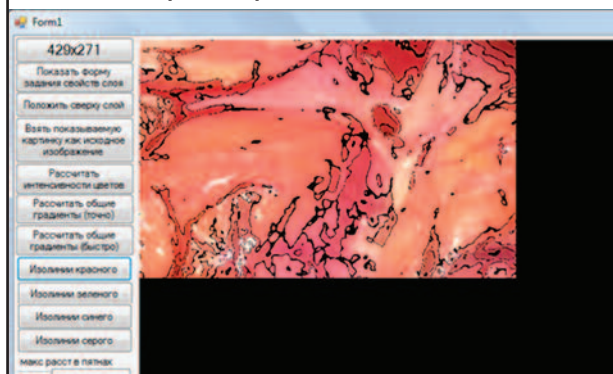


Рис. 6. Изображение с нанесенными на него изолиниями яркости зеленого. Больная М.

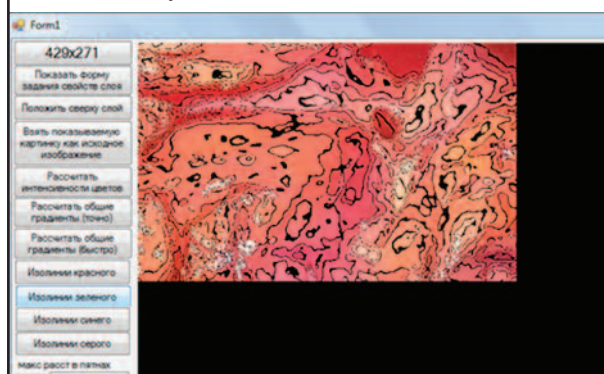


Рис. 7. Изображение с нанесенными на него изолиниями яркости синего. Больная М.

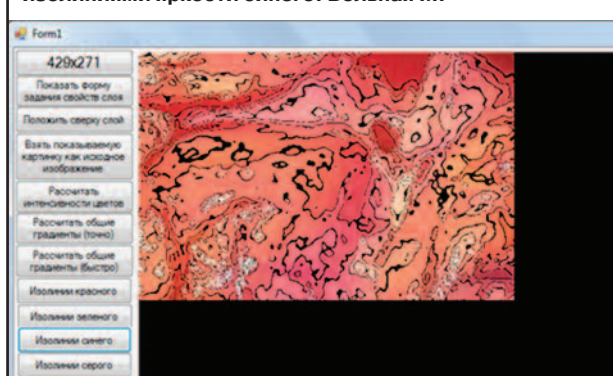


Рис. 8. Изображение с нанесенными на него изолиниями общей яркости. Больная М.

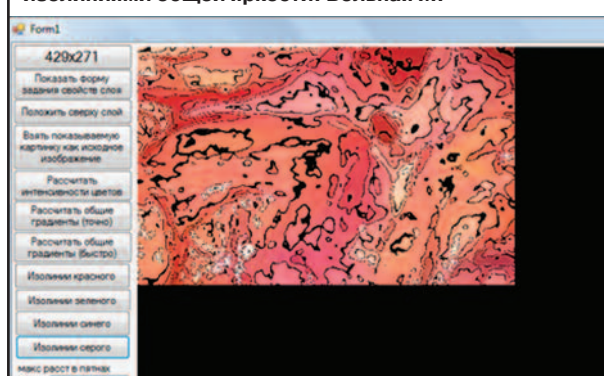


Рис. 9. Изображение с выделенными пятнами близкого цвета. Границы пятен выделены черным, на пятна нанесена муаровая сетка. Больная М.

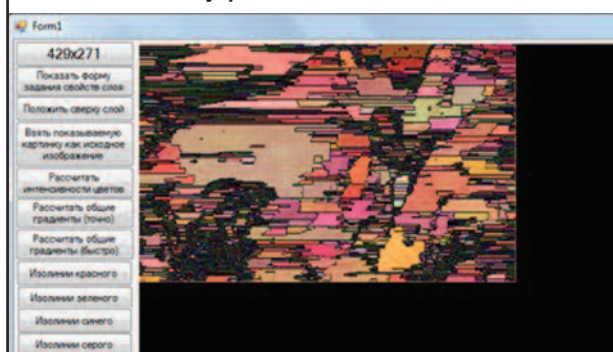


Рис. 10. Изображение с показанной величиной измерения интенсивности яркости красного цвета (слева) в круге радиусом R=15 и исходное изображение (справа). Больная М.

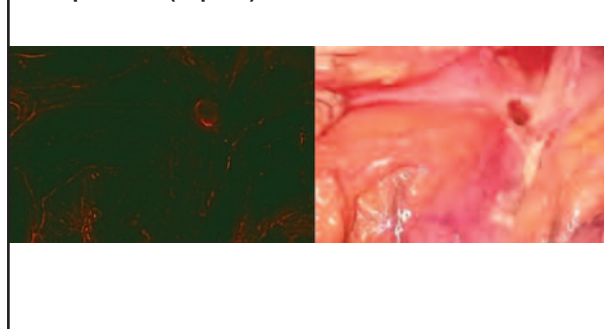


Таблица 2. Статистические параметры яркости точек изображения больного с РП

	Красное	Зеленое	Синее	Яркость
Среднее арифметическое	197,3	79,1	64,1	113,5
Среднеквадратичное отклонение	38,4	34,7	33,9	33,5
Коэффициент вариации	19,5%	43,9%	52,8%	29,5%
Коэффициент асимметрии	-0,46	0,89	1,21	0,48
Коэффициент эксцесса	-0,13	1,45	2,36	0,33
25% квартиль	174	55	40	90
Медиана	196	73	55	108
75% квартиль	226	97	83	135

Изолиний больше в тех частях изображения, в которых яркость меняется быстрее всего. Поэтому они упрощают визуальный поиск неоднородностей.

Получим изолинии также для других цветов и суммарной яркости (рис. 6–8).

Другая реализованная в программе технология визуализации неоднородности окраски – выделение пятен, т.е. участков из рядом стоящих точек, имеющих близкий цвет. В отличие от яркости, суммарной или по одному из базовых цве-

тов, при определении близости цвета двух точек берется сумма модулей разности интенсивностей красного, синего и зеленого. Так как при этом показатель цвета рассматривается не как одно число, а как трехмерный вектор, то нельзя

Рис. 11. Изображение с показанной величиной измерения интенсивности яркости зеленого цвета (слева) в круге радиусом R=15 и исходное изображение (справа). Больная М.

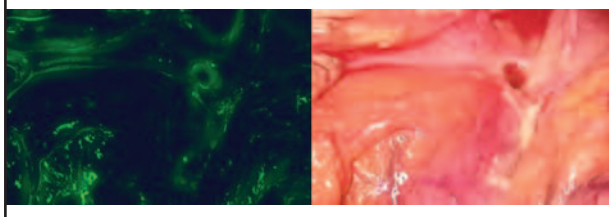


Рис. 12. Изображение с показанной величиной измерения интенсивности яркости синего цвета (слева) в круге радиусом R=15 и исходное изображение (справа). Больная М.

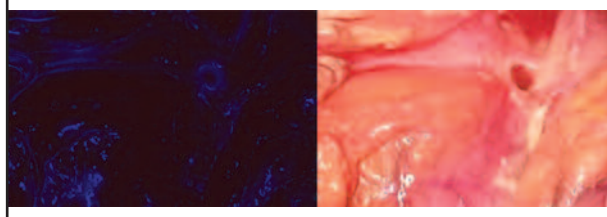


Рис. 13. Исходное изображение. Больной В.



Рис. 14. Результат анализа яркости и цветности точек изображения. Больной В.

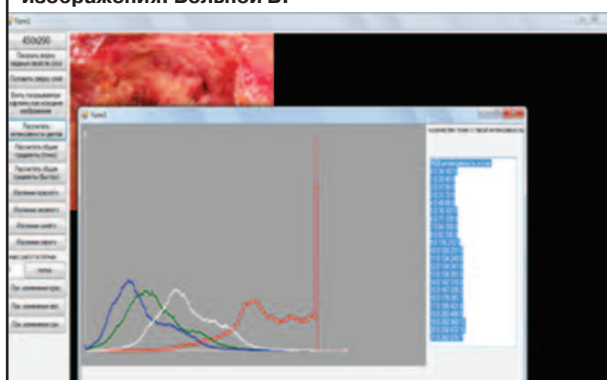


Рис. 15. Изображение с нанесенными на него изолиниями яркости красного. Больной В.

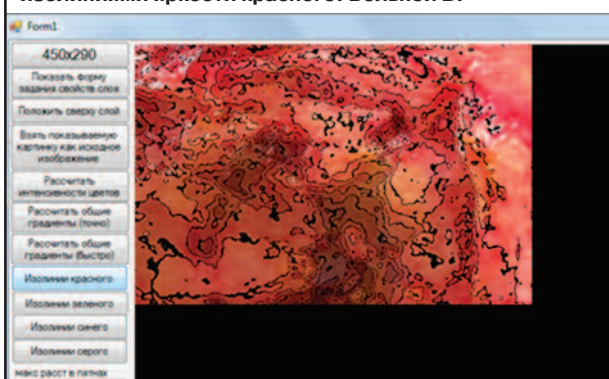


Рис. 16. Изображение с показанной величиной измерения интенсивности яркости красного цвета (слева) и исходное изображение (справа) в круге радиусом R=15. Больной В.

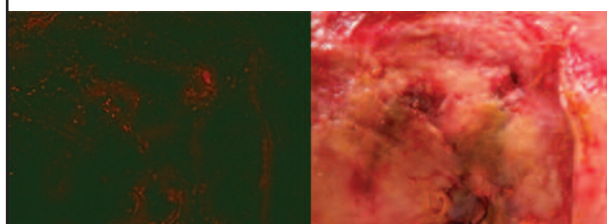


Таблица 3. Статистические параметры яркости точек изображения деструктивного желчного пузыря

	Красное	Зеленое	Синее	Яркость
Среднее арифметическое	147,8	72,9	66,4	95,7
Среднеквадратичное отклонение	20,8	26,1	24,0	23,0
Коэффициент вариации	14,1%	35,8%	36,1%	24,0%
Коэффициент асимметрии	0,82	0,82	1,08	0,95
Коэффициент эксцесса	1,06	0,48	1,26	0,89
25% квартиль	133	53	48	79
Медиана	144	68	61	91
75% квартиль	156	87	79	108

просто задать фиксированные числа, соответствующие изолиниям. Поэтому для «трехмерного цвета» используется процедура кластеризации – соседние точки с близкими цветами постепенно объединяются в одно «пятно», после чего для визуализации границы пятен выделяются черными линиями. Для повышения контрастности внутри пятна нанесены точки цветом, раз-

ным для разных пятен. Ввиду того, что процедура кластеризации больше зависит от особенностей анализируемого изображения, чем процедура рисования изолиний, максимальная разность цвета у точек, объединяемых в пятна, задается пользователем произвольно.

Другой вариант визуального выделения областей с быстро и медленно меняющейся интенсивностью

цвета – расчет величины изменения цвета в окрестностях точки. Для каждой точки изображения и заданного расстояния R берется круг с центром в данной точке радиуса R и рассчитывается средняя разность цветов точек внутри круга и цвета центра круга. Далее формируется новое изображение, где чем больше указанное различие, тем ярче точка (рис. 10–12).

Рис. 17. Фотография удаленного деструктивного желчного пузыря с эталонами цвета и размера.

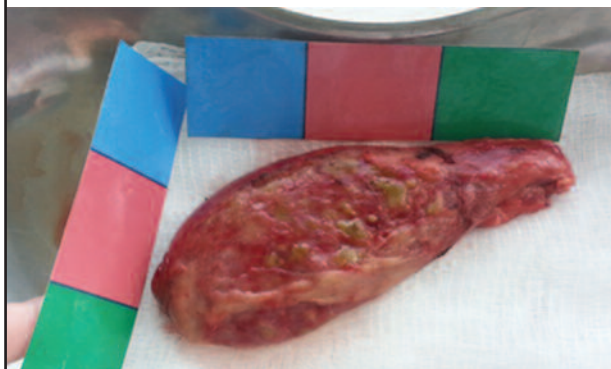


Рис. 18. Результат анализа яркости и цветности точек изображения. Деструктивный желчный пузырь.

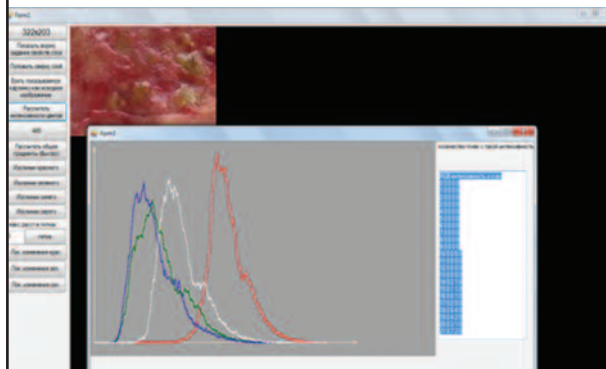


Рис. 19. Изображение с нанесенными на него изолиниями яркости красного. Деструктивный желчный пузырь.

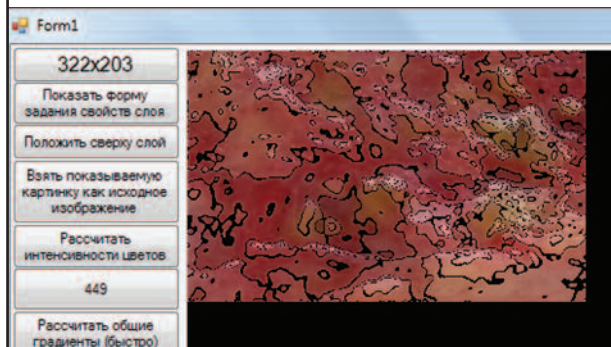


Рис. 20. Изображение с показанной величиной измерения интенсивности яркости красного цвета (слева) и исходное изображение (справа) в круге радиусом R=15. Деструктивный желчный пузырь.

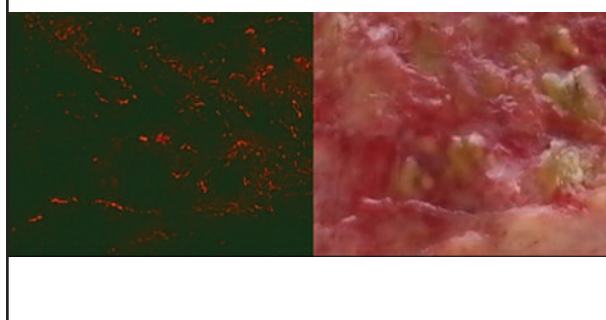


Рис. 21. Результат анализа яркости и цветности точек изображения. Большой В. (гистология брюшины).

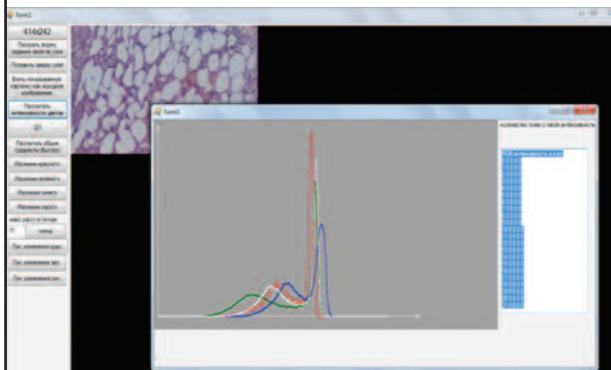


Рис. 22. Изображение с выделенными пятнами близкого цвета. Границы пятен выделены черным, на пятна нанесена муаровая сетка. Гистология брюшины больного с РП.

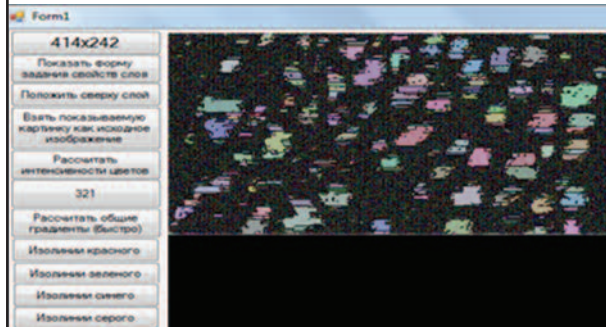


Таблица 4. Статистические параметры яркости точек изображения. Гистология брюшины при РП.

	Красное	Зеленое	Синее	Яркость
Среднее арифметическое	149,5	140,3	160,9	150,2
Среднеквадратичное отклонение	23,0	34,7	21,4	25,9
Коэффициент вариации	15,4%	24,7%	13,3%	17,3%
Коэффициент асимметрии	-0,79	-0,46	-0,60	-0,55
Коэффициент эксцесса	-0,37	-1,23	-0,78	-1,03
25% квартиль	129	108	143	127
Медиана	159	151	168	159
75% квартиль	169	172	179	174

Проведем аналогичный анализ для некоторых других случаев. Для анализа берем исходную фотографию больного В., диагноз РП (рис. 13, 14).

Результат статистического анализа приведен в табл. 2.

Получено, что это изображение более темное и с большим разбросом яркости цветов, чем в рассмотренном ранее случае язвы желудка (рис. 15).

Из сравнения изображения с изолиниями красного с полученным ранее изображением для язвы же-

лудка хорошо видно, что здесь имеется больше областей с быстрыми перепадами яркости. То же для изолиний других цветов и яркости и для выделения пятен (рис. 16).

При анализе изображений для корректной интерпретации резуль-

Рис. 23. Изображение с показанной величиной измерения интенсивности яркости красного цвета (слева) и исходное изображение (справа) в круге радиусом $R=15$. Гистология брюшины больного с РП.

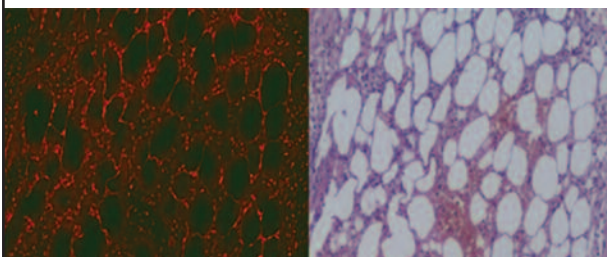


Рис. 24. Полученные функции $D(r)$ зависимости средней разности яркости в зависимости от расстояния между точками. Больная М.

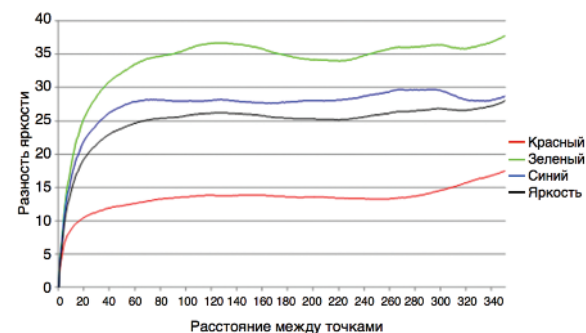


Рис. 25. Полученные функции $D(r)$ зависимости средней разности яркости в зависимости от расстояния между точками. Больной В.

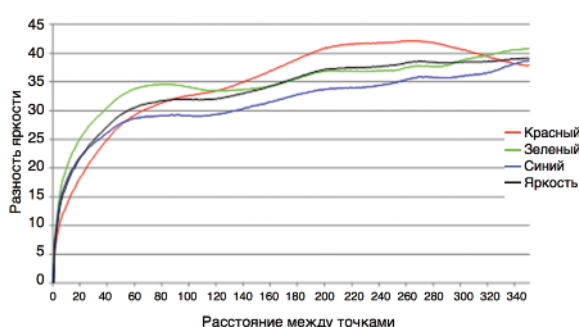


Рис. 26. Полученные функции $D(r)$ зависимости средней разности яркости в зависимости от расстояния между точками. Деструктивный желчный пузырь.

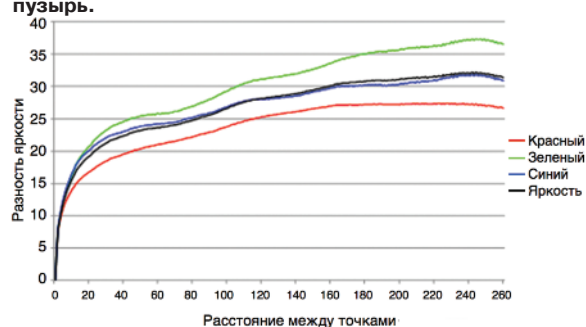


Рис. 27. Полученные функции $D(r)$ зависимости средней разности яркости в зависимости от расстояния между точками. Больная М.

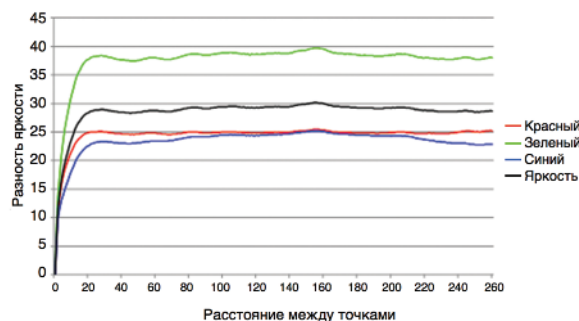


Рис. 28. Гистограммы яркости. Больной В., 4 программные реоперации.

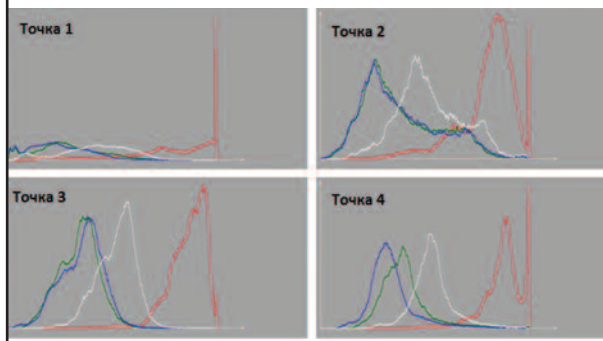


Таблица 5. Статистический анализ распределений яркости (больной В.)

Параметр	Номер точки	Красное	Зеленое	Синее	Яркость
Среднее арифметическое	1	192,3	72,9	61,5	108,9
	2	203,8	99,4	99,4	134,2
	3	221,1	87,3	90,7	133
	4	221,6	102,6	87,7	137,3
Среднеквадратичное отклонение	1	58,8	40,2	36,5	42,5
	2	33,3	47,7	48,6	40,5
	3	21,4	24,7	26,1	23,3
	4	23,3	29,4	29	25,6
Коэффициент вариации, %	1	30,6	55,1	59,3	39,1
	2	16,3	48,0	48,9	30,2
	3	9,7	28,3	28,8	17,5
	4	10,5	28,6	33,1	18,6

татов нужно учитывать, что видимые размеры объектов зависят от расстояния до фотоаппарата в мо-

мент съемки, его разрешения и ракурса, а яркость изображения современные цифровые фотоаппара-

ты корректируют в зависимости от получающегося изображения. Поэтому желательно при производстве

съемки включать также предметы, служащие эталонами размера и цвета, например подобные «цветные линейки» (рис. 17).

Описанная техника может использоваться и к фотографиям гистологических материалов (рис. 21).

Анализ величины неоднородности окраски и яркости фотографий можно производить не только качественно, но и количественно.

В качестве формальной меры различия яркости (суммарной или одного из трех базовых цветов) можно рассчитать функцию $D(r)$, где D – средний модуль разности яркости точек, находящихся на расстоянии r друг от друга.

В частности, $D=0$ тогда и только тогда, когда все точки изображения имеют одинаковую яркость. Большая скорость увеличения $D(r)$ на небольших расстояниях показывает наличие объектов с выраженными изменениями цвета, т.е. неоднородность изучаемого изображения, а величина r , на которой быстрый рост $D(r)$ прекращается, – характерные размеры контрастных объектов.

Приведем результаты расчета этой функции для некоторых рассмотренных фотографий (рис. 24–27).

Как нам представляется, наиболее интересным подобный анализ изображения будет в тех случаях, когда желательно уловить изменения в динамике внешнего вида, в том числе плохо заметные и формализуемые на качественном уровне.

В качестве примера рассмотрим результаты обработки 4 фотографий брюшины больного В. с РП, полученных во время 4 программных реопераций.

Видно, что во время 1-й операции в изображении было большое количество точек с максимальной величиной интенсивности красного цвета, тогда как во время программных реопераций их число значительно снизилось, а интенсивность красного, синего и зеленого цвета стала ближе.

Результат статистического анализа распределений яркости (больной В., программные реоперации) имеет следующий вид (табл. 5).

Из табл. 13 видно, что в процессе лечения изображения становились более однородными. Отсутствие дальнейших изменений соответствует прекращению необходимости в проведении дальнейших повторных операций.

Интересно также применить описанную технику выделения локальных неоднородностей для сравнения изображений в динамике (рис. 29).

Видно, что в динамике изображение становится более однородно окрашенным. Как обсуждалось выше, кроме изолиний яркости неоднородность окрашивания можно выделять также на основе локальных изменений яркости и на основе выделения пятен из точек близкой яркости (рис. 30, 31).

Из приведенных результатов можно сделать вывод о том, что статистический анализ динамики состояния больных, нуждающихся в повторных операциях, со статистическим анализом интраоперационных изображений может быть полезным в выборе оптимальной тактики лечения.

Сведения об авторах

Герасимов Андрей Николаевич – д-р физ.-мат. наук, зав. каф. медицинской информатики и статистики медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Багдасаров Валерий Вартанович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Багдасарова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Чернооков Александр Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной хирургии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Гузоева Лейла Ахметовна – врач-хирург, ГБУЗ ЦРБ им. Хацукова А. А., г Чегем, Республика Кабардино-Балкария

Симонян Оганнес Артаваздович – ст. лаборант каф. госпитальной хирургии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Гавашелашвили Николози Олегович – аспирант каф. госпитальной хирургии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Багдасарова Дарья Валерьевна – студентка ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Рис. 29. Изолинии яркости. Больной В., программные реоперации.



Рис. 30. Изображение с показанной величиной измерения интенсивности яркости красного цвета (слева) в круге радиусом $R=15$. Больной В., программные реоперации.

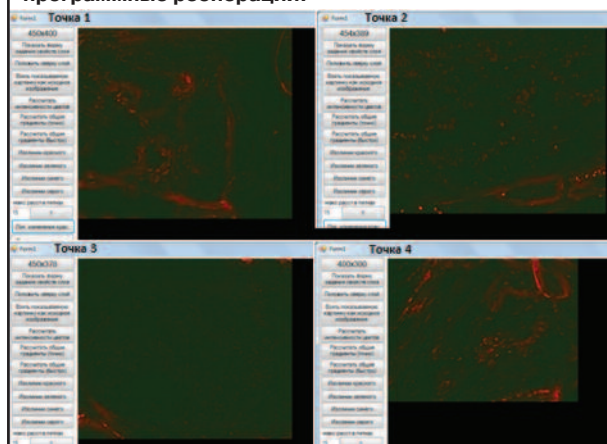
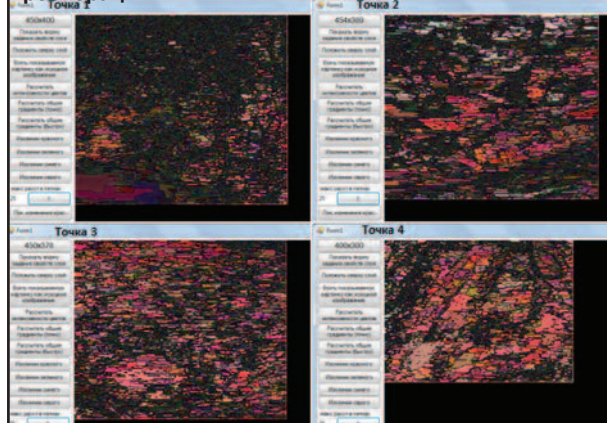


Рис. 31. Выделение пятен из рядом расположенных точек близкого цвета. Максимальное суммарное различие цветов в 25. Больной В., программные реоперации.



Динамика скоростных показателей кровотока в бедренных венах и их диаметра в зависимости от уровня давления в брюшной полости: практическое применение

В.М.Тимербулатов¹, Р.Н.Гареев², Р.Р.Фаязов¹, Ш.В.Тимербулатов¹, Р.Б.Сагитов², Р.Р.Шарафутдинов², Л.Н.Какаулина², И.А.Зайнуллина², А.М.Амирова², Л.Г.Юсупова², Е.М.Гареев³

¹ИПО ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России. 450077, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3;

²ГБУЗ РБ Больница скорой медицинской помощи. 450106, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Батырская, д. 39/2;

³ФГБУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России. 450075, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Р.Зорге, д. 67/1

В проведенном исследовании с участием 10 добровольцев, которым во время лапароскопии при помощи ультразвукового исследования измеряли диаметр бедренной вены и скорость кровотока в ней при разных уровнях давления в животе, создаваемого инсуфлятором, после статистической обработки полученных данных авторы доказали наличие зависимости диаметра общей бедренной вены и скорости кровотока в ней от уровня интраабдоминального давления. Ввиду наличия пропорциональной линейной почти функциональной зависимости диаметра бедренной вены от уровня интраабдоминального давления авторы предложили использовать данный показатель с целью мониторинга динамики интраабдоминального давления.

Ключевые слова: интраабдоминальное давление, бедренная вена, скорость кровотока.

✉ rusdoctor@mail.ru

Для цитирования: Тимербулатов В.М., Гареев Р.Н., Фаязов Р.Р. и др. Динамика скоростных показателей кровотока в бедренных венах и их диаметра в зависимости от уровня давления в брюшной полости: практическое применение. Инфекции в хирургии. 2015; 2: 22–25.

The dynamics of blood flow velocity in femoral veins and their diameter depending on abdominal cavity pressure: practical use

V.M.Timerbulatov¹, R.N.Gareev², R.R.Fayazov¹, Sh.V.Timerbulatov¹, R.B.Sagitov², R.R.Sharafutdinov², L.N.Kakaylina², I.A.Zainullina², A.M.Amirova², L.G.Yusupova², Y.M.Gareev³

¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 450077, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, ul. Lenina, d. 3;

²Emergency Hospital. 450106, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, ul. Batyrskaya, d. 39/2;

³Russian Eye and Plastic Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. 450075, Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa, ul. R.Zorge, d. 67/1

In the research conducted there were 10 volunteers involved. During the use of laparoscopy and ultrasound examination the volunteers' femoral veins diameter and blood velocity in them were measured under different intraabdominal pressure levels, produced by an insufflator. After making a statistical analysis of data the authors proved the dependence of common femoral vein diameter and blood velocity in it on intraabdominal pressure level. Considering the proportional linear almost functional dependence of femoral vein diameter on intraabdominal pressure level the authors suggested using this index for monitoring the intraabdominal pressure dynamics.

Key words: intraabdominal pressure, femoral vein, blood flow velocity.

✉ rusdoctor@mail.ru

For citation: Timerbulatov V.M., Gareev R.N., Fayazov R.R. et al. The dynamics of blood flow velocity in femoral veins and their diameter depending on abdominal cavity pressure: practical use. Infection in Surgery. 2015; 2: 22–25.

Введение

На современном этапе развития медицины и хирургии в частности сложно переоценить влияние интраабдоминальной гипертензии на все органы и системы человеческого организма при острых заболеваниях органов брюшной полости и

травмах живота. Этиология, патогенез, диагностика, принципы лечения и профилактика изложены в сотнях отечественных и зарубежных публикаций.

Интраабдоминальное давление (ИАД) можно измерять прямым методом непосредственно в брюшной

полости при лапароскопии, перитонеальном диализе либо наличии лапаростомы. Эти методы не нашли широкого применения из-за технической сложности и возможных осложнений, в связи с чем проведен ряд исследований с целью прямого измерения ИАД. Так, S.Engum и

соавт. [1] в исследовании на собаках обнаружили сильную положительную корреляцию между ИАД, давлением в мочевом пузыре и желудке. Сообщается о методах измерения ИАД с помощью катетера, проведенного в нижнюю полую вену [2]. В настоящее время «золотым стандартом» непрямого измерения ИАД является измерение его в полости мочевого пузыря [3], которое, как показали экспериментальные исследования [4], в интервале от 5 до 70 мм рт. ст. коррелирует с ИАД.

Все описанные способы являются инвазивными. Поиск неинвазивных способов измерения или определения динамики ИАД побудил нас к проведению данного исследования.

Материал и методы

После получения информированного согласия определенной группы больных, которым планировалось проведение плановых лапароскопических оперативных вмешательств, нами выполнено измерение диаметра правой и левой общих бедренных вен у этих больных посредством выполнения ультразвукового исследования во время выполнения самих оперативных вмешательств при уровнях ИАД 0, 5, 10, 15 и 20 мм рт. ст., который устанавливался инсультатором (создавался напряженный карбоксиперитонеум на определенных уровнях давления). Лапароскопия проводилась под интубационным наркозом с миорелаксацией. Для удобства измерений нами был выбран шаг в 5 мм рт. ст. В данную группу вошли 10 больных обоего пола в возрасте от 20 до 35 лет без имеющейся патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Полученные результаты измерений диаметра общих бедренных вен подверглись статистической обработке.

Применительно к имеющейся структуре данных и поставленным задачам нами была использована однократная схема параметрического дисперсионного анализа (ДА) по Р.Фишеру. Напомним, что ДА позволяет оценивать силу и достоверность влияния одного или нескольких контролируемых (измеряемых или просто учитываемых) факторов на так называемый результативный признак [5]. Он основан на разложении общей дисперсии комплекса полученных данных на две составляющие – факторную (вызванную контролируемыми факторами) и случайную (вызванную неконтролируемыми факторами) – и определении их парциальной доли в общей дисперсии комплекса. Сила влияния фактора (n2) отражает долю изменчи-

Рис. 1. Изменение среднего диаметра правой общей бедренной вены в зависимости от уровня ИАД.

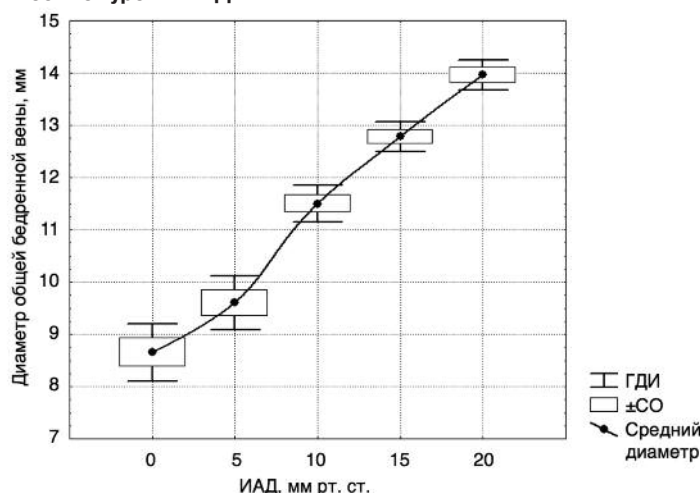
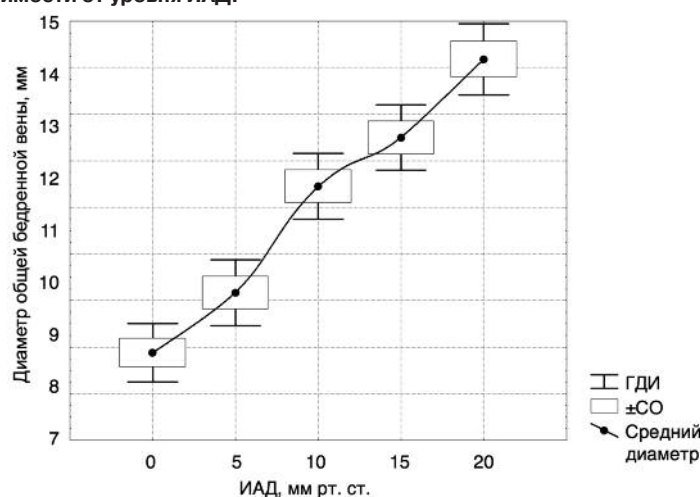


Рис. 2. Изменение среднего диаметра левой общей бедренной вены в зависимости от уровня ИАД.



Примечание. ГДИ – границы доверительного интервала, СО – стандартная ошибка среднего значения. Здесь и далее в рис. 2–4: линии аппроксимации последовательных изменений получены методом наименьших квадратов.

вости результативного признака, которую можно объяснить действием контролируемых факторов. Квадратный корень из коэффициента влияния фактора представляет собой коэффициент корреляции, отражающий уровень зависимости результативного признака от градаций фактора – степени его действия или вариантов проявления. При этом данный коэффициент корреляции является не обоюдным, а односторонним: градации фактора рассматриваются как причина, а изменения результативного признака – как следствие. Для детализации наблюдаемых эффектов метод ДА позволяет автоматически оценивать достоверность различия средних значений результативного признака по градациям фактора при помощи критерия Fd. В качестве контролируемого фактора в

нашем исследовании фигурировало давление, создаваемое в брюшной полости с шагом в 5 мм рт. ст. Использовалось пять градаций этого фактора – уровни давлений величиной в 0, 5, 10, 15 и 20 мм рт. ст. В качестве результативного признака использовались диаметр правой и левой общих бедренных вен и скорость кровотока в них. Обработка данных по методу ДА осуществлялась с помощью современных пакетов математико-статистического анализа медико-биологической информации [6, 7].

Результаты и обсуждение

Влияние фактора (n2) ИАД на диаметр общей бедренной вены оказалось очень сильным и высокодостоверным для правой и левой вен. Для правой вены влияние этого фактора составило 80% ($F=108$,

Рис. 3. Изменение средней скорости кровотока в правой общей бедренной вене в зависимости от уровня ИАД.

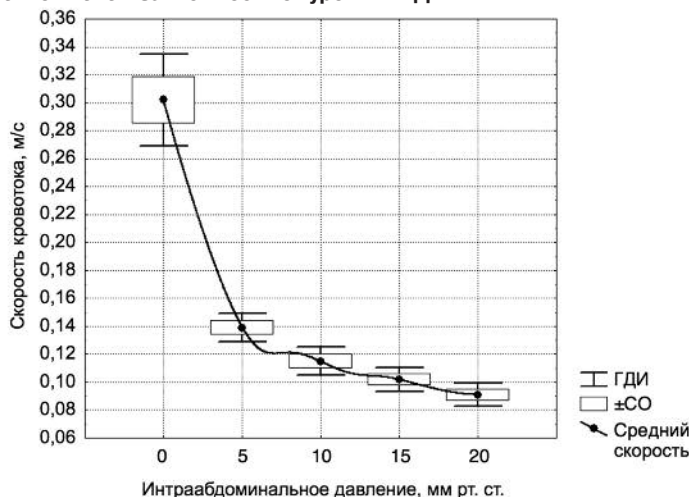
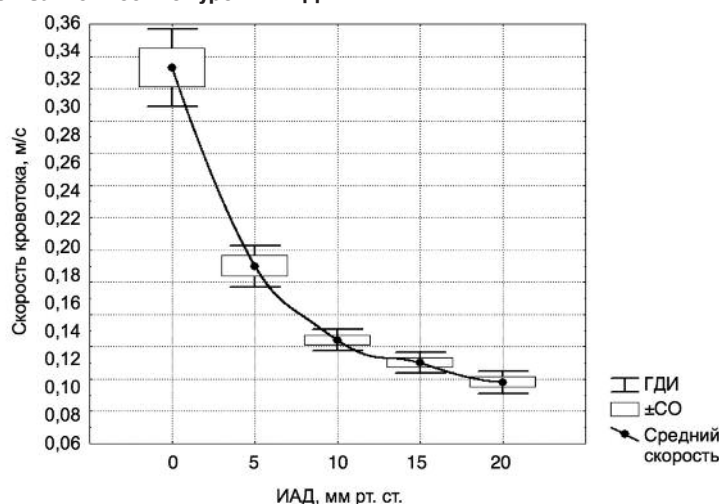


Рис. 4. Изменение средней скорости кровотока в левой общей бедренной вене в зависимости от уровня ИАД.



$p < 0,0001$), т.е. коэффициент корреляции между уровнем давления и диаметром вены достигает значения 0,89, приближающегося к функциональной зависимости. Действительно (рис. 1), по мере повышения ИАД диаметр вены прогрессивно увеличивается практически пропорционально росту давления. Если при нулевом давлении диаметр вены составил в среднем $8,6 \pm 0,8$ мм, то при максимальном давлении в 20 мм рт. ст. средний просвет вены достиг значения $13,9 \pm 0,47$ мм. Различия средних значений диаметра вены при всех уровнях давления статистически значимы при $p < 0,001$.

Аналогичная картина наблюдалась и для диаметра левой общей бедренной вены. По мере роста ИАД (рис. 2) ее средний диаметр также прогрессивно нарастает с $7,9 \pm 1,0$ мм при нулевом давлении до $14,2 \pm 1,2$ мм при максимальном давлении в 20 мм рт. ст. Различия всех средних значений также статистически достоверны при $p < 0,05$. Зависимость диаметра

левой общей бедренной вены от уровня ИАД также очень тесная – $n^2 = 81\%$ ($F = 49$, $p < 0,0001$). Соответственно, очень высок и коэффициент корреляции диаметра вены и ИАД, который составил 0,9.

Столь же тесной оказалась зависимость от уровня ИАД скорости кровотока в общих бедренных венах. Для правой вены влияние фактора изменения давления на скорость кровотока составило 81% ($F = 101$, $p < 0,0001$), а для левой – 92% ($F = 140$, $p < 0,0001$). Коэффициенты корреляции изменения скорости кровотока с изменениями уровня давления составили соответственно 0,9 и 0,96, т.е. также свидетельствуют о наличии практически функциональной зависимости скорости кровотока от давления в брюшной полости. Однако характер такого влияния оказался совершенно иным в сравнении с тем, что наблюдалось при анализе изменений диаметра вен.

Как видно на рис. 3, скорость кровотока в правой общей бедренной

вене при пропорциональном изменении давления в брюшной полости изменяется нелинейно. При нулевом давлении средняя скорость кровотока в правой общей бедренной вене составляла $0,30 \pm 0,05$ м/с. При повышении ИАД до 5 мм рт. ст. скорость кровотока резко двукратно падает до среднего уровня $0,14 \pm 0,02$ м/с. Однако при дальнейшем увеличении давления скорость кровотока изменяется гораздо медленнее и при максимальном давлении в 20 мм рт. ст. снижается лишь до $0,09 \pm 0,01$ м/с, т.е. лишь примерно на 30% от уровня, имевшего место при давлении в 5 мм рт. ст. Следовательно, 4-кратный рост давления в брюшной полости привел лишь к 1,5-кратному снижению скорости кровотока. Важно отметить, что если снижение скорости кровотока при максимальном (20 мм рт. ст.) давлении по отношению к его уровню при минимальном давлении (5 мм рт. ст.) высоко достоверно ($p < 0,0001$), то при каждом последовательном приросте давления с 5 до 20 мм рт. ст. различия средних уровней скорости кровотока недостоверны при $p > 0,05 \div 0,37$.

В принципе аналогичная картина наблюдалась и в левой общей бедренной вене (рис. 4). При отсутствии давления в брюшной полости средняя скорость кровотока в ней составляла $0,27 \pm 0,04$ м/с, а при повышении давления до 5 мм рт. ст. также резко, примерно 2-кратно падала до среднего уровня $0,15 \pm 0,02$ м/с.

Однако в отличие от того, что происходило в правой общей бедренной вене, в данном случае повышение давления до 10 мм рт. ст. вызвало также значимое ($p < 0,0001$) падение скорости кровотока до среднего уровня $0,10 \pm 0,01$ м/с. При последующем последовательном нарастании давления на каждые 5 мм рт. ст. последовательные изменения скорости кровотока оказались статистически незначимыми ($p > 0,14 \div 0,20$). Тем не менее при максимальном давлении в 20 мм рт. ст. средняя скорость кровотока оказалась значимо ($p < 0,0001$) и существенно (примерно 2-кратно) ниже, чем при минимальном (5 мм рт. ст.) давлении в брюшной полости. Следовательно, и в левой общей бедренной вене 4-кратный прирост давления в брюшной полости сопровождался существенно более слабым, лишь 2-кратным, снижением скорости кровотока.

Представляло интерес оценить связь между изменениями диаметра вен и скорости кровотока по мере увеличения ИАД. Линейная корреляция этих параметров оказалась тесной и отрицательной: $-0,74$

($p < 0,001$) и $-0,77$ ($p < 0,001$) для правой и левой вены соответственно.

Выводы

Последовательное пропорциональное нарастание ИАД вызывает также последовательное и практически пропорциональное увеличение просвета правой и левой общих бедренных вен. Зависимость диаметра общих бедренных вен от уровня ИАД практически функциональная.

Зависимость скорости кровотока в правой и левой общих бедренных венах от уровня ИАД практически также функциональная, однако при последовательном и пропорциональном изменении давления скорость кровотока изменяется нелинейно: сам факт возникновения давления величиной в 5 мм рт. ст. вызывает резкое, примерно 2-кратное снижение скорости кровотока, но дальнейший последовательный рост ИАД сопровождается гораздо более медленным, постепенным снижением скорости.

Таким образом, учитывая тот факт, что в большинстве случаев в клинической практике наибольший интерес представляет динамика ИАД, нежели его конкретный показатель в определенный момент времени, измеряя диаметр общих бедренных вен при динамическом ультразвуковом дуплексном исследовании, можно делать выводы о динамике ИАД больного. Увеличение диаметра общих бедренных вен пациента свидетельствует об увеличении ИАД, а уменьшение их диаметра будет говорить об обратном.

Литература/References

1. Engum SA, Kogon B, Jensen E et al. Gastric tonometry and direct intraabdominal pressure monitoring in abdominal compartment syndrome. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (2): 214–8.
2. Richardson JD et al. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure. *J Surg Res* 1976; 20: 401–4.

3. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004; 30: 357–71.
4. Moore EE, Burs JM, Franciose RJ et al. Staged physiologic restoration and damage control surgery. *World J Surg* 1998; 22: 1184–91.
5. Плохинский НА. Биометрия. М.: МГУ, 1970. / Plokhinskii NA. Biometriia. M.: MGU, 1970. [in Russian]
6. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. / Rebrova, O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannyykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M.: Media Sfera, 2002. [in Russian]
7. Халфин, А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. М.: Бином-Пресс, 2008. / Khalfin, A.A. Statistica 6. Statisticheskii analiz dannyykh. M.: Binom-Press, 2008. [in Russian]

Сведения об авторах

Тимербулатов Виль Мамилович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. каф. хирургии с курсом эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИПО ГБОУ ВПО БГМУ

Гареев Рустам Назирович – канд. мед. наук, врач-хирург отд-ния гнойной хирургии ГБУЗ РБ БСМП

Фаязов Радик Радифович – д-р мед. наук, проф. каф. хирургии с курсом эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИПО ГБОУ ВПО БГМУ

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д-р мед. наук, доц. каф. хирургии с курсом эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИПО ГБОУ ВПО БГМУ

Сагитов Равиль Борисович – д-р мед. наук, зав. отд-нием эндоскопии ГБУЗ РБ БСМП

Шарафутдинов Рашид Раисович – врач-эндоскопист отд-ния эндоскопии ГБУЗ РБ БСМП

Какаулина Люция Назифовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ РБ БСМП

Зайнуллина Инга Афтаховна – врач отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ РБ БСМП

Амирова Альбина Мухарямовна – врач отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ РБ БСМП

Юсупова Лилия Гамилевна – врач отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ РБ БСМП

Гареев Евгений Мусинович – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. нейрофизиологии ФГБУ ВЦГПХ. E-mail: rusdoctor@mail.ru

———— * ————

Результаты лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы методом вакуум-терапии

В.Е.Розанов^{✉1}, А.И.Болотников², М.В.Розанова¹, Е.М.Островский²

¹ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России.

125371, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 91

²ФГБУЗ Клиническая больница №123 ФМБА России. 143000, Россия, Одинцово, Красногорское ш., 15

Прослежены результаты лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы у 64 больных. В 1-й группе (32 пациента) проводилось традиционное лечение, во 2-й (32 пациента) – наряду с традиционным лечением применяли вакуум-терапию. Было установлено, что во 2-й группе больных уровень транскутанного напряжения кислорода в паравульнарной зоне к 12-м суткам лечения возрос в 1,5 раза, лодыжечно-плечевого индекса – в 1,3 раза, сократились сроки воспалительной инфильтрации раны на $5,7 \pm 0,25$ дня, а также средние сроки достижения готовности раны к пластическому закрытию – на $6,0 \pm 0,5$ дня по сравнению с пациентами 1-й группы ($p < 0,05$). После применения вакуум-терапии у 8 (25%) больных отмечено заживление раневого дефекта на 25–30-е сутки, при традиционной терапии – у 2 (6,25%). У остальных пациентов выполнены пластические операции с последующей вакуум-терапией. После закрытия раневых дефектов нагноение во 2-й группе отмечено у 2 (10,0%) пациентов, что было в 2,9 раза ниже, чем при традиционном лечении ($p < 0,05$).

Ключевые слова: гнойно-некротические инфекции, синдром диабетической стопы, вакуум-терапия.

✉ssarm@bk.ru

Для цитирования: Розанов В.Е., Болотников А.И., Розанова М.В., Островский Е.М. Результаты лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы методом вакуум-терапии. Инфекции в хирургии. 2015; 2: 26–30.

The results of treatment of purulonecrotic complications of diabetic foot with vacuum-therapy

V.E.Rozanov^{✉1}, A.I.Bolotnikov², M.V.Rozanova¹, E.M.Ostrovskiy²

¹Institute of Advance Training. 125371, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 91

²Clinical Hospital №123. 143000, Russian Federation, Odintsovo, Krasnogorskoe sh., 15

The results of treatment of purulonecrotic complications of diabetic foot in 64 patients have been followed up. In Group 1 (32 patients) traditional therapy has been administered; in Group 2 (32 patients) vacuum therapy has been administered together with traditional therapy. It was determined that in patients of Group 2 $TcpO_2$ level in paravulnar area has increased by a factor of 1,5 by the 12th day of treatment, ankle-brachial index has increased by a factor of 1,3, the period of inflammatory wound infiltration has been reduced for $5,7 \pm 0,25$ days and the average period of wound readiness to anaplerosis – for $6,0 \pm 0,5$ days in comparison with patients of Group 1 ($p < 0,05$). After administration of vacuum therapy in 8 (25%) patients the anaplerosis has been noted by the 25th–30th day, in case of traditional therapy it has been noted in 2 (6,25%) patients only. Other patients underwent plastic surgeries with further vacuum therapy. After anaplerosis, the pyogenesis has been noted in 2 (10,0%) patients of Group II, which is 2,9 times less than in the course of traditional therapy ($p < 0,05$).

Key words: purulonecrotic infections, diabetic foot, vacuum-therapy.

✉ssarm@bk.ru

For citation: Rozanov V.E., Bolotnikov A.I., Rozanova M.V., Ostrovskiy E.M. The results of treatment of purulonecrotic complications of diabetic foot with vacuum-therapy. Infection in Surgery. 2015; 2: 26–30.

Введение

Сводные эпидемиологические данные свидетельствуют, что синдром диабетической стопы – самое частое осложнение сахарного диабета (И.И.Дедов и соавт., 2005; М.Г.Павлова и соавт., 2006; C.Andersen, 2010), при этом до 40–60% всех ампутаций нижних конечностей выполняются именно таким больным (Б.С.Брискин и соавт., 2006; J.Weigelt и соавт., 2010; M.Solin и соавт., 2010).

Изучение новых звеньев патогенеза нарушений трофики тканей при развитии синдрома диабетиче-

ской стопы позволяет обосновать комплексный подход к обследованию и лечению таких пациентов (М.И.Балаболкин и соавт., 2005; В.Н.Оболенин, 2008; A.Nather и соавт., 2008; M.Gershater и соавт., 2009; R.Frykberg и соавт., 2010).

Сложный многофакторный патогенез заболевания не позволяет полностью разрешить проблемы оптимизации репаративной регенерации, иммунокоррекции, предотвратить развитие нарушений гомеостаза, в частности окислительного стресса при декомпенсации сахарного диабета (Н.В.Крепкогор-

ский, 2007; А.Н.Липин, 2009; В.Н.Храмлилин, 2005; J.Kalish, A.Hamdan, 2009).

Один из путей повышения эффективности гнойных ран, в том числе и при декомпенсированном диабете, предусматривает использование физических методов ускоренного удаления погибших тканей и раневого детрита. Результаты оценки их эффективности при хирургическом лечении пациентов с синдромом диабетической стопы немногочисленны (Л.И.Герасимова, 2000, 2005; Г.Р.Галстян и соавт., 2008; J.Cardie, 2006), при этом приводимые дан-

Оценка клинической эффективности		
Характеристика методов лечения	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=37)
ТсрО ₂ , мм рт. ст.	66,2±2,2	43,2±1,9
ЛПИ	0,79±0,09	0,60±0,13
Сроки воспалительной инфильтрации, дни	6,5±0,55	11,1±1,5
Средний срок очищения ран, появление активных грануляций, дни	7,1±0,5	16,0±1,5
Средние сроки достижения готовности раны к пластическому закрытию, дни	8,1±0,6	14,1±1,6
Средняя длительность предоперационного периода до момента закрытия раны, дни	17,7±1,1	30,2±1,9
Среднее количество этапных некрэктомий	1,7±0,11	3,8±0,66
Среднее количество перевязок у больного	15,1±1,3	47,7±2,2
Нагноение ран после пластического закрытия, %	3/9,4	10/27,0
Средний срок пребывания в стационаре, сут	27,1±1,0	43,3±2,5

ные противоречивы и нуждаются в уточнении, в том числе и при проведении вакуум-терапии (Н.М.Грекова, 2009; Л.П.Доронина, 2009; А.Ю.Токмакова, 2010; G.Andros, 2006).

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы у 64 больных, средний возраст которых составил 49,0±2,3 (42–72) года. В зависимости от тактики лечения все пациенты были распределены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 32 пациентов, лечение которых осуществляли традиционным методом. Производили вскрытие и дренирование гнойников, первичные и этапные некрэктомии, некрсеквестрэктомии, пластическое закрытие ран. Традиционный комплекс лечебных мероприятий включал хирургическую обработку гнойного очага с иссечением некротизированных тканей, по возможности радикальным удалением имевшегося струпа и налетов фибрина, нередко покрывавших грануляционную ткань. В дальнейшем для очищения раны местно использовали антисептики, в том числе растворы Фурацилина 1:5000, 3% перекиси водорода, 0,1% перманганата калия, 1% диоксида натрия или борную кислоту. В конце ежедневных перевязок на рану накладывали асептическую повязку с 0,1% раствором Йодопирона или с мазями на водорастворимой основе (Левосин, Левомеколь). В 71,8% наблюдений использовали антибиотикотерапию, имевшую преимущественно монохарактер.

Во 2-ю группу вошли 32 пациента, лечение которым, наряду с традиционной терапией, осуществляли вакуумированием ран по методике, описанной рядом авторов (Л.П.Доронина, 2009; Е.Л.Зайцева, 2012; В.Н.Оболенин, 2010, 2012).

По полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, причине возникновения раны и другим общим характеристикам сравниваемые

группы не имели существенных различий.

Объем поражения тканей стопы оценивали по классификации Вэгнера (F.Wagner, 1979, 1987): число человек с 3-й степенью составило 34 (53,1%), с 4-й – 30 (46,9%).

Площадь раневого дефекта варьировала от 3 до 110 см². Средняя площадь ран составила 37,2±2,5 см². У 11 (17,2%) больных раневые дефекты располагались на торцевой поверхности стопы, 7 (10,9%) – в пяточной области, 8 (12,5%) – на медиальной поверхности, 7 (10,9%) – на латеральной, 7 (10,9%) – на подошвенной, 10 (15,6%) – на тыле стопы, 14 (21,9%) – дефекты распространялись на несколько областей стопы.

Характер микроциркуляции изучали по уровню транскутанного напряжения кислорода (ТсрО₂) в паравульнарной зоне, используя монитор TCM-400 Radiometer (Дания) [18], а макроциркуляцию – по спектральному анализу доплеровского сигнала с магистральных артерий пораженной конечности с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), отражающего степень снижения артериального кровотока (ЛПИ=РАГ/РПА, где РАГ – систолическое давление в артериях голени, РПА – систолическое давление в плечевой артерии), и методом лазерной доплерографии с помощью линейных датчиков с частотой 7,5 МГц был сохранен у всех пациентов.

Магистральный кровоток по данным ультразвукового дуплексного ангиосканирования (аппараты LOGIQ 500MD, Acuson Cypress, США, и Smartdop 30 фирмы Hidenco) с помощью линейных датчиков с частотой 7,5 МГц был сохранен у всех пациентов.

Фагоцитарная активность макрофагов оценивалась методом фотохемолуминесценции в камере Macintosh, Великобритания [13].

Бактериологическое исследование включало изучение качественной микробиологической характеристики раны с определением возбудителя раневой инфекции и чувствительности его к антибиотикам.

Количественный показатель изучался путем определения микробной обсемененности раневой поверхности из расчета на 1 см².

Математическая обработка регистрировавшихся параметров выполнена методом дискриминантного анализа по F-критерию Фишера и корреляционного анализа по t-критерию Стьюдента.

Результаты

При анализе данных бактериологических исследований выявлено, что ведущая роль принадлежит смешанной аэробно-анаэробной микрофлоре – в 87,7% случаев, только аэробной – в 12,3%. Грамположительный возбудитель выявлен в 58,8% случаев, грамотрицательный – в 25,5%, ассоциации микробов – в 13,7%. Из грамположительной флоры наиболее часто встречаемым возбудителем был стафилококк – метициллин-чувствительный золотистый (MSSA) – в 61,5% случаев, метициллинорезистентный золотистый (MRSA) – в 23,1%, метициллинорезистентный эпидермальный (MRSE) – в 15,4%. Грамотрицательная микрофлора представлена бактериями рода *Proteus* – 6,9%, *Pseudomonas* – 6,2%, *Enterobacter* – 1,6%, *Acinetobacter* – 2,0%. Ассоциации микроорганизмов в гнойном очаге включают от 2 до 14 видов аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных неспорообразующих бактерий. Следует отметить высокую микробную обсемененность тканей гнойного очага (свыше 105 бактерий в 1 г ткани).

Оценка клинической эффективности проводилась по следующим критериям: динамика изменения ТсрО₂, ЛПИ, длительность фаз раневого процесса, активность репаративных процессов, количество этапных некрэктомий, перевязок, сроки пребывания в стационаре, качество конечного результата (см. таблицу).

Исходный уровень ТсрО₂ у всех пациентов с обширными гнойно-

некротическими ранами был низким и составил $30,1 \pm 1,0$ мм рт. ст. (норма – 50–80 мм рт. ст. в пальцевой артерии и выше 90 мм рт. ст. – в артериях голени) в связи с наличием массивных очагов некроза, гипоксией и выраженными нарушениями микроциркуляции в перифокальной зоне. К 12-м суткам в основной группе отмечали подъем ТсрО_2 в 2,2 раза по сравнению с исходными величинами, что составляло в среднем $66,2 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). В те же сроки в контрольной группе ТсрО_2 возрос всего лишь в 1,4 раза, составив в среднем $43,2 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Большое значение при доплероскопии придается изменению ЛПИ, в норме равного 0,9–1,0. Достоверным нарушением кровообращения считается изменение ЛПИ на 0,1, увеличение ЛПИ на 0,1 расценивается как положительный результат лечения. В наших исследованиях исходный ЛПИ составил в среднем $0,55 \pm 0,01$ (у доноров – $0,91 \pm 0,17$) и повышался в процессе лечения вакуум-терапией до $0,79 \pm 0,09$, в то время как в контрольной группе – до $0,60 \pm 0,13$ ($p < 0,05$).

Вакуумное дренирование сокращало сроки воспалительной инфильтрации раны: $6,2 \pm 0,43$ дня против $11,9 \pm 1,1$ дня в группе стандартной терапии ($p < 0,05$).

Отмечали также, что после 1-го сеанса вакуум-терапии количество микробов уменьшается на 2–3 порядка, а к 5–6-му дню оно минимально – 10^1 – 10^2 микробов на 1 см^2 раны.

Средний срок достижения готовности раны к пластическому закрытию в группе больных, которым проводилось наложение вакуумной повязки, составил $8,1 \pm 0,6$ дня, в то время как в группе стандартной терапии этот показатель был равен $14,1 \pm 1,6$ дня ($p < 0,05$).

При стандартном ведении раны у 25 (60,6%) пациентов за это время потребовалось проведение более 3 некрэктомий, в то время как в группе вакуумной терапии 3 и более некрэктомии потребовались у 9 (28,2%) больных, у 10 (31,2%) – было проведено по 2 некрэктомии, а у 13 (40,6%) – удалось полностью избежать проведения повторных некрэктомий.

Клиническая эффективность вакуум-терапии объясняется патогенетической направленностью данного метода. В основе его лежит мощный антибактериальный эффект, который проявляется значительно более ($p < 0,05$), что было показано и другими авторами [6].

До начала вакуум-терапии в цитограммах отмечали преимущественное присутствие нейтрофильных

лейкоцитов до 93–96%. Нейтрофилы в 72–86% находились в состоянии дегенерации и деструкции. Тип цитогрaмм соответствовал некротическому (I) и дегенеративно-воспалительному (II).

После начала лечения показателем благоприятного течения раневого процесса являлось снижение количества нейтрофилов до 68–80%. Тканевые недифференцированные полибласты, фибробласты и лимфоциты составляли 12–18% клеток. Возрастало количество макрофагов до 5%.

Данные процессы свидетельствуют о начале очищения ран от гнойно-некротических масс и переходе во II фазу раневого процесса – фазу регенерации. К 10-м суткам цитологическая картина соответствовала воспалительному (III) и воспалительно-регенераторному (IV) типу.

Под влиянием вакуума активизировались репаративные процессы в ранах. Так, уровни фибробластов и полибластов в мазках-отпечатках к 11–13-му дням соответственно составляли $9,9 \pm 0,43\%$ и $32,4 \pm 1,8\%$ против контрольных значений показателей – $5,9 \pm 0,43\%$ ($p > 0,05$) и $13,8 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$).

Кроме того, проведение вакуум-терапии способствовало повышению фагоцитарной активности макрофагов до $69,8 \pm 2,7\%$ [интенсивность свечения макрофагов возрастала с $149 \pm 11 \text{ мlux}$ (исходная интенсивность свечения) до $322 \pm 18 \text{ мlux}$ (интенсивность свечения после вакуум-терапии); $p < 0,05$].

Завершенный фагоцитоз через 3 сут от начала лечения составил $37,1 \pm 1,2\%$, через 6 сут – $59,2 \pm 2,3\%$; незавершенный – соответственно $43,0 \pm 2,2\%$ и $29,1 \pm 1,0\%$; извращенный – $20,0 \pm 1,0\%$ и $12,1 \pm 1,1\%$. При стандартном лечении через 3 сут фагоцитоз составил соответственно $21,1 \pm 1,2\%$, $47,2 \pm 1,8\%$, $32,1 \pm 1,4\%$; через 6 сут – $36,2 \pm 1,8\%$, $40,8 \pm 2,2\%$, $23,0 \pm 1,1\%$.

После применения вакуум-терапии у 8 (25,0%) больных отмечено заживление раневого дефекта на 25–30-е сутки. У остальных пациентов уменьшились размеры ран, отмечалась выраженная краевая эпителизация, дно раны на всем протяжении выполнилось грануляционной тканью. У 20 из этих пациентов выполнены пластические операции с последующей вакуум-терапией. Восемью больным пластическая операция не произведена из-за тяжелых сопутствующих соматических заболеваний.

Пластика первичным отсроченным швом выполнена у 3 (15,0%) пациентов, вторичным ранним швом, в том числе пластикой «мест-

ными» тканями, – у 8 (40,0%), пластикой расщепленными кожным трансплантатом – у 7 (35,0%), пластикой полнослойным кожным, кожно-мышечным лоскутами на сосудистой ножке – у 2 (10,0%). После закрытия раневых дефектов нагноение отмечено у 2 (10,0%) пациентов, что практически в 2,9 раза ниже, чем при традиционном лечении ($p < 0,05$).

Заключение

Вакуум-терапия, обладая многогранностью воздействия на все элементы биологической системы заживления в фазу воспаления, в полной мере реализует основные принципы активного хирургического лечения гнойных ран, а сам метод содержит в себе клинико-биологические предпосылки управления раневым процессом, что и обеспечивает успех заживления раны.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его сосудистых осложнений (руководство для врачей). М.: Медицина, 2005. / Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Lechenie sakharnogo diabeta i ego sosudistykh oslozhnenii (rukovodstvo dlia vrachei). M.: Meditsina, 2005. [in Russian]
2. Барташевич Е.В. Обоснование мероприятий повышения эффективности технологий хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы. Дис. ... д-ра мед. наук. Бел. Новогород, 2010. / Bartashevich E.V. Obosnovanie meropriyatii povyseniia effektivnosti tekhnologii khirurgicheskogo lecheniia gnoino-nekroticheskikh form sindroma diabeticeskoi stopy. Dis. ... d-ra med. nauk. Vel. Novgorod, 2010. [in Russian]
3. Брискин Б.С., Прошин А.В., Полянский М.В. и др. Антибактериальная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы. Consilium Medicum. Хирургия (Прил.). 2006; 8 (1): 16–20. / Briskin B.S., Proshin A.V., Polianskiy M.B. i dr. Antibakterial'naya terapiia v kompleksnom lechenii gnoino-nekroticheskikh form sindroma diabeticeskoi stopy. Consilium Medicum. Khirurgiia (Pril.). 2006; 8 (1): 16–20. [in Russian]
4. Галстян Г.Р., Митиш В.А., Доронина Л.П. Первый опыт использования гидрохирургической системы «Versajet» у больных сахарных диабетом с длительно незаживающими язвенными дефектами стоп. Эндокринная хирургия. 2008; 1 (2): 23–5. / Galstian G.R., Mitish V.A., Doronina L.P. Pervyi opyt ispol'zovaniia gidrokhirurgicheskoi sistemy «Versajet» u bol'nykh sakhar'nykh sakhar-

- nykh diabetom s dlitel'no nezazhiva-iushchimi iazvennymi defektami stop. *Endokrinnaia khirurgiia*. 2008; 1 (2): 23–5. [in Russian]
5. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Хирургия диабетической стопы. М.: Медпрактика, 2009. / Grekova N.M., Bordunovskii V.N. *Khirurgiia diabeticheskoi stopy*. M.: Medpraktika, 2009. [in Russian]
 6. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б., Смирнов А.П., Флегмонтов В.Б. Вакуум-терапия в лечении острых гнойных заболеваний мягких тканей и гнойных ран. *Вестн. хирургии*. 1988; 9: 43–6. / Davydov Yu.A., Larichev A.B., Smirnov A.P., Flegmontov V.B. *Vakuum-terapiia v lechenii ostrokh gnoinykh zabolevaniy miagkikh tkanei i gnoinykh ran*. *Vestn. khirurgii*. 1988; 9: 43–6. [in Russian]
 7. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. М.: Практическая медицина, 2005. / Dedov I.I., Udovichenko O.V., Galstian G.R. *Diabeticheskaya stopa*. M.: Prakticheskaya meditsina, 2005. [in Russian]
 8. Доронина Л.П., Токмакова А.Ю. Применение вакуум-терапии у больных с синдромом диабетической стопы. *Сахарный диабет*. 2009; 1: 66–70. / Doronina L.P., Tokmakova A.Yu. *Primenenie vakuum-terapii u bol'nykh s sindromom diabeticheskoi stopy*. *Sakharnyi diabet*. 2009; 1: 66–70. [in Russian]
 9. Дуванский В.А., Елисеенко В.И., Дзанидзе Н.С. Лазерные и плазменные технологии в лечении больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы. *Лазерная медицина*. 2004; 8 (1–2): 25–9. / Divanskiy V.A., Eliseenko V.I., Dzagnidze N.S. *Lazernye i plazmennye tekhnologii v lechenii bol'nykh s gnoino-nekroticheskimi formami diabeticheskoi stopy*. *Lazernaya meditsina*. 2004; 8 (1–2): 25–9. [in Russian]
 10. Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю. Вакуум-терапия в лечении хронических ран. *Сахарный диабет*. 2012; 3: 45–9. / Zaitseva E.L., Tokmakova A.Yu. *Vakuum-terapiia v lechenii khronicheskikh ran*. *Sakharnyi diabet*. 2012; 3: 45–9. [in Russian]
 11. Зубарев П.Н., Рисман Б.В. Ультразвуковая кавитация и озонирование в лечении пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. *Вестн. хирургии им. И.И.Грекова*. 2011; 170 (1): 48–53. / Zubarev P.N., Risman B.V. *Ul'trazvukovaya kavitatsiia i ozonirovaniye v lechenii patsientov s gnoino-nekroticheskimi oslozheniyami sindroma diabeticheskoi stopy*. *Vestn. khirurgii im. I.I.Grekova*. 2011; 170 (1): 48–53. [in Russian]
 12. Крепкогорский Н.В. Применение цитокинотерапии рекомбинантным ИЛ-2 в хирургическом лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007. / Krepkogorskiy N.V. *Primenenie tsitokinoterapii rekombinantnym IL-2 v khirurgicheskom lechenii bol'nykh s gnoino-nekroticheskimi oslozheniyami sindroma diabeticheskoi stopy*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kazan', 2007. [in Russian]
 13. Кротовский Г.С., Зудин А.М., Учкин И.Г. и др. Воздействие экзогенного оксида азота, полученного при помощи аппарата «Плазмон», на систему раневых макрофагов: Материалы научно-практической конференции «NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения эндогенного оксида азота в медицине». М.: Русский врач, 2001; с. 45–7. / Krotovskiy G.S., Zudin A.M., Uchkin I.G. i dr. *Vozdeystvie ekzogennoho oksida azota, poluchennogo pri pomoshchi apparata «Plazmon», na sistemu ranevykh makrofagov: Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «NO-terapiia: teoreticheskie aspekty, klinicheskii opyt i problemy primeneniia endogennoho oksida azota v meditsine»*. M.: Russkii vrach, 2001; s. 45–7. [in Russian]
 14. Липин А.Н. Совершенствование диагностики и лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2009. / Lipin A.N. *Sovershenstvovanie diagnostiki i lecheniia bol'nykh s gnoino-nekroticheskimi formami sindroma diabeticheskoi stopy*. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb, 2009. [in Russian]
 15. Оболенский В.Н. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы. *Фарматека*. 2008; 8: 4952. / Obolenskii V.N. *Kompleksnoye lechenie bol'nykh s sindromom diabeticheskoi stopy*. *Farmateka*. 2008; 8: 4952. [in Russian]
 16. Оболенский В.Н., Семенистый А.Ю., Никитин В.Г., Сычев Д.В. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции. *РМЖ. Хирургия*. 2010; 17: 1064–79. / Obolenskii V.N., Semenisty A.Yu., Nikitin V.G., Sychev D.V. *Vakuum-terapiia v lechenii ran i ranевой infektsii*. *RMZh. Khirurgiia*. 2010; 17: 1064–79. [in Russian]
 17. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Леваль П.Ш. и др. Лечебно-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии. *РМЖ. Хирургия*. 2012; 12: 585–97. / Obolenskii V.N., Nikitin V.G., Leval' P.Sh. i dr. *Lechebno-diagnosticheskii algoritm pri sindrome diabeticheskoi stopy: standarty i noveye tekhnologii*. *RMZh. Khirurgiia*. 2012; 12: 585–97. [in Russian]
 18. Османов Э.Г. Инновационные плазменно-хирургические технологии в комплексном лечении воспалительно-гнойных поражений мягких тканей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Osmanov E.G. *Innovatsionnye plazmenno-khirurgicheskie tekhnologii v kompleksnom lechenii vospalitel'no-gnoinykh porazheniy miagkikh tkanei*. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]
 19. Павлова М.Г., Гусов Т.В., Лавришчева Н.В. Синдром диабетической стопы. *Трудный пациент*. 2006; 1: 25–8. / Pavlova M.G., Gusov T.V., Lavrishcheva N.V. *Sindrom diabeticheskoi stopy*. *Trudnyi patsient*. 2006; 1: 25–8. [in Russian]
 20. Рисман Б.В. Опыт применения ультразвука в местном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. *Пятиминутка*. 2010; 3 (12): 35–9. / Risman B.V. *Opyt primeneniia ul'trazvuka v mestnom lechenii gnoino-nekroticheskikh oslozheniy sindroma diabeticheskoi stopy*. *Piatiminutka*. 2010; 3 (12): 35–9. [in Russian]
 21. Рисман Б.В. Лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2011. / Risman B.V. *Lechenie gnoino-nekroticheskikh oslozheniy sindroma diabeticheskoi stopy*. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb, 2011. [in Russian]
 22. Токмакова А.Ю., Доронина Л.П., Страхова Г.Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения. *Сахарный диабет*. 2010; 4: 63–8. / Tokmakova A.Yu., Doronina L.P., Strakhova G.Yu. *Khronicheskie rany i sakharnyi diabet: sovremennaya konceptsiya i perspektivy konservativnogo lecheniia*. *Sakharnyi diabet*. 2010; 4: 63–8. [in Russian]
 23. Храмылин В.Н. Метод ультразвуковой кавитации в комплексной терапии хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Вестн. РГМУ*. 2004; 6 (37): 32–7. / Khramilin V.N. *Metod ul'trazvukovoi kavitatsii v kompleksnoi terapii khronicheskikh ran nizhnikh konechnostei u bol'nykh sakharным диабетом*. *Vestn. RGMU*. 2004; 6 (37): 32–7. [in Russian]
 24. Храмылин В.Н. Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2005; 4: 1–8. / Khramilin V.N. *Sovremennyye aspekty mestnogo lecheniia khronicheskikh ran nizhnikh konechnostei u bol'nykh sakharным диабетом*. *Sakharnyi diabet*. 2005; 4: 1–8. [in Russian]
 25. Штильман М.Ю., Нефедов В.И., Чумбуридзе И.П., Явруян О.А. Вакуум-терапия при хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы, осложненным флегмоной. *Международная научно-практическая конференция «Вакуумная терапия ран у детей и взрослых»*. М., 2013; с. 64–5. / Stil'man M.Yu., Nefedov V.I., Chumburidze I.P., Iavruyan O.A. *Vakuum-terapiia pri khirurgicheskom lechenii bol'nykh s sindromom diabeticheskoi stopy, oslozhenным flegmonoi*. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Vakuumnaya terapiia ran u detey i vzroslykh»*. M., 2013; s. 64–5. [in Russian]

- Mezhdunarodnaia nauchno-prakticheskaia konferentsiia «Vakuumnaia terapiia ran u detei i vzroslykh». M., 2013; s. 64–5. [in Russian]*
26. Andersen CA. Diabetic limb preservation: defining terms and goals. *Foot Ankle Surg* 2010; 1: 106–7.
 27. Andros G, Armstrong DG, Attinger C et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds. *Vasc Dis Manage* 2006; 23 (4): 211–6.
 28. Frykberg RG, Bevilacqua NJ, Habershaw G. Surgical off-loading of the diabetic foot. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010; 100 (5): 369–84.
 29. Gersbater MA, Londahl M, Nyberg P et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52 (3): 398–407.
 30. Kalish J, Hamdan A. Management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg* 2010; 51 (2): 476–86.
 31. Kiliç A, Ozkaya U, Sökücü S et al. Use of vacuum-assisted closure in the topical treatment of surgical site infections. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009; 43 (4): 336–42.
 32. Mendonca DA, Cosker T, Makwana NK. Vacuum-assisted closure to aid wound healing in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int (UK)* 2005; 26 (9): 761–6.
 33. Nather A, Bee CS, Huak CY et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 23–29.
 34. Sobn MW, Stuck RM, Pinzur M et al. Lower-extremity amputation risk after charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 2010; 33 (1): 98–100.
 35. Wagner FW. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic and dysvascular foot problems. In: *The American Academy of Orthopaedic Surgeons instructional course lectures*. St. Louis.: Mosby Year Book, 1979; p. 143–65.
 36. Wagner FM. The diabetic foot. *Orthopedics* 1987; 10: 163–71.
 37. Weigelt JA. Diabetic foot infections: diagnosis and management. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11 (3): 295–8.

Сведения об авторах

Розанов Валерий Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО ИПК

Болотников Александр Иванович – д-р мед. наук, глав. врач ФГБУЗ КБ №123

Розанова Мария Валерьевна – клин. ординатор ФГБОУ ДПО ИПК

Островский Евгений Михайлович – канд. мед. наук, зав. центром гнойной хирургической инфекции ФГБУЗ КБ №123

———— * ————

Локальный микробиологический мониторинг как инструмент рациональной антибактериальной политики

А.Л.Левит, О.Г.Малкова[✉], А.М.Шарипов, А.А.Волков, А.В.Джапакова
ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1. 620102, Россия,
Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Нерациональное и бесконтрольное применение антибиотиков неизбежно ведет к неуклонному росту резистентности возбудителей, что в настоящее время уже выходит за рамки сугубо медицинской проблемы. Но часто новые идеи по решению этой сложной задачи основываются на признании старых истин – профилактике и борьбе с инфекциями за счет лучшей гигиены в медицинских учреждениях, создании локальных систем контроля за резистентными возбудителями. Цель работы – на основании изучения структуры локального микробиологического пейзажа определить наиболее эффективные препараты для стартовой эмпирической антимикробной терапии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильной областной клинической больницы крупного промышленного региона. Был проведен ретроспективный анализ общей популяции реанимационных пациентов в период с января по декабрь 2013 г. (n=5128). Пациенты, переведенные в ОРИТ СОКБ №1 из ОРИТ Свердловской области (n=113), были стратифицированы на группы риска по наличию мультирезистентных штаммов госпитальной инфекции, в каждой из которых изучена структура возбудителей инфекции в гемокультуре, бронхоальвеолярном аспирате, уринокультуре и раневом отделяемом. В ходе исследования учитывались характер основного и сопутствующих заболеваний, сроки появления госпитальной инфекции и чувствительность выявленных возбудителей к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, эмпирическая антимикробная терапия.

[✉]olga.malkova@mail.ru

Для цитирования: Левит А.Л., Малкова О.Г., Шарипов А.М. и др. Локальный микробиологический мониторинг как инструмент рациональной антибактериальной политики. Инфекции в хирургии. 2015; 2: 31–35.

Local microbiological monitoring as a tool rational antibacterial policy

A.L.Levit, O.G.Malkova[✉], A.M.Sharipov, A.A.Volkov, A.V.Dzhapakova
620102, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Volgogradskaya, d. 185

Unreasonable and uncontrolled use of antibiotics inevitably leads to the steady growth of the pathogen resistance, which now goes beyond the purely medical problem. But often new ideas to solve this complex problem are based on the recognition of old truths, i.e., the prophylaxis and control of infections due to better hygiene in health care facilities, the establishment of local monitoring systems for resistant pathogens. The purpose of the present work was to study the structure of the local microbial landscape and to determine the most efficient agents for initial empiric antimicrobial therapy in ICU patients of the Multidisciplinary Clinical Hospital. A retrospective analysis of the general population of ICU patients was conducted in the period from January to December 2013 (n=5128). Patients transferred to the ICU of Regional Clinical Hospital from the ICUs of the Sverdlovsk region (n=113) were stratified into risk groups by the presence of multiresistant strains of nosocomial infection. The structure of pathogens in blood cultures, broncho-alveolar aspirate, urine culture and wound discharge was studied in each group. In the study, we took into consideration the nature of the main and concomitant diseases, time of appearance of nosocomial infection, and the sensitivity of detected pathogens to antimicrobial agents.

Key words: antibiotic resistance, empirical antimicrobial therapy.

[✉]olga.malkova@mail.ru

For citation: Levit A.L., Malkova O.G., Sharipov A.M. et al. Local microbiological monitoring as a tool rational antibacterial policy. Infection in Surgery. 2015; 2: 31–35.

Введение

Нерациональное и бесконтрольное применение антибиотиков неизбежно ведет к неуклонному росту резистентности возбудителей. Еще в 1945 г. в интервью «New York Times» Александр Флеминг призывал остановить чрезмерное использование пенициллина, чтобы замедлить развитие резистентности [1]. Сегодня, спустя почти 70 лет, в США более 15% выделенных штаммов синегнойной палочки – возбудителя каждого десятого случая внутрибольничной инфекции – устойчивы к 3 и более классам антибиотиков, а около 5% – к 5 классам [2]. По

причине госпитальных инфекций в США ежегодно умирают 90 тыс. человек, а в Европе эта цифра достигает 25 тыс. При этом расходы здравоохранения и трудовые потери превышают 1,5 млрд евро [3]. В России проблема устойчивости к антибиотикам ряда микроорганизмов принимает угрожающие масштабы. Так, по данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), до 16% синегнойной палочки и 70% штаммов кишечной палочки в стационарах России устойчивы ко всем используемым в клинике антибиотикам [4].

Инфекции, вызванные устойчивыми штаммами, имеют более тяжелое течение, увеличивают продолжительность пребывания пациента в стационаре, часто требуют применения комбинированной антибиотикотерапии с использованием резервных препаратов, а также сопровождаются более высокой летальностью. Однако в настоящее время резистентность возбудителей инфекции уже выходит за рамки сугубо медицинской проблемы. В ежегодном докладе о глобальных рисках на Всемирном экономическом форуме было отмечено, что «...возможно, величайший риск...для

Таблица 1. Стратификация госпитализированных пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза с целью определения тактики эмпирической терапии [10].

	1-й тип	2-й тип	3-й тип	4-й тип
Обращение за медицинской помощью	Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 6 мес	Обращение за медицинской помощью (в том числе предыдущие госпитализации в течение 6 мес, стационар на дому или дневной стационар, гемодиализ, нахождение в учреждениях длительного ухода)	Длительная госпитализация или инфекция, последующая за инвазивными процедурами	Пациенты 3-го типа с лихорадкой длительностью более 4–6 дней, резистентной к адекватной антибактериальной терапии и наличием следующих факторов: 1) распространенная (от двух локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 2) наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза - в/в катетер - хирургическое вмешательство на органах брюшной полости - выраженный мукозит - полное парентеральное питание - применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессанта
Терапия антибиотиками	Не было в течение последних 90 дней	Предшествующая антибактериальная терапия (в последние 90 дней)	Предшествующая антибактериальная терапия	
Характеристики пациента	Пациент без сопутствующей патологии	Множественная сопутствующая патология (хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, сахарный диабет, хроническая алкогольная интоксикация, наркомания, ВИЧ или другой иммунодефицит)	Тяжелое течение основного заболевания или наличие коморбидности	

здоровья человека приходит в виде устойчивых к антибиотикам бактерий...» [5]. В 2013 г. профессор Салли Девис, главный медицинский советник Великобритании, предложила включить устойчивость к антибиотикам в список угроз национальной безопасности наряду с терроризмом [6].

Борьба с антимикробной резистентностью началась не вчера. В ноябре 2009 г. Американское общество инфекционных болезней (IDSA) анонсировало проект «10×20», согласно которому к 2020 г. предполагалось разработать 10 новых антибиотиков, активных прежде всего в отношении возбудителей госпитальных инфекций. Однако если в 1983–1987 гг. в мире было зарегистрировано 16 новых препаратов, то в 2008–2012 – всего 2. Становится совершенно очевидным, что нужны другие подходы к решению существующей проблемы [7]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила пакет мер для борьбы с лекарственной устойчивостью, которые включают усиление эпиднадзора и лабораторного потенциала, обеспечение бесперебойного доступа к основным препаратам гарантированного качества, регулирование и стимулирование рационального использования лекарств, усиление профилактики инфекций и борьбы с ни-

ми, поддержку инноваций и научных исследований [3].

В 2011 г. все страны Европы поддержали стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам, ключевой аспект которого – систематический учет случаев резистентности и строжайший контроль применения антибиотиков. В 2012 г. в Европе и Центральной Азии начала работать сеть по эпиднадзору за устойчивостью к антимикробным препаратам (CAESAR). Кроме того, Европейское бюро ВОЗ и Университет Антверпена (Бельгия) работают над учреждением сети по сбору данных об использовании антимикробных препаратов для стран, которые не участвуют в CAESAR [8].

По мнению доктора Кейджи Фукуда, помощника Генерального директора ВОЗ по безопасности здравоохранения, в связи с отсутствием оперативных и согласованных действий мир вступает в эпоху, когда антибиотики теряют эффективность, и обычные инфекции и незначительные травмы, которые можно было излечить в течение многих десятилетий, сейчас могут снова приводить к гибели людей. В докладе ВОЗ «Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору» отмечается: такие ключевые механизмы противодействия

устойчивости к антибиотикам, как базовые системы отслеживания и контроль развития резистентности, имеют определенные недостатки, при этом во многих странах они просто не действуют [3]. Необходимы новые подходы, основанные на переосмыслении самой природы резистентности, разработка новых методов исследования самих антибиотиков, изучение других способов лечения бактериальных инфекций, разработка вакцин и т.д. [9].

Но часто новые идеи основываются на признании старых истин. Они заключаются в профилактике инфекции на самом раннем этапе за счет лучшей гигиены, борьбы с инфекциями в медицинских учреждениях, создании локальных систем контроля за резистентными возбудителями.

Цель работы – на основании изучения структуры локального микробиологического пейзажа определить наиболее эффективные препараты для стартовой эмпирической антимикробной терапии у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильной областной клинической больницы крупного промышленного региона в зависимости от группы риска наличия мультирезистентных штаммов (МРШ) госпитальной инфекции.

Материалы и методы

Микробиологический мониторинг госпитальной инфекции в ОРИТ ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1 проводится с 1998 г.

За период с января по декабрь 2013 г. через реанимационные койки СОКБ №1 прошли 5128 пациентов. В 6,2% случаев (у 320 пациентов) зарегистрирована госпитальная инфекция разной локализации, подтвержденная 500 положительными результатами микробиологического исследования гемокультуры, бронхоальвеолярного аспирата и уринокультуры, что составило в долевом отношении 24, 50,8 и 25,2% соответственно.

Среди всех пациентов ОРИТ была выделена группа (n=113), перегоспитализированных в ОРИТ областной больницы из разных лечебных учреждений области, которые были стратифицированы на группы риска по наличию МРШ госпитальной инфекции (табл. 1).

В общей популяции реанимационных пациентов, а также в каждой из групп риска стратифицированных больных была изучена структура возбудителей инфекции в гемокультуре, бронхоальвеолярном аспирате, уринокультуре и раневом отделяемом. В ходе исследования учитывался характер основного и сопутствующих заболеваний, также были проанализированы сроки появления госпитальной инфекции и чувствительность выявленных возбудителей госпитальной инфекции к антибактериальным препаратам.

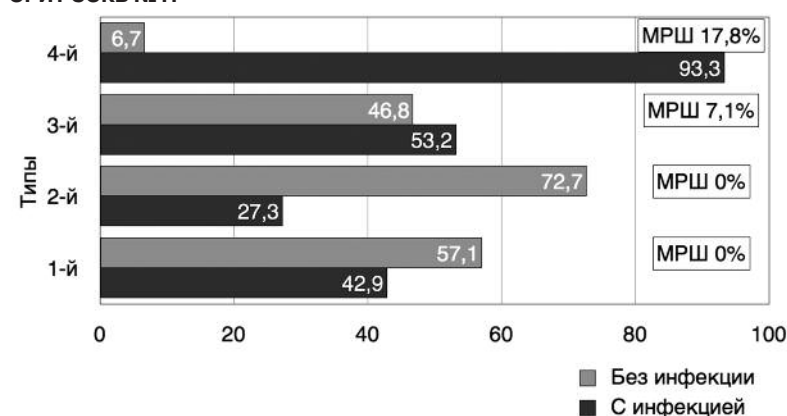
Результаты и их обсуждение

Проводимый в нашем отделении с 1998 г. мониторинг микробиологического пейзажа позволил выявить следующие особенности. В гемокультуре из года в год традиционно преобладает грамположительная микрофлора (от 78,1% в 2008 г. до 64% – в 2013 г.), представленная в подавляющем большинстве. Однако в последние 3 года отмечается устойчивый рост доли грамотрицательных возбудителей, высеваемых в гемокультуре (от 21,9% в 2008 г. до 36% – в 2013 г.), среди которых ведущие позиции занимают *Acinetobacter baumannii* и *Burkholderia cepacia*. В бронхоальвеолярном аспирате неизменно преобладают грамотрицательные микроорганизмы (80–93,6%), среди которых наиболее часто высеваются *Pseudomonas aeruginosa* (около 30–45%) и *A. baumannii* (в среднем 35–22%), а в последние 3 года отмечается устойчивый рост *B. cepacia* – от 8 до 27%. Значительно изменилась структура госпитальных возбу-

Таблица 2. Частота случаев госпитальной инфекции в популяции реанимационных пациентов СОКБ №1 (2013 г.)

Показатель	Всего
Всего пациентов	5128
Общее количество койко-дней	8491
Средний койко-день	4,24±2,1
Число пациентов с подтвержденной госпитальной инфекцией	320 (6,24% от всех)
Вентилятор-ассоциированная пневмония (на 1000 дней ИВЛ)	6,72
Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (на 1000 дней ИВЛ)	18
Катетер-ассоциированная инфекция (на 1000 дней катетеризации)	5,1
ИМВП (на 1000 дней катетеризации)	15

Частота развития мультирезистентных штаммов госпитальной инфекции в зависимости от типа стратификации госпитализированных пациентов в ОРИТ СОКБ №1.



дителей инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). Если в 2008 г. 29% составляли грамположительные возбудители инфекции, 27% – грамотрицательные, а 44% – грибы, то, начиная с 2010 г., отмечается резкий рост грамотрицательных возбудителей (до 64%) и существенное снижение доли грибов (до 1,8%). Доля грампозитивной микрофлоры остается на уровне 22,6–33%. Среди возбудителей уроинфекции на ведущих позициях остаются *Enterococcus* spp. (25–32%), *Escherichia coli* (10–25%), *Klebsiella pneumoniae* spp. *pneumonia* (22–28%). За последние 3 года выявлен рост доли *A. baumannii* с 3 до 15% в общей структуре возбудителей ИМВП.

В табл. 2 представлены данные по частоте развития случаев госпитальной инфекции за 2013 г.

Возбудители грамположительной инфекции на сегодняшний день не являются проблемными, поскольку практически в 100% демонстрируют чувствительность к ванкомицину, линезолиду и тигециклину. Отмечена положительная динамика в виде восстановления чувствительности *Staphylococcus* spp. к оксацилину с 32% в 2008 г. до 90% – к 2013 г.

В табл. 3 представлены данные антибиотикорезистентности наиболее часто высеваемых в ОРИТ СОКБ

№1 штаммов возбудителей грамотрицательной госпитальной инфекции за период 2009–2013 гг.

Проведенная стратификация перегоспитализированных из стационаров Свердловской области реанимационных пациентов (n=113) на группы по риску развития резистентных возбудителей позволила выявить вероятную частоту развития мультирезистентной госпитальной инфекции в зависимости от типа (см. рисунок). При первичном микробиологическом исследовании биологических сред (гемокультура, бронхоальвеолярный аспират, уринокультура, раневое отделяемое) у 98 пациентов из 113 на момент перегоспитализации в ОРИТ СОКБ №1 были выявлены положительные результаты (всего – 241 положительный результат).

В группу 1-го типа, с наиболее низким риском наличия МРШ, вошли 7 пациентов без сопутствующей патологии. У 2 пациентов на момент перегоспитализации был выявлен инфекция внегоспитального происхождения (гнойный спондилит – 1, острый гнойный средний отит – 1). В раневом отделяемом на момент проведения первичной хирургической санации очага инфекции был выявлен *Stap-*

Таблица 3. Антибиотикорезистентность наиболее часто высеваемых в ОРИТ СОКБ №1 штаммов возбудителей госпитальной инфекции (2009–2013 гг.), %.

Антимикробные препараты	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					<i>Klebsiella pneumoniae. spp. pneumonia</i>					<i>Acinetobacter baumannii</i>				
	2009	2010	2011	2012	2013	2009	2010	2011	2012	2013	2009	2010	2011	2012	2013
Цефтазидим	72,2	70,2	85	72,9	50	94	93,7	100	96,9	57	91,2	91	90,7	98,4	100
Цефоперазон/сульбактам	91	85,7	88	37,5	81,3	83,3	63,6	85,7	43,8	50	54,5	12,5	51,5	92,3	68
Ципрофлоксацин	90	59,8	59,7	60,4	80	75	88	82,6	96,9	57	83,3	81,8	89,3	44,6	91
Офлоксацин	82,6	66,7	100	-	-	72,7	100	100	-	-	100	66,7	-	-	-
Имипенем	73	49,4	67,2	83,3	79	31,5	34,6	16,7	6,3	28,6	15,3	27,6	27	69,2	88
Меропенем	80	69,8	69,6	35,4	79,5	26,1	33,3	23,8	0	0	17,5	7,4	17	6,2	-
Колистин	9	22,7	18,9	4,2	7,7	44	7,7	22,2	6,3	0	27,2	10	18,2	4,6	10
Тигециклин	-	88,3	85,7	70,8	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Амикацин	58	39,7	34,4	52,1	75	50	50	33,3	28	0	78	72,7	55,9	16,9	-
Гентамицин	-	-	-	-	-	71,4	77,4	82,6	68,8	42,8	84,6	91,1	72,8	87,7	79

Таблица 4. Схема стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с тяжелыми инфекциями дыхательных путей

Стратификация риска		
1-й тип	2-й тип	3-й тип
Отправить материал на микробиологическое исследование		
Препарат для стартовой эмпирической терапии		
Ампициллин/сульбактам Левифлоксацин Альтернатива: Моксифлоксацин	Ампициллин/сульбактам Ципрофлоксацин Альтернатива: Цефоперазон/сульбактам Цефтазидим	Цефоперазон/сульбактам Альтернатива: Меропенем Колистин Тигециклин
Продолжить лечение при отсутствии данных посева и получения эффекта		
Переход к целенаправленной терапии при получении результатов посева		
Перейти к эскалации при отсутствии эффекта и данных микробиологического исследования		

Таблица 5. Схема стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом

Стратификация риска
4-й тип
Отправить материал на микробиологическое исследование
Препарат для стартовой эмпирической терапии
Цефоперазон/сульбактам или Карбапенемы + ванкомицин или Карбапенемы + ципрофлоксацин Альтернатива: Тигециклин Колистин + линезолид
Продолжить лечение при получении эффекта и отсутствии данных посева
Переход к целенаправленной терапии при получении данных посева
Перейти к эскалации при отсутствии эффекта и данных микробиологического исследования

hylococcus spp. У 3-го пациента с черепно-мозговой травмой выявлена односторонняя верхнедолевая внегоспитальная пневмония аспирационного генеза. При микробиологическом исследовании бронхоальвеолярного аспирата у данного пациента была выявлена *B. ceracia*. Время появления госпитальных штаммов в данной группе составило $9 \pm 3,93$ сут.

В группу 2-го типа с умеренным риском наличия МРШ вошли 44 пациента с сопутствующей патологией, которые получали антибактериальные препараты в последние 90 дней. Положительные результа-

ты микробиологического исследования были выявлены у 27,3% (12 пациентов из 44), среди которых преобладали пациенты с острой церебральной недостаточностью (острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК – 5, черепно-мозговая травма – 1) и внебольничной пневмонией (n=2). В 47% случаев вероятные возбудители инфекции были выявлены в гемокультуре (8 положительных результатов из 17), которые в 100% случаев принадлежали представителям грамположительной инфекции: *Enterococcus faecalis* – 1, *Staphylococcus spp.* – 7. МРШ госпитальной

инфекции в данной группе пациентов выявлены не были. Средний срок появления госпитальных штаммов составил – $8,04 \pm 3,14$ сут.

В группу 3-го типа с высоким риском наличия МРШ вошли 32 пациента, 40,6% которых на момент перегоспитализации в ОРИТ СОКБ №1 находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ): 5 – с острой церебральной недостаточностью (4 – с ОНМК, 1 – с тяжелой постгипоксической энцефалопатией), 8 – с острой дыхательной недостаточностью (3 – с полинейропатией, 5 – с хронической обструктивной болезнью легких). У 17 из 32 пациентов при повторном микробиологическом обследовании были получены 33 положительных результата: в 12 случаях – в гемокультуре (в 84% был выявлен *Staphylococcus spp.*), в 11 – в бронхоальвеолярном аспирате (28% – *Streptococcus pneumoniae*, 18% – *A. baumannii*, 18% – *P. aeruginosa*, другие – 36%). МРШ были выявлены в 7,1%. Среднее время появления госпитальных штаммов у пациентов группы 3-го типа – $5,41 \pm 2,45$ сут.

В группу 4-го типа с крайне высоким риском наличия полирезистентных штаммов вошли 30 пациентов. Все пациенты данной группы находились на лечении в ОРИТ СОКБ №1 на протяжении более чем

Таблица 6. Схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с ИМВП

Стратификация риска		
2-й тип	3-й тип	4-й тип
Отправить материал на микробиологическое исследование		
Препарат для стартовой эмпирической терапии		
Ципрофлоксацин Ампициллин/сульбактам	Ципрофлоксацин Ампициллин/сульбактам Альтернатива: Пиперацillin/тазобактам	Цефоперазон/сульбактам Альтернатива: Карбапенемы
Продолжить лечение при получении эффекта и отсутствии данных посева		
Переход к целенаправленной терапии при получении данных посева		
Перейти к эскалации при отсутствии эффекта и данных микробиологического исследования		

1 нед, получали антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия. У них имелись факторы риска развития инвазивного кандидоза, а именно: наличие внутривенного катетера, ИВЛ, проведенное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, включение в состав интенсивной терапии полного парентерального питания, глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов. Положительные результаты микробиологического обследования были получены у 93,3% (n=28) пациентов, среди которых 36,7% (n=11) составили пациенты с тяжелой сочетанной травмой, 20% (n=6) – пациенты с панкреонекрозом, 16,7% (n=5) – с третичным перитонитом. Из 45 положительных микробиологических тестов на долю раневого содержимого пришлось 44,4% (20% – *K. pneumoniae* spp., БЛРС; 15% – *E. coli*, БЛРС; 15% – *E. faecalis*, 15% – *Enterococcus faecium*), гемокультуры – 24,4% (57% – *Staphylococcus* spp.), бронхоальвеолярного аспирата – 20% (11% – *A. baumannii*, 28% – *P. aeruginosa*, 28% – *V. septicus*), уринокультуры – 11,1% (40% – *K. pneumoniae* ssp. *pneumonia*, БЛРС; 20% – *A. baumannii*). МРШ выявлены в 8 случаях – 17,8%. Среднее время появления госпитальных штаммов составило 3,37±1,31 сут.

Данные микробиологического мониторинга, анализ чувствительности к антимикроорганизмам наиболее часто выявляемых штаммов микроорганизмов позволили нам использовать схемы стартовой эмпирической антимикробной терапии для пациентов с тяжелой инфекцией дыхательных путей, тяжелым абдоминальным сепсисом и ИМВП (табл. 4–6).

Сведения об авторах

Левит Александр Львович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1, глав. внештатный анестезиолог-реаниматолог Минздрава Свердловской области

Малкова Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1. E-mail: olga.malkova@mail.ru

Шаринов Артем Мансурович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1

Волков Артем Александрович – канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1

Джапакова Алевтина Валерьевна – врач-микробиолог отд-ния лабораторной диагностики ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница №1

Заключение

Проблема антибиотикорезистентности в настоящее время является актуальной и для нашего здравоохранения. Одним из основных мероприятий по сдерживанию роста антибиотикорезистентности и рациональному использованию антимикробных препаратов является постоянное мониторирование микробиологического пейзажа в лечебных учреждениях, поскольку микробиологический пейзаж каждого отдельно взятого стационара является в своем роде «уникальным». Следовательно, стартовая эмпирическая антимикробная терапия должна быть специфичной. Используемые нами подходы позволяют проводить политику рационального применения антимикробных препаратов и сдерживать рост антибиотикорезистентности госпитальных штаммов.

Литература/References

1. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The Future of Antibiotics and Resistance. *N Engl J Med* 2013; 368: 299–302.
2. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34 (1): 1–14.
3. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. WHO Library Cataloguing in Publication Data 2014. 256 pp.
4. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным ис-

пользованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2009. / Nauchnyi otchet o rezultatakh issledovaniia antibiotikorezistentnosti bakterial'nykh vzbuditelei nozokomial'nykh infektsii v otdeleniakh s intensivnym ispol'zovaniem antibiotikov v statsionarakh Rossii (ReVANSb). Nauchno-issledovatel'skii institut antimikrobnai khimioterapii. Smolensk, 2009. [in Russian]

5. Howell L et al. Global risks 2013, eighth edition: an initiative of the Risk Response Network. World Economic Forum 2013.
6. Gallagher J. Analysis: Antibiotic apocalypse. 11 March 2013. BBC News <http://www.bbc.com/news/health-21702647>
7. Infectious Diseases Society of America. White paper: recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1031–46.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2013.
9. Spellberg B. The future of antibiotics. *Critical Care* 2014; 18: 228.
10. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, С.В.Яковлева. М., 2012. / Strategiya i taktika primeneniya antimikrobnnykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii. Rossijskie natsionalnye rekomendatsii. Pod red. V.S.Savel'eva, B.R.Gelfanda, S.V.Yakovleva. M., 2012. [in Russian]

Пути оптимизации антимикробной терапии абдоминальных хирургических инфекций в условиях роста антибиотикорезистентности

Б.Р.Гельфанд¹, Б.З.Белоцерковский^{1,4}, Т.В.Попов^{1,3}, Д.Н.Проценко^{1,2}, Е.Б.Гельфанд¹,
М.А.Магомедов^{1,2}, Т.В.Нархова⁵, Т.Н.Леонтьева⁴

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 117049, Россия, Москва, Ленинский пр-т., д. 8;

³ГБУЗ Городская клиническая больница им. В.М.Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы. 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26;

⁴АНО Центральная клиническая больница Святителя Алексия, Митрополита Московского Московской патриархии Русской православной церкви. 119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т., д. 27;

⁵ГБУЗ Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения г. Москвы. 115580, Россия, Москва, Ореховый б-р., д.49, корп. 1

Мы изучили этиологическую структуру интраабдоминальных инфекций (ИАИ) у 228 пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары г. Москвы с 2012 по 2015 г. Ведущее место в микробиологическом спектре занимают энтеробактерии, причем при внебольничных ИАИ наиболее часто выделяли *Escherichia coli*, а при нозокомиальных – *Klebsiella pneumoniae*. Высокую активность в отношении внебольничных энтеробактерий сохраняют защищенные амино- и уреидопенициллины, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны и карбапенемы, включая эртапенем. Распространенность продуцентов β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) среди энтеробактерий-возбудителей внебольничных ИАИ приближается к 20%, в связи с чем у пациентов, имеющих ФР полирезистентных возбудителей, оправдано применение карбапенемов. Карбапенемы являются единственной группой антимикробных препаратов для парентерального введения, чувствительность нозокомиальных энтеробактерий к которым превышает 60%. В связи с микробиологическим полиморфизмом нозокомиальных ИАИ, карбапенемы 2-й группы (дорипенем, меропенем, имипенем/циластатин) могут быть назначены в комбинации с ванкомицином, линезолидом, тигециклином, аминогликозидами и противогрибковыми препаратами. Существенные разногласия между критериями EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) и CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) затрудняют применение результатов микробиологических исследований в клинической практике. Мы применили дорипенем у 78 лиц с осложненными ИАИ, у 42 из них инфекционный процесс в брюшной полости сочетался с нозокомиальной пневмонией, у 12 – с инфекциями области хирургического вмешательства. Клиническая эффективность у пациентов с внебольничными инфекциями составила 75,0% а при нозокомиальных ИАИ – 64,8%. Нежелательные явления были редки: в 2 случаях отметили диарею, не потребовавшую смены антимикробной терапии. Наши наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности дорипенема у пациентов с осложненными ИАИ.

Ключевые слова: интраабдоминальные инфекции, антимикробная терапия, резистентность, карбапенемы, дорипенем

✉mma16@bk.ru

Для цитирования: Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Попов Т.В. и др. Пути оптимизации антимикробной терапии абдоминальных хирургических инфекций в условиях роста антибиотикорезистентности. Инфекции в хирургии. 2015; 13 (2): 36–47.

Ways to optimize antimicrobial therapy in patients with intraabdominal surgical infections in the context of increasing resistance to antibiotics

B.R.Gelfand¹, B.Z.Belotserkovskiy^{1,4}, T.V.Popov^{1,3}, D.N.Protsenko^{1,2}, E.B.Gelfand¹, M.A.Magomedov^{1,2},
T.V.Narkhova⁵, T.N.Leonteva⁴

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t., d. 8;

³M.V.Buyanov City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 115516, Russian Federation, Moscow, ul. Bakinskaia, d. 26;

⁴Saint Alexiy Central Clinical Hospital, Metropolitan of Moscow The Moscow Patriarchate of The Russian Orthodox Church. 119071, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t., d. 27;

⁵Diagnostic center (Center of laboratory tests) of the Department of Health of Moscow. 115580, Russian Federation, Moscow, Orekhovyi b-r., d.49, korp. 1

Over the four years from 2012 to 2015 we were studying the etiological structure of intraabdominal infections (IAI) in patients admitted to Moscow tertiary hospitals. Enterobacteriaceae are considerably involved in the etiology of IAI, with *Escherichia coli* being the main infectious agent in community-acquired infections and *Klebsiella pneumoniae* in nosocomial infections. Protected amino- and ureidopenicillins, cephalosporins of the 3rd generation, fluoroquinolones and carbapenems, including ertapenem, remain active against community-acquired *Enterobacteriaceae*. Twenty percent of the latter are resistant to cephalosporins of the 3rd

generation due to the production of extended spectrum β -lactamases. It would be appropriate to prescribe carbapenems to patients with risk factors of multidrug resistant pathogens. Carbapenems are the only group of parenteral antibiotics which are highly active against nosocomial *Enterobacteriaceae*. Doripenem, meropenem and imipenem/cilastatin can be combined with vancomycin, linezolid, tigeciclin, aminoglycosides and antifungals in nosocomial infections. Significant differences between EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) and CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) criteria make it difficult to apply the results of microbiological tests to clinical practice. We prescribed doripenem to 78 patients with complicated IAI. In 42 of them, IAI were accompanied by nosocomial pneumonia and in 12 patients by surgical site infections. The clinical efficacy of doripenem was 75.0% in patients with community-acquired IAI and 64.8% in patients with nosocomial IAI. Adverse events were rare (two cases of diarrhea). We concluded that doripenem is effective and safe for patients with complicated IAI.

Key words: intraabdominal infections, antimicrobial therapy, resistance, carbapenems, doripenem.

✉mma16@bk.ru

For citation: Gelfand B.R., Belotserkovskiy B.Z., Popov T.V. et al. Ways to optimize antimicrobial therapy in patients with intraabdominal surgical infections in the context of increasing resistance to antibiotics. *Infections in Surgery*. 2015; 13 (2): 36–47.

Часть 1. Микробиологическое обоснование адекватной антимикробной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций на современном этапе

Адекватная и своевременно начатая антимикробная терапия (АМТ) является неотъемлемым компонентом лечения осложненных интраабдоминальных инфекций (ОИАИ).

В последние годы были опубликованы Российские национальные рекомендации «Стратегия и тактика применения антимикробных препаратов (АМП) в лечебных учреждениях в России» [14] и «Абдоминальная хирургическая инфекция» [1], в которых была подчеркнута необходимость стратификации пациентов в зависимости от наличия факторов риска (ФР) инфицирования полирезистентными возбудителями и сформулированы конкретные рекомендации по АМТ разных видов осложненных инфекций брюшной полости и забрюшинного пространства. Вместе с тем экстраполяция данных отечественных, а тем более зарубежных исследований на повседневную клиническую практику конкретных лечебных учреждений представляется не вполне правомочной. Следует учитывать, что микробиологический спектр и профиль антибиотикорезистентности возбудителей имеют местные особенности и изменяются с течением времени, таким образом залогом успеха АМТ служит локальный микробиологический мониторинг.

Целями настоящей работы были изучение современной этиологии внебольничных и нозокомиальных ОИАИ и разработка на основании этих данных локальных рекомендаций по АМТ.

Материал и методы исследования

Анализировали результаты микробиологических исследований перитонеального выпота и образцов инфицированных тканей у 228 пациентов с ОИАИ, госпитализированных в несколько многопро-

фильных стационаров г. Москвы в 2012–2015 гг. У 189 больных с установленной этиологией инфекционного процесса, вошедших в исследование, ОИАИ были внебольничными, а у 39 – развились в условиях стационара. Нозологическая характеристика включенных в исследование лиц приведена в табл. 1, 2.

Диагноз ОИАИ устанавливали на основе клинических данных, данных ультрасонографии брюшной полости, интраоперационно, также подтверждали микробиологическим исследованием. Материал для микробиологического исследования (перитонеальный экссудат, образцы инфицированных тканей) получали интраоперационно или путем пункции жидкостных скоплений под контролем ультразвука и доставляли в микробиологическую лабораторию в транспортных средах типа Amies с ватными тампонами («Transystem», Coran, Италия; «Deltalab», Испания). Бактериологические и микологические исследования производили в ГБУЗ Диагностический центр (Центр лабораторных исследований). Учитывали лишь оригинальные штаммы. Возбудителей с одинаковым фенотипом резистентности, выделенных последовательно от одного и того же больного, в расчет не принимали. Идентификацию микроорганизмов осуществляли двумя методами: по ферментативной активности и с помощью принципа матричной лазерной десорбционной времяпролетной (MALDI-TOF) масс-спектрометрии. Для реализации первого метода применяли тест-системы MicroScan Walk Away 96 plus («Сименс») и MicroScan Walk Away SI (Dade Behring). Для MALDI-TOF масс-спектрометрии использовали масс-спектрометры «Microflex» («Bruker») с панелями на 96 ячеек. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к АМП методом последовательных микроразведений проводили с помощью автоматических бактериологических анализаторов Microscan WalkAway и Vitek2. Полу-

ченные результаты автоматически оценивались экспертной компьютерной программой, основанной на принципах CLSI-2009 (Clinical and Laboratory Standards Institution) [6], а затем ретроспективно по системе EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2015 г. [30]. При содействии сотрудников НИИ антимикробной химиотерапии (ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Росздрава) определили механизмы устойчивости выделенных грамотрицательных возбудителей к АМП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Из перитонеального выпота пациентов с внебольничными ОИАИ выделили в общей сложности 258 возбудителей, а от больных с нозокомиальными инфекциями (НИ) – 128 штаммов (табл. 3).

Наиболее распространенным возбудителем внебольничных ОИАИ вполне предсказуемо оказалась кишечная палочка – на долю *E. coli* пришлось почти 40% в этиологическом спектре. Второе место принадлежит роду *Klebsiellae* (11,5%). Третье место по распространенности (10,5%) поделили коагулазонегативные стафилококки и анаэробы. Энтерококки, стрептококки и синегнойная палочка занимают по 5,8%, ацинетобактерии – 3,4%.

По нашим данным, микробный спектр нозокомиальных интраабдоминальных осложнений более разнообразен, сравнительно больший удельный вес, чем при внебольничных инфекциях брюшной полости, имеют клебсиеллы, энтерококки, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens* и неферментирующие возбудители, отличающиеся повы-

Таблица 1. Распределение пациентов с внебольничными ОИАИ по основному заболеванию

Заболевания	Число больных	
	абс.	%
Острый аппендицит	75	39,6
Острый холецистит	57	30,1
Перфорации язв желудка и двенадцатиперстной кишки	6	3,2
Дивертикулит	6	3,2
Перфорации опухолей	18	9,5
Панкреонекроз	6	3,2
Перфорации мочевого пузыря	3	1,6
Ущемленные грыжи с некрозом кишки	6	3,2
Острые нарушения мезентериального кровообращения с некрозом кишки	6	3,2
Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин	6	3,2
Итого	189	100,0

Таблица 2. Распределение пациентов с нозокомиальными ОИАИ по виду инфекционного осложнения

Осложнение	Число больных	
	абс.	%
Несостоятельность анастомозов желудочно-кишечного тракта с развитием перитонита и/или формированием абсцессов брюшной полости	14	35,9
Перфорации острых язв желудочно-кишечного тракта	5	12,8
Некрозы кишки	4	10,3
Инфицированный панкреонекроз	13	33,3
Острые нарушения мезентериального кровообращения	3	7,7
Итого	39	100,0

Таблица 3. Микробиологическая структура внебольничных и нозокомиальных ИАИ

Возбудители	Число возбудителей внебольничных ОИАИ		Число возбудителей нозокомиальных ОИАИ		Достоверность различий, p
	абс.	%	абс.	%	
Все грамположительные аэробы	66	25,5	31	24,2	
<i>S. aureus</i>	9	3,4	6	4,7	
CoNS	27	10,5	10	7,8	
<i>Enterococci</i>	15	5,8	15	11,7	
<i>Streptococci</i>	15	5,8	–	–	
Все грамотрицательные аэробы	165	64,0	90	70,3	
<i>E. coli</i>	102	39,7	10	14,0	0,0000000001
<i>K. pneumoniae</i>	21	8,1	28	21,9	0,00013
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9	3,4	–	–	
<i>Proteus</i> spp.	3	1,2	6	4,7	0,03
<i>Enterobacter</i> spp.	3	1,2	8	6,2	0,004
<i>Citrobacter</i> spp.	3	1,2	2	1,6	
<i>S. marcescens</i>	–	–	2	1,6	
<i>Bce Enterobacteriaceae</i>	141	54,8	56	50,0	0,043
<i>Pseudomonas</i> spp.	15	5,8	10	7,8	
<i>Acinetobacter</i> spp.	9	3,4	14	10,9	0,0036
<i>S. maltophilia</i>	–	–	2	1,6	
Все НФГОБ	24	9,2	26	20,3	0,0024
Анаэробы	27	10,5	–	–	
<i>Candida</i> spp.	–	–	7	5,5	
Итого	258	100,0	128	100,0	

шенной резистентностью к антибиотикам. Лишь у больных с нозокомиальными ИАИ мы отметили инфицирование брюшной полости стенотрофомонадами, причем оба штамма *Stenotrophomonas maltophilia* выделены от больных, ранее по-

лучавших карбапенемы. Инфицирование брюшной полости грибами, по нашим данным, являлось особенностью пациентов с НИ.

За годы исследования из перитонеального выпота 24 из 39 пациентов с нозокомиальными ОИАИ вы-

делили более одного возбудителя. Ассоциации из 2 возбудителей зафиксированы у 7 пациентов, из 3 – у 10 больных, из 4 и более микроорганизмов – у 7. Сочетания возбудителей были чаще всего представлены грамположительной флорой

ДОРИПРЕКС®

Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии
тяжелых госпитальных инфекций

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дорипрекс®

Регистрационный номер: ЛСР-004580/08. Торговое название: Дорипрекс®. Международное непатентованное название: дорипенем. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Состав. Один флакон объемом 20 мл содержит: активное вещество: дорипенема моногидрат - 521,4 мг (эквивалентно дорипенему - 500 мг). Показания к применению. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами: внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Осложненные интраабдоминальные инфекции. Осложненные инфекции мочевыводящей системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. Противопоказания. Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы. Внутривенно.

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии (часы)	Длительность терапии**
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)	500 мг или 1000 мг	каждые 8 ч	1 или 4*	7-14 дней**
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг	каждые 8 ч	1	5-14 дней**
Осложненные инфекции мочевыводящей системы, включая пиелонефрит	500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней**§

* Для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг в течение 1 ч. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 ч. Для лечения пациентов с повышенной клиренсом креатинина ($Cl_{CR} \geq 150$ мл/мин) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч. Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч. Для лечения пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 12 ч.

** Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение (при переходе на пероральную терапию можно назначать фторхинолоны, пенициллины широкого спектра действия в комбинации с клавулановой кислотой, а также антибиотики любой фармакотерапевтической группы).

§ У пациентов с сопутствующей бактериемией длительность терапии может достигать 14 дней.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с клиренсом креатинина >50 мл/мин не требуется коррекции дозы. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от ≥ 30 до ≤ 50 мл/мин) доза дорипенема должна составлять 250 мг каждые 8 ч. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от >10 до <30 мл/мин) доза должна равняться 250 мг каждые 12 ч. Для пациентов с рекомендуемой дозой 1000 мг каждые 8 ч, в виде 4-часовой инфузии, доза должна быть также скорректирована: при средней степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 8 ч, при тяжелой степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 12 ч. Пациенты, находящиеся на диализе. Рекомендации по дозированию препарата у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, приведены в полной версии инструкции по применению. **Пожилые пациенты.** У пожилых пациентов, функция почек которых соответствует их возрасту, коррекции дозы не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Не требуется коррекции дозы. **Побочное действие.** Очень частое и частое: головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** У пациентов, получающих бета-лактамы антибиотиков, могут возникать серьезные, а иногда и летальные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамы антибиотиков. В случае возникновения реакции гиперчувствительности на дорипенем немедленно необходимо сразу же отменить и провести соответствующее лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок) требуют проведения неотложной терапии, включающей введение глюкортикостероидов и прессорных аминов, а также проведение других мер, включающих оксигенотерапию, внутривенное введение жидкостей, а также, при необходимости, антигистаминных препаратов, и поддержание проходимости дыхательных путей. Во время терапии карбапенемами, включая дорипенем, сообщалось о случаях развития судорог (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях дорипенема судороги чаще наблюдались у пациентов с исходными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), нарушениями функции почек и при использовании доз, превысивших 500 мг. Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2-3 недели после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе. При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол, в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника. Следует избегать длительного лечения дорипенемом для предотвращения избыточного размножения резистентных к нему микроорганизмов. Перед применением препарата рекомендуется провести бактериологическое исследование. Необходимо отобрать соответствующие образцы для проведения бактериологического исследования с целью выделения возбудителей, их идентификации и определения их чувствительности к дорипенему. При отсутствии таких данных эмпирический выбор препаратов следует проводить на основании местных эпидемиологических данных и местной структуры чувствительности микроорганизмов. **Длительная заместительная почечная терапия.** Экспозиция метаболита дорипенем-М-1 у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, может быть понижена до уровня, для которого нет данных о безопасности применения препарата *in vivo*. Данный метаболит не проявляет микробиологической активности, и другие возможные фармакологические эффекты неизвестны. Поэтому для пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов. **ИВЛ-ассоциированная пневмония.** Исследование с участием пациентов, госпитализированных в течение не менее 5 дней, у которых диагностирована ИВЛ-ассоциированная пневмония, не подтвердило эффективности 7-дневных курсов дорипенема (по 1 г в виде 4-х часовых инфузий каждые 8 часов), по сравнению с 10-дневными курсами имипенема-циклостатина (по 1 г в виде 1-часовых инфузий каждые 8 часов). Обычная продолжительность лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией, включая вентиляторно-ассоциированную пневмонию, составляет 7-14 дней и определяет степень тяжести заболевания, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: октябрь 2015

000 «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д.2, стр. 1
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.
www.takeda.com.ru



Таблица 4. Чувствительность *Enterobacteriaceae* к АМП

Препараты	Критерии	Число внебольничных штаммов						Число нозокомиальных штаммов					
		Ч		УР		Р		Ч		УР		Р	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Амоксициллин/ клавуланат	CLSI	106	76,4	12	7,9	22	(15,7	14	28,0	9	18,0	27	54,0
	EUCAST	106	76,4	–		34	23,6	14	28,0	–		36	72,0
Пиперацillin/ тазобактам	CLSI	84	91,3	–		8	8,7	35	62,5	–		21	37,5
	EUCAST	8	8,7	72	78,3	12	13,0	6	10,7	20	35,7	30	53,6
Цефотаксим	CLSI	108	78,4	9	6,5	21	21,4	12	21,4	2	3,6	42	75,0
	EUCAST	45	32,7	54	39,1	39	28,2	4	7,1	6	10,7	46	82,2
Имипенем	CLSI	134	99,3	1	0,7	–		46	83,6	3	5,5	6	10,9
	EUCAST	72	53,4	63	46,6	–		33	60,0	16	29,1	6	10,9
Эртапенем	CLSI	90	100,0	–		–		36	75,0	–		12	25,0
	EUCAST	50	55,6	22	24,4	18	20,0	12	25,0	15	31,2	21	43,8
Амикацин	CLSI	135	97,8	–		3	2,2	37	67,3	2	3,6	16	29,1
	EUCAST	75	54,3	60	43,5	3	2,2	17	30,9	20	36,4	18	32,7
Ципрофлоксацин	CLSI	111	78,7	–		30	21,3	10	17,8	6	10,7	40	71,5
	EUCAST	51	36,1	60	42,6	30	21,3	4	7,1	6	10,7	46	82,2
Тигециклин	EUCAST	15	34,9	25	58,1	3	7,0	10	27,8	22	61,1	4	11,1

(стафилококки, энтерококки) и энтеробактериями или неферментирующими грамотрицательными возбудителями – НФГОБ (14 ассоциаций), несколькими грамотрицательными микроорганизмами – в 5 случаях, грибы рода *Candida* одновременно с грамотрицательной флорой выделили у 5 лиц.

Полученные нами данные красноречиво свидетельствуют о преимущественно полимикробном характере нозокомиального инфицирования брюшной полости с участием грамположительной и грамотрицательной флоры, а также грибов, что необходимо учитывать при выборе эмпирического режима АМТ.

При внебольничных ОИАИ микстинфекции наблюдали значительно реже – лишь у 45 из 189 пациентов. В 30 случаях ассоциации состояли из двух микроорганизмов, в 15 – из 3.

Мы изучили и сопоставили чувствительность выделенных нами возбудителей внебольничных и нозокомиальных ОИАИ к АМП. Распределение энтеробактерий по минимальной подавляющей концентрации (МПК), наиболее часто применяемых в клинике АМП, представлено в табл. 4*.

Доля нечувствительных к амоксициллин/клавуланату энтеробактерий-возбудителей внебольничных ОИАИ составляет 23,6%, а нозокомиальных – 72,0%. Высокий уровень устойчивости нозокомиальных энтеробактерий к этому препарату был отмечен еще участниками проекта «РЕЗОРТ» в 2002–2004 гг. [11]. Отмеченный нами уровень ре-

зистентности внебольничных энтеробактерий к защищенным аминопенициллинам соответствует данным С.А.Зузова и соавт., опубликованным в 2009 г. (18,2%), а нозокомиальных – превышает показатель, зафиксированный этой группой авторов (56,2%) [5].

Уровень устойчивости нозокомиальных энтеробактерий к пиперацillin/тазобактаму в нашей серии немногим отличается от зафиксированного в ходе исследования «РЕЗОРТ», участники которого сообщали о 57,6% чувствительности к препарату в 2002–2004 гг. Интерпретацию результатов определения чувствительности энтеробактерий к пиперацillin/тазобактаму затрудняют разногласия между критериями CLSI и EUCAST, однако очевидно, что высокие дозы этого антибиотика с уверенностью можно применять лишь для терапии внебольничных инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*. Невысокая чувствительность энтеробактерий к защищенным амино- и уреидопенициллинам может быть связана с продукцией большинством их штаммов БЛРС, хромосомных β-лактамаз класса С или высоким уровнем продукции β-лактамаз класса А.

Особое значение имеет изучение чувствительности энтеробактерий к цефалоспорином III–IV поколений, широко применяемым во всех отделениях стационара. Резистентность к этим антибиотикам позволяет с достаточной долей вероятности предположить продукцию возбудителями БЛРС. По нашим данным, восприимчивость энтеробактерий к

цефалоспорином III и IV поколений существенно не различалась.

По критериям CLSI 21,7% выделенных нами из перитонеального выпота пациентов с внебольничными инфекциями энтеробактерий оказались нечувствительными к цефалоспорином III поколения. Это вполне соответствует наблюдениям С.А.Зузова и соавт., по данным которых чувствительность внебольничных энтеробактерий к цефотаксиму составила 81,8%. С точки зрения критериев EUCAST, ситуация выглядит значительно серьезней – лишь 1/3 внебольничных энтеробактерий высокочувствительны к цефалоспорином, а 39,1% выделенных штаммов обладают условной резистентностью. Это заключение плохо согласуется с достаточно высокой клинической эффективностью цефалоспоринов III поколения в сочетании с метронидазолом при внебольничных ОИАИ, что свидетельствует об ограниченности ретроспективной переоценки заключений автоматизированной системы, основанных на критериях CLSI необновленных версий, по принципам EUCAST. Дело в том, что первая система считает чувствительными все штаммы с МПК ≤ 2–8 мкг/мл, поэтому чувствительность возбудителям к антибиотикам в меньших разведениях не изучают. Согласно EUCAST изоляты с обозначенной таким образом МПК являются устойчивыми и условно резистентными, поскольку данная система считает чувствительными только штаммы с МПК цефотаксим/цефтриаксона 1 мкг/мл и менее.

*Здесь и далее: суммарное число штаммов меньше приведенного в табл. 3, так как мы не располагаем данными о чувствительности некоторых изолятов к отдельным антибиотикам.

Более чем у 1/2 пациентов с внебольничными инфекциями, инфицированных устойчивыми к цефалоспорином энтеробактериями, в анамнезе имелись указания о недавнем контакте с системой здравоохранения и антибиотикотерапии. В XXI в. отмечено стремительное распространение энтеробактерий, вырабатывающих β -лактамазы, в том числе и вне стационаров [9, 17]. Широкое распространение антибиотикорезистентности послужило побудительным моментом для создания Национальных рекомендаций по стратегии и тактике антимикробной терапии [14], предписывающих стратифицировать пациентов в зависимости от наличия у них ФР инфицирования полирезистентными возбудителями.

Наши наблюдения свидетельствуют также о невосприимчивости подавляющего большинства нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином вне зависимости от применяемых критериев интерпретации значений МПК. За последнее десятилетие устойчивость нозокомиальных энтеробактерий к цефалоспорином III поколения значительно возросла [13], что можно объяснить продукцией БЛРС или хромосомных цефалоспориноаз (AmpC) [11].

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, считают карбапенемы. Почти все энтеробактерии-возбудители внебольничных ИАИ были высокочувствительными к имипенему *in vitro*. Единственный штамм кишечной палочки с МПК имипенема 8 мкг/мл был получен в 2015 г. от больного с аппендикулярным перитонитом, который в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы неоднократно находился на стационарном лечении, а также получал антибиотики по поводу хронического простатита. Применяя критерии CLSI, С.А.Зузов и соавт. в 2006–2009 гг. отметили 100% чувствительность нозокомиальных энтеробактерий к имипенему. Используя эти критерии, можно говорить о еще более высокой чувствительности выделенных нами энтеробактерий к имипенему (99,3%). С точки зрения критериев EUCAST, чувствительны лишь 53,4% *Enterobacteriaceae*.

Вне зависимости от применяемых критериев интерпретации значений МПК следует признать рост нечувствительности энтеробактерий-возбудителей нозокомиальных ОИ-АИ к карбапенемам во втором десятилетии XXI в.; 16,4% выделенных нами штаммов были устойчивы к имипенему. Все энтеробактерии (исключительно клебсиеллы) с

МПК имипенема более 8 мкг/мл были получены от больных отделения реанимации, которым ранее назначали препараты этой группы.

Отмеченный нами рост устойчивости клебсиелл может отражать тенденцию к активному распространению в России их штаммов, резистентных к карбапенемам, которая четко прослеживается с 2010–2012 гг. [16, 28], а также может быть связан с увеличением потребления генериков меропенема в наших стационарах с 2012 г. В источниках, датированных первым десятилетием XXI в., приведены данные о чувствительности 100% энтеробактерий к имипенему и меропенему [10, 11, 13, 15], однако участники проекта «РЕЗОРТ» сообщили о выделении 0,9% условно резистентных и 1,7% резистентных к эртапенему нозокомиальных штаммов клебсиелл, а Е.Л.Рябкова и соавт. – о нечувствительности 0,5% нозокомиальных изолятов кишечной палочки к эртапенему в 2002–2004 гг. С.А.Зузов и соавт. в 2006–2009 гг. выделили 6,3% внутрибольничных энтеробактерий, устойчивых к имипенему. Резистентность к карбапенемам может быть обусловлена несколькими механизмами, но основную угрозу представляют ферменты карбапенемазы, гены которых локализуются на разных подвижных элементах, что обуславливает их способность к быстрому распространению [2, 24, 31]. Все выделенные нами в 2013–2015 гг. устойчивые к карбапенемам штаммы *K. pneumoniae* продуцировали карбапенемазы OXA-48 (класса D). Знание генетических особенностей и механизмов устойчивости выделенных штаммов позволяет выявить источники и проследить пути нозокомиального инфицирования.

Неудивительно, что микробиологическая лаборатория, обслуживающая наш стационар, на основании критериев CLSI-2009 сообщает о 100% чувствительности нозокомиальных энтеробактерий к эртапенему. В то же время наиболее теоретически обоснованные критерии EUCAST рассматривают 20% штаммов как резистентные и 24% – как условно резистентные. Последнее обстоятельство ставит под сомнение возможность широкого применения эртапенема в условиях непрекращающегося роста антибиотикорезистентности при внебольничных ИАИ, по крайней мере приводящих к развитию тяжелого сепсиса. Кроме того, фиксированная схема введения эртапенема затрудняет адаптацию дозы препарата в зависимости от массы тела больного, микробной нагрузки и функции

эфферентных органов. Нам представляется разумным у больных с тяжелыми ИАИ вне зависимости от условий их развития (внебольничные или нозокомиальные) применять карбапенемы 1-й группы (до-рипенем, меропенем, имипенем).

Эртапенем *in vitro* оказался недостаточно активным в отношении нозокомиальных энтеробактерий: согласно критериям CLSI, нечувствительных штаммов было 25%, а по критериям EUCAST – 75%. По нашим наблюдениям, нечувствительные к карбапенемам энтеробактерии продуцировали также и БЛРС, что обуславливало их нечувствительность ко всем β -лактамным антибиотикам.

Широкое распространение нозокомиальных штаммов энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам, требует разработки специальных мер инфекционного контроля, включающих выявление и изоляцию инфицированных и носителей, обязательный мониторинг антибиотикорезистентности и эпидемиологического маркирования карбапенемрезистентных изолятов [29].

На основании критериев CLSI можно говорить о высокой чувствительности внебольничных энтеробактерий к амикацину: 97,8%. С.А.Зузов и соавт. свидетельствуют о чувствительности 88,6% внебольничных энтеробактерий к амикацину. Примечательно, что к этому аминогликозиду оказались восприимчивы 19 из 30 наших штаммов энтеробактерий с МПК цефотаксима более 8 мкг/мл, что свидетельствует о высокой активности амикацина и в отношении внебольничных продуцентов БЛРС. По критериям EUCAST лишь чуть более 1/2 внебольничных энтеробактерий чувствительны к амикацину, а 43,5% штаммов обладают промежуточной резистентностью.

Согласно критериям CLSI 67,3% нозокомиальных энтеробактерий чувствительны к амикацину, а по критериям EUCAST – лишь 30,9%.

Изучение чувствительности выделенных нами энтеробактерий к ципрофлоксацину позволяет сделать вывод об умеренной активности этого фторхинолона в отношении внебольничных штаммов и недостаточной в отношении нозокомиальных. С.А.Зузов и соавт. на основании критериев CLSI-2009 сделали вывод о чувствительности к ципрофлоксацину 74,1% внебольничных энтеробактерий и 31,3% нозокомиальных. Наши данные практически полностью соответствуют наблюдениям коллег из Смоленска. Все устойчивые к цефалоспорином энтеробактерии были также устойчивыми к ципрофлоксацину.

Определение чувствительности энтеробактерий к тигециклину не входит в рутинную практику нашей микробиологической лаборатории. Тем не менее нам удалось определить активность этого глицилциклина *in vitro* в отношении 43 внебольничных и 36 нозокомиальных штаммов клебсиелл и эшерихий (протеи обладают сниженной чувствительностью к тигециклину).

Небольшое количество наблюдений не позволяет делать уверенные выводы, однако складывается впечатление о близкой активности тигециклина в отношении как внебольничных, так и нозокомиальных энтеробактерий.

Тигециклин предлагают для лечения ИАИ, а также инфекций кожи и мягких тканей, вызванных широким спектром грамположительных и грамотрицательных возбудителей, за исключением синегнойной палочки [3]. Препарат привлекает к себе внимание и тем, что к нему нередко оказываются чувствительны карбапенемрезистентные микроорганизмы. Однако наши наблюдения показывают, что более 1/2 штаммов энтеробактерий *in vitro* условно резистентны к этому глицилциклину, что диктует необходимость применять его в максимальных дозах, при локализации инфекции в тех областях, где препарат накапливается в наибольшей степени, а также в составе комбинированной терапии. Вместе с тем действующая в настоящее время инструкция по медицинскому применению тигециклина предлагает лишь одну схему введения – 150 мг в 1-е сутки лечения и 100 мг в последующие, что не дает оснований варьировать дозировку ни в зависимости от массы тела, ни от тяжести состояния больного, ни от микробной нагрузки.

Мы определили чувствительность 10 штаммов *K. pneumoniae* и 8 штаммов *E. coli* к колистину; 16 изолятов имели МПК 0,5 мкг/мл и 2–1 изолятов. Оба показателя, согласно критериям EUCAST, позволяют говорить о чувствительности возбудителя к этому АМП. Несмотря на 100% восприимчивость выделенных нами клебсиелл и эшерихий к колистину, мы не имеем достаточно оснований рекомендовать полимиксины для терапии НИ, поскольку, во-первых, эта группа лекарственных средств обладает выраженной нейтро- и нефротоксичностью и, во-вторых, официально рекомендована лишь для лечения псевдомонадных инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом в виде ингаляций. Для расширения показаний к применению полимиксинов у больных

в критических состояниях необходимы дополнительные исследования [4].

Этиологическое значение НФГОБ составляет, по нашим данным, при внебольничных ОИАИ 9,2%, а при нозокомиальных – более чем в 2 раза больше – 20,3%.

Мы изучили чувствительность 39 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к пиперациллин/тазобактаму. Все 12 внебольничных штаммов с исследованной чувствительностью имели МПК пиперациллин/тазобактама 16 мкг/мл и менее, что по всем критериям расценивается как чувствительность к препарату. Среди нозокомиальных псевдомонад такой показатель МПК имели 4 штамма, МПК 3 изолятов равнялось 64 мкг/мл (по критериям CLSI ранних версий чувствительность, согласно EUCAST – резистентность) и 3 изолятов – 128 мкг/мл, что по всем критериям рассматривают как устойчивость к пиперациллин/тазобактаму. Учитывая такие разногласия, трудно дать определенные рекомендации по применению пиперациллин/тазобактама при НИ, вызванных *P. aeruginosa*, однако в случае принятия такого решения препарат следует назначать в максимальной дозе, в виде продленной инфузии и, вероятно, комбинации с антибиотиками других классов.

Рост всех выделенных нами от пациентов с внебольничными инфекциями псевдомонад подавлялся цефтазидимом и цефепимом в концентрации не более 8 мкг/мл, что свидетельствует о высокой чувствительности к препарату. Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa* оказались более устойчивыми: 5 из 10 выделенных нами штаммов имели МПК цефтазидима более 16 мкг/мл, МПК цефепима 8 из 10 изолятов составила 16 мкг/мл и более, что является признаком нечувствительности вне зависимости от применяемых критериев. Мы выделяли чувствительные к цефепиму штаммы *P. aeruginosa* за цефепиму реже, чем участники исследования «РЕЗОРТ», которые сообщали о 40% чувствительности. Приведенные данные позволяют применять антисинегнойные цефалоспорины в максимальной дозе (для цефепима это 2 г каждые 8 ч) лишь при инфекциях, вызванных штаммами с подтвержденной чувствительностью.

Считают, что карбапенемы 2-й группы обладают высокой активностью в отношении нозокомиальных штаммов синегнойной палочки, что подтверждают данные исследования «РЕЗОРТ» [11] и ранние наблюдения Т.В.Попова [10] (чувствительность *P. aeruginosa* к ими-

пенему 60 и 89% соответственно). К сожалению, микробиологическая лаборатория нашего учреждения рутинно определяет чувствительность псевдомонад лишь к одному карбапенему – имипенему. Единственный внебольничный штамм из 15 имел МПК имипенема 8 мкг/мл, что свидетельствует о его условной резистентности, а остальные были чувствительными с МПК ≤ 4 мкг/мл. Чувствительность нозокомиальных псевдомонад-возбудителей ИАИ к имипенему была значительно ниже: 5 штаммов были устойчивыми с МПК > 16 мкг/мл, 3 имели условную резистентность (МПК 8 мкг/мл) и лишь 2 были чувствительными, о чем свидетельствовала МПК ≤ 4 мкг/мл. Резистентность всех выделенных нами в 2014–2015 гг. псевдомонад была обусловлена продукцией металлобета-лактамаз VIM-2 (класс B).

Данные о резистентности *P. aeruginosa* к имипенему нельзя экстраполировать на другие карбапенемы, поскольку известно, что устойчивость этого возбудителя к меропенему и дорипенему развивается медленнее. S.Sakyo и соавт. установили, что для селекции штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к дорипенему и меропенему, требуется мутация генов OprD, контролирующего инфлюкс, и MexAB-OprM, ответственного за эффлюкс карбапенемов, а для появления имипенемрезистентных штаммов – лишь одного из них. Средняя МПК90 изолятов синегнойной палочки, по данным авторов этого исследования, была для дорипенема 3,2 мкг/мл; меропенема 6,3 мкг/мл и имипенема – 25 мкг/мл [26]. По данным P.Nordman и соавт., опубликовавших свои результаты в 2011 г., дорипенем проявил высокую активность в отношении грамотрицательных возбудителей, сравнимую с таковой меропенема и превосходящую имипенем, при этом МПК90 дорипенема в отношении синегнойной палочки была 8 мкг/мл, меропенема – 32 мкг/мл, а имипенема – 64 мкг/мл и более [23]. По сообщению A.Gales и соавт. дорипенем сохраняет активность в отношении 10,5% штаммов синегнойной палочки, устойчивых к имипенему [18]. S.Mushtaq и соавт. установили, что дорипенем подавлял рост 32,4 и 48,7% штаммов синегнойной палочки, резистентных к имипенему и меропенему соответственно [21].

Семь из 15 выделенных нами из брюшной полости пациентов с внебольничными инфекциями псевдомонад имели МПК ципрофлоксацина 0,5 мкг/мл и менее и были чувствительны к этому фторхинолону по критериям EUCAST, а 8 имели

условную резистентность с МПК 1 мкг/мл. По критериям CLSI-2009 оба этих значения МПК свидетельствуют о чувствительности. Резистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину, по нашим наблюдениям, была существенно выше. Определенная нами чувствительность *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину по критериям CLSI-2009 (3 из 10 штаммов) соответствует результатам исследования «РЕЗОРТ» (34%). Применение критериев EUCAST приводит к заключению о еще более высокой устойчивости – лишь один штамм имел МПК не выше 0,5 мкг/мл. Вне зависимости от применяемых критериев интерпретации МПК наши данные не позволяют рассматривать этот «эталонный» фторхинолон в качестве эффективного антипсевдомонадного препарата при нозокомиальных ИАИ.

Амикацин рассматривают как аминогликозид с высокой антисинегнойной активностью. Различные критерии интерпретации поразному трактуют чувствительность штаммов *P. aeruginosa* с МПК амикацина 16–32 мкг/мл. Согласно критериям CLSI все выделенные нами внебольничные штаммы следует рассматривать как чувствительные, а по критериям EUCAST – лишь 6 из 15. Резистентность нозокомиальных изолятов оказалась существенно выше: 6 из 10 по критериям CLSI и 8 из 10 по EUCAST. Резистентность НФГОБ к разным аминогликозидам обусловлена действием аминогликозидмодифицирующих ферментов разных типов, поэтому имеет смысл определять чувствительность возбудителей не только к амикацину, но и другим представителям этого класса антибиотиков. Комбинированное применение аминогликозидов и β -лактамов (цефалоспоринов, защищенных уреидопенициллинов, карбапенемов с антисинегнойной активностью) способно улучшить результаты лечения [25]. Поскольку аминогликозиды обладают выраженным постантибиотическим эффектом и их бактерицидное действие напрямую зависит от величины максимальной концентрации в плазме, всю суточную дозу этих препаратов следует вводить однократно.

Небольшое число выделенных нами от пациентов с внебольничными ИАИ ацинетобактерий не позволяет делать обоснованные выводы о чувствительности возбудителей к АМП, однако следует отметить высокий уровень устойчивости к сульбактамсодержащим препаратам: 5 из 9 штаммов имели МПК ампициллин/сульбактама 32 мкг/мл и более и 6 из 9 – МПК цефопера-

зон/сульбактама 64 мкг/мл и более. Устойчивыми к имипенему с МПК \geq 16 мкг/мл были 5 из 9 внебольничных ацинетобактерий. По данным субвидового молекулярного генотипирования методом ПЦР в реальном времени, выделенные нами ацинетобактерии продуцировали карбапенемазы ОХА-40 (класс D) и ОХА 24/40. Имипенем – единственный карбапенем, к которому определяли чувствительность НФГОБ – оказался неактивным *in vitro* в отношении нозокомиальных *Acinetobacter spp.*: резистентными с МПК \geq 16 были все выделенные нами штаммы. В литературе есть сообщения о том, что некоторые имипенемрезистентные штаммы могут сохранять чувствительность к дорипенему: согласно A.Somily и соавт., устойчивость полирезистентных *Acinetobacter spp.* к имипенему и дорипенему составила 90,5% в обоих случаях, а к дорипенему – лишь 77,4% [27]. Аминогликозиды и фторхинолоны также не проявили выраженной активности в отношении возбудителей этого рода.

Недостаточная активность большинства β -лактамов, фторхинолонов и аминогликозидов в отношении НФГОБ диктует необходимость поиска альтернативных лекарственных средств. Известно, что наибольшую чувствительность *in vitro* возбудители этой группы проявляют к полимиксидам. Участники проекта «РЕЗОРТ» отметили, что в 2002–2004 гг. доля нечувствительных к полимиксину В штаммов синегнойной палочки не превышала 5,8% [12]. По данным А.А.Мартинovich, чувствительность *Acinetobacter spp.* к колистину и полимиксину В в 2006–2008 гг. была наибольшей и составляла 100 и 99,7% соответственно [8]. К сожалению, наша лаборатория в период исследования не изучала восприимчивость псевдомонад к полимиксидам, а чувствительность ацинетобактерий к колистину определяла лишь выборочно. МПК колистина в отношении всех 10 тестированных штаммов не превышала 0,5 мкг/мл, что свидетельствует о высокой чувствительности *Acinetobacter spp.* этого возбудителя к полимиксинам.

Первый и единственный антибиотик группы глицилциклинов тигециклин обладает высокой активностью в отношении ацинетобактерий, однако рутинную оценку чувствительности *Acinetobacter spp.* к этому препарату затрудняет отсутствие критериев интерпретации МПК. Все 12 штаммов *Acinetobacter spp.*, чувствительность которых к тигециклину была определена, имели МПК \leq 1 мкг/мл.

Примерно 1/4 возбудителей как внебольничных, так и нозокомиальных ИАИ составили грамположительные микроорганизмы. Все золотистые стафилококки, выделенные из брюшной полости пациентов с внебольничными инфекциями, были чувствительными к метициллин/оксациллину и прочим β -лактамам. Из 6 штаммов *Staphylococcus aureus*-возбудителей НИ 3 были чувствительны к оксациллину с МПК \leq 0,25 мкг/мл, а 3 – устойчивы с МПК \geq 4 мкг/мл.

Мы выделяли коагулазонегативные стафилококки из брюшной полости значительно чаще, чем золотистые как при внебольничных инфекциях, так и развившихся в условиях стационара. Коагулазоотрицательные стафилококки были представлены видами *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus capitis*. Внебольничные CoNS были устойчивы к оксациллину в 1/3 случаев (18 штаммов из 27), а нозокомиальные – в 1/2 (5 штаммов из 10). Как внебольничные, так и нозокомиальные стафилококки-возбудители ОИАИ были высокочувствительны к ванкомицину, линезолиду и тигециклину, однако среди CoNS мы выделили два штамма, устойчивых к ванкомицину с МПК \geq 16 мкг/мл.

Энтерококки были получены в 15 случаях от пациентов с внебольничными инфекциями и в таком же количестве – от лиц с нозокомиальными ОИАИ. Распространенность *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, по нашим наблюдениям, одинакова – мы выделили по 7 штаммов каждого вида при внебольничных ИАИ (1 изолят принадлежал к виду *Enterococcus birae*), 7 штаммов – *E. faecalis* и 8 штаммов – *E. faecium* у пациентов с НИ. Внебольничные энтерококки всех видов и нозокомиальные *E. faecalis* были чувствительны к ампициллину с МПК \leq 2 мкг/мл. *E. faecium*, выделенные из перитонеального экссудата пациентов с нозокомиальными ИАИ, оказались устойчивыми к этому аминопенициллину с МПК \geq 16 мкг/мл. По нашим данным, все энтерококки-возбудители ОИАИ, были высокочувствительны к линезолиду и тигециклину, а ванкомицинрезистентными оказались лишь три штамма.

Несмотря на известные трудности культивирования, нам удалось выделить из перитонеального выпота лиц с внебольничными инфекциями 27 штаммов анаэробов, которые принадлежали к родам *Bacteroides*, *Fusobacterium* и *Prevotella*. Рутинное

Таблица 5. Нозологическая характеристика и результаты лечения лиц с ОИАИ, получавших дорипенем

Показания для АМТ	Число больных	Число умерших	
		абс.	%
Внебольничные ИАИ	3	0	0
Внебольничные ИАИ в сочетании с нозокомиальной пневмонией	21	6	28,6
Нозокомиальные ИАИ, за исключением инфицированного панкреонекроза	12	1	8,3
Нозокомиальные ИАИ, за исключением инфицированного панкреонекроза, в сочетании с нозокомиальной пневмонией	21	8	38,1
Инфицированный панкреонекроз	7	1	14,3
Инфицированный панкреонекроз в сочетании с нозокомиальной пневмонией	14	5	35,7
Всего	78	21	26,9

определение антибиотикочувствительности анаэробов не проводят, поскольку известна их высокая восприимчивость к метронидазолу, карбапенемам, защищенным амино- и уреидопеницилинам, цефоперазон/сульбактаму, тигециклину, а также моксифлоксацину.

Заключение

В микробиологическом спектре ОИАИ доминируют энтеробактерии. Ведущим возбудителем внебольничных инфекций брюшной полости, по нашим данным, является *E. coli*, а нозокомиальных – *K. pneumoniae*. Считают, что при развившихся вне стационара инфекциях этиологическое значение НФГОБ незначительно, однако псевдомонады и ацинетобактерии заняли в спектре возбудителей внебольничных ИАИ 9,2%.

Внебольничные энтеробактерии сохраняют достаточную чувствительность к защищенным амино- и уреидопеницилинам, цефалоспорином III–IV поколений, карбапенемам 1- и 2-й групп, тигециклину, амикацину и ципрофлоксацину. Около 20% энтеробактерий-возбудителей внебольничных инфекций устойчивы к цефалоспорином III поколения, что позволяет предположить продукцию этими возбудителями БЛРС.

Принимая во внимание результаты изучения чувствительности возбудителей к АМТ *in vitro*, для эмпирической АМТ ОИАИ внебольничного происхождения у пациентов, имеющих ФР инфицирования полирезистентной микрофлорой, оправдано назначение следующих препаратов и их комбинаций, преодолевающих наиболее распространенные механизмы устойчивости к антибиотикам:

- Цефалоспорины III–IV поколений в сочетании с амикацином и метронидазолом – комбинация активна в отношении продуцентов БЛРС и внебольничных НФГОБ, необходимо учитывать потенциальную нефро- и ототоксичность аминогликозидов и их недостаточную пенетрацию в ткань поджелудочной железы и

парапанкреатическую клетчатку.

- Защищенные уреидопеницилины, активные в отношении внебольничных продуцентов БЛРС, НФГОБ и анаэробов, – следует принимать во внимание, что применение пиперациллин/тазобактама сопряжено с риском индукции антибиотикорезистентности в процессе лечения и высокой натриевой нагрузкой; кроме того, сохраняющаяся активность препарата в отношении части карбапенемрезистентных штаммов синегнойной палочки делает разумным назначение пиперациллин/тазобактама исключительно больным с подтвержденной псевдомонадной этиологией инфекционного процесса.
- Тигециклин, однако, учитывая широкую распространенность штаммов энтеробактерий с промежуточным значением МПК тигецилина, целесообразно зарезервировать этот препарат для целенаправленной терапии ИАИ, вызванной нечувствительными к карбапенемам энтеробактериями, *Acinetobacter* spp. и полирезистентной грамположительной флорой.
- Карбапенемы – пациентам с внебольничными ИАИ допустимо назначение эртапенема, однако у лиц с тяжелым сепсисом и септическим шоком оправдана АМТ карбапенемами 2-й группы (дорипенем, меропенем, имипенем). Такой подход соответствует принципу максимальной (дескалационной) стартовой эмпирической терапии, перекрывающей весь спектр потенциальных возбудителей, включая патогены с повышенной антибиотикорезистентностью.

Спектр возбудителей внутрибольничных инфекций брюшной полости весьма разнообразен. При планировании эмпирической АМТ в данном случае следует помнить о преимущественно полимикробном характере инфицирования с участием грамположительной и грамотрицательной флоры, а также грибов.

Ведущими возбудителями внутрибольничных ИАИ являются энтеро-

бактерии, причем их нозокомиальные штаммы продуцируют БЛРС, по нашим данным, в 80–93% случаев. 20,3% в этиологическом спектре внутрибольничных ИАИ приходится на НФГОБ, отличающиеся повышенной устойчивостью к антибиотикам разных классов.

В настоящее время лишь карбапенемы 2-й группы сохраняют активность *in vitro* в отношении нозокомиальных *Enterobacteriaceae*, превышающую 60%, поэтому дорипенем, меропенем и имипенем являются препаратами выбора для АМТ нозокомиальных инфекционных осложнений, в том числе интраабдоминальных. При необходимости они могут быть комбинированы с аминогликозидами, ванкомицином, линезолидом, тигециклином и противогрибковыми препаратами.

Для повышения эффективности эмпирической АМТ ОИАИ необходимо внедрение экспресс-методов микробиологической диагностики НИ, а также тщательного локального микробиологического мониторинга с целью определения местных тенденций в динамике микробного спектра и профиля антибиотикорезистентности ведущих возбудителей.

Существует настоятельная необходимость унификации критериев интерпретации результатов микробиологических исследований. Наиболее теоретически обоснованные в настоящее время являются критерии EUCAST, на основании которых составлены Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2014 г. [7].

Часть 2. Место дорипенема в терапии абдоминальных хирургических инфекций: литературные данные и собственный опыт

На сегодняшний день только единственный представитель карбапенемов 2-й группы – дорипенем – представлен на российском фармацевтическом рынке исключительно оригинальным препаратом. Дори-

пенем показан при ОИАИ, инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, и нозокомиальной пневмонии, включая развившуюся на фоне искусственной вентиляции легких.

Дорипенем выгодно отличается повышенной устойчивостью в растворе при комнатной и повышенной температуре, что позволяет применять его в режиме продленной инфузии. Учитывая времязависимую фармакокинетику карбапенемов, в таком случае можно ожидать повышения эффективности лечения. Препарат вводят путем внутривенных инфузий в дозе 500 мг 3 раза в сутки. Продолжительность введения каждой дозы составляет 1 ч, а при нозокомиальной пневмонии длительность инфузии может быть увеличена до 4 ч. В июне 2015 г. утверждена новая инструкция по медицинскому применению препарата, позволяющая при клиренсе креатинина более 150 мл/мин и/или инфицировании НФГОБ у пациентов с нозокомиальной пневмонией увеличивать дозу до 1 г каждые 8 ч.

Препарат выводится почками, поэтому коррекция дозы у больных с патологией печени не требуется, а у лиц с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин дозу следует уменьшать до 250 мг 3 раза в сутки, при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин – до 250 мг 2 раза в сутки.

Дорипенем не обладает проконвульсивным эффектом и не ингибирует систему цитохрома P450, обладая в связи с этим низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

Изучению эффективности и переносимости дорипенема у взрослых пациентов с ИАИ посвящены исследования С. Lucasti и соавт. (2008 г.) и О. Malafaia и соавт. (2006 г.). Сравнивали дорипенем в дозе 500 мг и меропенем в дозе 1 г каждые 8 ч. В исследование С. Lucasti были включены 476 больных, доля пациентов с послеоперационными ИАИ составила 9,7%. Клиническая эффективность в группе дорипенема составила 85,9%, летальность – 2,1%, а у получавших меропенем – 85,3 и 3,0% соответственно. На основании этих данных был сделан вывод о том, что дорипенем был столь же эффективен в лечении ОИАИ, как и меропенем. Отмечены хорошая переносимость дорипенема и его высокая микробиологическая эффективность в отношении *P. aeruginosa* (94,7% по сравнению с 78,9% для меропенема) [19]. К сходным выводам пришли О. Malafaia и соавт. По данным этой группы, клиническая эффективность отмечена у

больных, получавших дорипенем, в 83,3% случаев и в 83,0% – у пациентов, которым назначали меропенем. Летальность составила 3,3 и 4,7% соответственно [20].

В отделениях реанимации и интенсивной терапии клинических баз кафедры анестезиологии и реанимации факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова дорипенем для лечения ОИАИ применяют, начиная с 2009 г. За это время препарат был назначен 78 больным. В табл. 5 представлена нозологическая характеристика и результаты лечения пациентов, принимавших дорипенем.

У 60 из 78 больных с ОИАИ мы обнаружили клинико-лабораторные признаки органной недостаточности, причем у 39 из них выраженность ее превышала 2 балла по шкале MODS (Multiple Organ Dysfunction Score). У 12 из 54 пациентов с нозокомиальными ИАИ и панкреонекрозом имелись инфекции области хирургического вмешательства.

Большинству больных дорипенем вводили внутривенно в режиме 4-часовых инфузий по 500 мг 3 раза в сутки. У 10 пациентов с массой тела более 100 кг дозу увеличивали до 500 мг 4 раза в сутки. В 16 случаях из 24 при внебольничных ИАИ и в 6 из 21 при панкреонекрозе дорипенем назначали в режиме монотерапии, остальные пациенты получали препарат в комбинации с ванкомицином, линезолидом, амикацином, сульбактамсодержащими препаратом и/или флуконазолом.

Летальность в группе пациентов с внебольничными ИАИ составила 25,0%, а у больных с НИ – 27,8%. Случаи суперинфекции и рецидивы у лиц с внебольничными инфекциями не отмечены. У 4 из 39 случаев выживших с нозокомиальными ИАИ имело место суперинфицирование брюшной полости полирезистентными ацинетобактериями. Согласно весьма жестким критериям Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств (1993 г.) случаи суперинфекции с потребностью в дополнительной АМТ следует расценивать как отсутствие эффекта. Таким образом, клиническая эффективность дорипенема у пациентов с внебольничными ОИАИ составила 75,0%, а у больных с нозокомиальными ОИАИ – 64,8%. Наши данные вполне согласуются с результатами мониторинга применения дорипенема в странах азиатско-тихоокеанского региона, опубликованными в 2014 г. По сообщению этой группы авторов, клинический успех был достигнут у 66% из

216 больных, получавших дорипенем [22].

Единственным нежелательным явлением, которое мы отметили на фоне применения дорипенема, была диарея, развившаяся у 2 больных на 6–7-й день лечения. В обоих случаях дорипенем был отменен, а потребности в назначении других антибиотиков не возникло.

Наши наблюдения свидетельствуют о высокой клинической эффективности дорипенема у лиц с ОИАИ внебольничного и нозокомиального происхождения, не исключая инфицированный панкреонекроз, в том числе в сочетании с нозокомиальной пневмонией и инфекциями области хирургического вмешательства.

Широкий спектр антимикробной активности, низкий потенциал селекции антибиотикорезистентных штаммов, благоприятные фармакокинетические характеристики, высокая клиническая эффективность, хороший профиль безопасности, а также отсутствие генериков сомнительного качества позволяют рассчитывать, что дорипенем займет достойное место в формуляре антимикробных средств для терапии тяжелых инфекций в отделениях реанимации российских стационаров.

Литература/References

1. Гельфанд Б.Р., Савельев В.С. и др. Абдоминальная хирургическая инфекция. М., 2011. / Gelfand B.R., Savelyev V.S. et al. *Abdominalnaia khirurgicheskaia infektsiia*. M., 2011. [in Russian]
2. Азеев В.А., Партина И.В., Лисицина Е.С. и др. Первое обнаружение метало-бета-лактамазы NDM-типа в многопрофильном стационаре в России. Мед. академ. журн. 2012; 12 (4): 43–5. / Ageev V.A., Partina I.V., Lisitsina E.S. et al. *Pervoe obnaruzhenie metalo-beta-laktamazy NDM-tipa v mnogoprofil'nom stacionare v Rossii*. Med. akadem. zhurn. 2012; 12 (4): 43–5. [in Russian]
3. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2010; 12 (2): 127–45. / Andreeva I.V., Stetsuk O.U., Kozlov R.S. *Tigetsiklin: perspektivy primeneniia v klinicheskoi praktike. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia*. 2010; 12 (2): 127–45. [in Russian]
4. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З. и др. Эффективность коллистимата натрия в лечении «поздней» нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких. Инфекции в хирургии. 2009; 7 (4): 4. / Gelfand B.R., Protsenko D.N., Belotserkovskii B.Z. et al. *Effektivnost' kolistimata natriia v lechenii «pozdney» nozokomial'noi pnevmonii, svyazannoi s provedeniem iskusstvennoi ventilyatsii legkikh. Infektsii v khirurgii*. 2009; 7 (4): 4.

- itata natriia v lechenii «pozdney» nozokomial'noi pnevmonii, sviazannoi s provedeniem iskusstvennoi ventilatsii legkikh. *Infections in Surgery*. 2009; 7 (4): 4. [In Russian]
5. Зузов С.А., Петрова М.М., Кречикова О.И. Анализ этиологии нозокомиальных и внебольничных интраабдоминальных инфекций у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2009; 11 (4): 348–55. / Zuzov S.A., Petrova M.M., Krechikova O.I. Analiz etiologii nozokomial'nykh i vnebol'nicnykh intraabdominal'nykh infektsii u patsientov ORIT mnogoprofil'nogo statsionara. *Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia*. 2009; 11 (4): 348–55. [in Russian]
 6. Интерпретация диаметров зон и эквивалентные пороговые значения МПК для быстрорастущих неприхотливых микроорганизмов (CLSI, 2009; одобрено FDA). www.pandia.ru/text/77/445/1434.php / Interpretatsiya diametrov zon i ekvivalentnye porogovye znacheniya MPK dlia bystrorastushchikh neprikhotlivykh mikroorganizmov (CLSI, 2009; odobreno FDA). www.pandia.ru/text/77/445/1434.php [in Russian]
 7. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Ноябрь 2014 г. www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations / Klinicheskie rekomendatsii «Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nykh preparatam». Noiabr' 2014 g. www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations [in Russian]
 8. Мартинович А.А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., в России. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2010; 12 (2): 96–105. / Martinovich A.A. Dinamika antibiotikorezistentnosti i epidemiologiya infektsii, vyzvannykh *Acinetobacter* spp., v Rossii. *Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia*. 2010; 12 (2): 96–105. [In Russian]
 9. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Смоленск: НИИХ, 2009. / Nauchnyi otchet o rezul'tatakh issledovaniia antibiotikorezistentnosti bakterial'nykh vozбудителей nozokomial'nykh infektsii v otdeleniiakh s intensivnym ispol'zovaniem antibiotikov v statsionarakh Rossii (ReVANSb). Smolensk: NIIAKh, 2009. [in Russian]
 10. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. / Popov T.V. Nozokomial'nye infektsii v otdelenii intensivnoi terapii khirurgicheskogo profilia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2005. [in Russian]
 11. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Стречунского, Ю.Б.Белойусова, С.Н.Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. / Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii. Pod red. L.S.Strachunskogo, Yu.B.Belousova, S.N.Kozlova. Smolensk: MAKMAKh, 2007. [in Russian]
 12. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фараицук А.Н. и др. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2006; 8 (3): 243–59. / Reshed'ko G.K., Ryabkova E.L., Farashchuk A.N. i dr. Nefermentiruyushchie gramotritsatel'nye vozбудители nozokomial'nykh infektsii v ORIT Rossii: problemy antibiotikorezistentnosti. *Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia*. 2006; 8 (3): 243–59. [in Russian]
 13. Рябкова Е.Л., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В. и др. Резистентность нозокомиальных штаммов *E. coli* в стационарах России. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2009; 11 (2): 161–9. / Ryabkova E.L., Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V. i dr. Reziistentnost' nozokomial'nykh sbtammov E. coli v statsionarakh Rossii. *Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia*. 2009; 11 (2): 161–9. [in Russian]
 14. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под. Ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, С.В.Яковлева. М., 2012. / Strategiya i taktika primeneniia antimikrobykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniiakh Rossii. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Pod. Red. V.S.Savel'eva, B.R.Gel'fanda, S.V.Iakovleva. M., 2012. [in Russian]
 15. Чурадзе Б.Т. Госпитальные инфекции в отделении интенсивной терапии многопрофильной больницы: микробиологическая структура и обоснование тактики антимикробной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. / Churadze B.T. Gospital'nye infektsii v otdelenii intensivnoi terapii mnogoprofil'noi bofnitsy: mikrobiologicheskaya struktura i obosnovanie taktiki antimikrobnoi terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2008. [in Russian]
 16. Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Шевченко О.В. и др. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих метало-β-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстана. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2012; 14 (2): 132–52. / Eidel'shtein M.V., Skleenova E.Yu., Shevchenko O.V. i dr. Rasprostranennost' i molekuliarnaia epidemiologiya gramotritsatel'nykh bakterii, produksiruiushchikh metalo-β-laktamazy, v Rossii, Belarusi i Kazakhstane. *Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia*. 2012; 14 (2): 132–52. [in Russian]
 17. Brink AJ, Botha RF, Poswa X et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (Smart Study 2004–2009). *Surg Infect* 2012; 13: 43–9.
 18. Gales AC, Azevedo HD, Cereda RF et al. For INVITA-A-DORI Brazilian Study Group. Antimicrobial activity of doripenem against gram-negative pathogens: results from INVITA-A-DORI Brazilian Study. *Braz J Infect Dis* 2011; 15 (6): 513–20.
 19. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Ther* 2008; 30 (5): 868–83.
 20. Malafaia O, Umeh O, Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections. Presented at: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27–30, 2006; San Francisco, California. Poster L-15640-b.
 21. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3086–92.
 22. Mustafa M et al. PROspective study on the usage patterns of Doripenem in the Asia-Pacific region (PROUD study). *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43 (4): 353–60.
 23. Nordmann P et al. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1070–8.
 24. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infect Dis* 2011; 11 (10): 1791–8.
 25. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362 (19): 1804–13.
 26. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. The high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot* 2006; 59: 220–8.
 27. Somily AM, Absar MM, Arshad MZ et al. Antimicrobial susceptibility patterns of

- multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii against carbapenems, colistin, and tigecycline. Saudi Med J* 2012; 33 (7): 750–5.
28. Sukhorukova M, Savochkina J, Alexandrova I et al. First outbreak of carbapenem-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Russia 22nd ECCMID 2012.R 2508.
29. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 1): 1–55.
30. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>
31. Yöng D et al. Characterization of a new metallo- β -lactemase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5046–54.

Сведения об авторах

Гельфанд Борис Романович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии фак-та дополнительного проф. образования, дир. НИИ клин. хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям

Белоцерковский Борис Зиновьевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ЦКБ Московской Патриархии им. Свт. Алексия

Попов Тарас Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, врач I категории

Проценко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зам. глав. врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ ГКБ №7 ДЗ г. Москвы. E-mail: drprotsenko@me.com

Гельфанд Елизавета Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, врач высшей категории

Магомедов Марат Адессович – канд. мед. наук, зав. отд-ем реанимации и интенсивной терапии №8 Городской клинической больницы №1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы

———— * ————

Значение энтеробактерий в этиологии нозокомиальных инфекций у больных в критических состояниях: современные возможности антимикробной терапии

Б.Р.Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, И.А.Милюкова, Д.Н.Проценко[✉], Е.Б.Гельфанд
НИИ клинической хирургии ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Важнейшей составляющей частью эпидемиологического надзора в стационаре является микробиологический мониторинг нозокомиальных инфекций. Микробиологический мониторинг способствует формированию представлений об особенностях этиологической структуры нозокомиальных инфекционных осложнений в отделении и позволяет устанавливать тенденции антибиотикорезистентности клинически значимых штаммов. Представители семейства Enterobacteriaceae занимают видное место в этиологии нозокомиальных инфекций у пациентов ОРИТ, поэтому режимы эмпирической антимикробной терапии должны быть достаточно активными в отношении этой группы возбудителей.

Ключевые слова: нозокомиальная инфекция, энтеробактерии, антимикробная терапия.

[✉]drprotsenko@me.com

Для цитирования: Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милюкова И.А. и др. Значение энтеробактерий в этиологии нозокомиальных инфекций у больных в критических состояниях: современные возможности антимикробной терапии. Инфекции в хирургии. 2015; 2: 48–59.

The value of enterobacteria in the etiology of nosocomial infections in patients in critical states: possibility of antimicrobial therapy

B. R. Gel'fand, B.Z.Belotserkovsky, I.A.Milyukova, D.N.Protsenko[✉], B.E.Gelfand
N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

A important part of epidemiological surveillance in the hospital is the microbiological monitoring of nosocomial infections. Microbiological monitoring contributes to the formation of representations about the features of the etiological structure of nosocomial infectious complications in the office and allows you to set the trend of antibiotic resistance in clinically important strains. Representatives of the family Enterobacteriaceae figure prominently in the etiology of nosocomial infections in ICU patients; therefore empirical antimicrobial therapy should be quite active against this group of pathogens.

Key words: nosocomial infections, enterobacteria, antimicrobial therapy.

[✉]drprotsenko@me.com

For citation: Gel'fand B.R., Belotserkovskii B.Z., Miliukova I.A. et al. The value of enterobacteria in the etiology of nosocomial infections in patients in critical states: possibility of antimicrobial therapy. Infections in surgery. 2015; 2: 48–59.

Важнейшей составляющей частью эпидемиологического надзора в стационаре является микробиологический мониторинг нозокомиальных инфекций (НИ). Задачи микробиологических исследований многообразны и не сводятся лишь к этиологической верификации диагноза и коррективной эмпирической антимикробной терапии у конкретного больного. Микробиологический мониторинг способствует формированию представлений об особенностях этиологической структуры нозокомиальных инфекционных осложнений в отделении и позволяет устанавливать тенденции антибиотикорезистентности клинически значимых штаммов. На основании результатов локального микробиологического мониторинга составляют формуляр антимикробных

средств и протоколы антимикробной терапии разных видов НИ в отделениях стационара, планируют закупки антибиотиков. Эпидемическое маркирование выделенных возбудителей позволяет проследить источники и пути нозокомиального инфицирования и обнаружить существующие недостатки в системе инфекционного контроля в стационаре.

Спектр возбудителей НИ неодинаков в разных центрах по видовому составу и профилю антибиотикорезистентности, что не позволяет экстраполировать результаты многоцентровых отечественных и международных исследований на конкретное отделение и диктует необходимость проведения тщательного локального микробиологического мониторинга [1].

Возбудители НИ в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) отличаются высокой устойчивостью к антимикробным препаратам. Это обусловлено тяжестью основной и сопутствующей патологии, наличием у значительной части пациентов разной степени иммуносупрессии, длительностью госпитализации, широким применением инвазивных диагностических и лечебных методик, а самое главное – с наибольшим селективным давлением антибиотиков. Инфекции, вызванные устойчивыми штаммами, ассоциируются с ростом затрат на лечение, риском неадекватности эмпирической терапии и сопряженной с этим высокой летальностью.

Интерпретацию результатов микробиологических исследований существенно затрудняет отсутствие

Таблица 1. Микробиологическая структура НИ в ОРИТ Центральной клинической больницы Святителя Алексия

Возбудители	Число штаммов						Достоверность различий между периодами, <i>p</i>
	2007–2010		2011–2014		Всего		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	43	7,1	25	4,8	68	6,1	0,019
<i>Enterococcus</i> spp.	53	8,8	27	5,2	80	7,1	
<i>K. pneumoniae</i>	142	23,6	145	27,9	287	25,6	
<i>E. coli</i>	74	12,3	34	6,6	108	9,6	0,001
<i>Enterobacter</i> spp.	48	7,9	36	7,0	84	7,5	0,005
<i>Proteus</i> spp.	38	6,3	28	5,4	66	5,9	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	79	13,1	100	19,2	179	16,0	
<i>Acinetobacter</i> spp.	72	12,0	72	13,9	144	12,8	
<i>S. maltophilia</i>	7	1,2	9	1,7	16	1,4	
<i>Candida</i> spp.	30	5,0	18	3,5	48	4,3	
Другие	16	2,7	25	4,8	41	3,7	
Итого	602	100,0	519	100,0	1121	100,0	

Таблица 2. Ведущие возбудители наиболее распространенных видов НИ

Пневмония	Инфекции мочевыводящих путей	Интраабдоминальные инфекции	Инфекции кожи и мягких тканей
<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Enterococci</i>	<i>E. coli</i>	<i>Enterococci</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i>
<i>S. aureus</i>			

единых критериев. Установлено, что критерии EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) [2] в большей степени позволяют прогнозировать эффективность антимикробной терапии [3], однако значительная часть российских лабораторий применяет критерии CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [4] и NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) [5].

Представители семейства *Enterobacteriaceae* занимают видное место в этиологии НИ у пациентов ОРИТ, поэтому режимы эмпирической антимикробной терапии должны быть достаточно активными в отношении этой группы возбудителей.

Материал и методы исследования

На протяжении 8 лет, с 2007 по 2014 г., изучали этиологическую структуру НИ у лиц, госпитализированных в отделение реанимации Центральной клинической больницы Святителя Алексия. Мы отказались от рутинного получения биоматериала для культурального исследования у всех больных в ОРИТ, сосредоточив свое внимание лишь на пациентах с проявлениями системной воспалительной реакции, у которых наличие НИ разных локализаций наиболее вероятно. Такой подход позволил нам, во-первых, избежать гипердиагностики инфекционных осложнений, и во-вторых, сокра-

тить расходы лечебного учреждения.

Материал от пациентов с подозрением на НИ (кровь, секрет трахеобронхиального дерева, моча, выпот из брюшной и плевральных полостей, раневое отделяемое) получали в соответствии с существующими рекомендациями либо до начала антимикробной терапии, либо не ранее чем через 3 дня после назначения/смены антибиотиков. Для транспортировки материала в лабораторию при необходимости использовали транспортные среды и термоконтейнеры. Микробиологические исследования производили в ГБУЗ Диагностический центр лабораторных исследований. Учитывали лишь оригинальные штаммы. Возбудителей с одинаковым фенотипом резистентности, выделенных последовательно от одного и того же больного, в расчет не принимали. Определили место энтеробактерий в этиологии основных видов НИ – пневмонии, инфекций мочевыводящих путей и интраабдоминальных, а также инфекций кожи и мягких тканей. На основании распределения выделенных штаммов *Enterobacteriaceae* по минимальной подавляющей концентрации (МПК) изучили динамику их чувствительности к основным классам антимикробных препаратов, обладающих потенциальной активностью в отношении грамотрицательной флоры. Сопоставили результаты определения чувствительности по EUCAST и NCCLS/CLSI.

Проследили связь между структурой потребления карбапенемов и изменением чувствительности клебсиелл к этой группе препаратов. При содействии сотрудников лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет определили механизмы устойчивости *Klebsiella pneumoniae* к карбапенемам методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. С учетом полученных данных сформулировали рекомендации по оптимизации антимикробной терапии НИ, вызванных *Enterobacteriaceae*. Достоверность различий непараметрических величин определяли с помощью критерия «хи-квадрат».

Результаты и их обсуждение: с 2007 по 2014 г. выделили 1121 штамм возбудителей НИ (табл. 1; рис. 1, 2).

Лидирующую позицию среди возбудителей НИ у пациентов ОРИТ «смешанного» профиля стабильно занимают клебсиеллы-продуценты β-лактамаз расширенного спектра – БЛРС (25,8%), причем их этиологическое значение непрерывно возрастает. На 2-м месте по частоте выделения стоит синегнойная палочка (16,0%), на 3-м – *Acinetobacter* spp. (12,8%). За последние 4 года сократилась распространенность НИ, вызванных *Escherichia coli*, занимающей в настоящее время 4-е место в этиологическом спектре, – 12,3% в 2007–2010 гг. и 6,5% – в 2011–2014 гг. (*p*=0,003). Основные

Таблица 3. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК амоксициллин/клавуланата

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥32	68	59,1	76	69,1	144	64,0	R	R	R
16	42	36,5	29	26,4	71	31,6	R	I	I
8	3	2,6	3	2,7	6	2,6	S	S	S
4	-	-	-	-	-	-	S	S	S
≤2	2	1,8	2	1,8	4	1,8	S	S	S
Итого	115	100,0	110	100,0	225	100,0			

*Здесь и далее в табл. 4–22 суммарное число штаммов меньше приведенного в табл. 1, так как мы не располагаем данными о чувствительности некоторых изолятов к отдельным антибиотикам.

Таблица 4. Распределение нозокомиальных штаммов *E. coli* по МПК амоксициллин/клавуланата

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥32	12	23,5	8	25,0	20	24,1	R	R	R
16	26	51,0	10	31,3	36	43,4	R	I	I
8	10	19,6	12	37,5	22	26,5	S	S	S
4	1	2,0	1	3,1	2	2,4	S	S	S
≤2	2	3,9	1	3,1	3	3,6	S	S	S
Итого	51	100,0	32	100,0	83	100,0			

Таблица 5. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК пиперациллин/тазобактама

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥128	31	32,3	63	75,0	94	52,2	R	R	R
64	38	39,6	9	10,7	47	26,1	R	I	I
32	1	1,0	–	–	1	0,6	R	I	I
16	7	7,3	11	13,1	18	10,0	I	S	S
8	15	15,6	–	–	15	8,3	S	S	S
≤4	4	4,2	1	1,2	5	2,8	S	S	S
Итого	96	100,0	84	100,0	180	100,0			

Таблица 6. Распределение нозокомиальных штаммов *E. coli* по МПК пиперациллин/тазобактама

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥128	6	9,8	5	17,2	11	12,2	R	R	R
64	13	21,3	7	24,2	20	22,2	R	I	I
32	–	–	–	–	–	–	R	I	I
16	18	29,5	13	44,8	31	34,5	I	S	S
8	9	14,8	2	6,9	11	12,2	S	S	S
≤4	15	24,6	2	6,9	17	18,9	S	S	S
Итого	61	100,0	29	100,0	90	100,0			

грамположительные возбудители – энтерококки и золотистый стафилококк – стоят на 5–6-м местах (7,1 и 6,1% соответственно). Доля протеев составляет 5,9%, грибов – 4,3%. Среди выделенных грибов в последние годы увеличилась доля грибов *Candida nealbicans*, которые отличаются повышенной устойчивостью к флуконазолу. В спектре основных возбудителей НИИ стабильно

присутствуют *Stenotrophomonas maltophilia* (1,2–1,5%), которая в нашем отделении обычно вызывает суперинфекции у лиц, длительно получающих карбапенемы.

K. pneumoniae играет ведущую роль в этиологии наиболее распространенных НИ (табл. 2).

Этот микроорганизм обладает выраженной способностью к клональному распространению в ме-

дицинских учреждениях и весьма часто вызывает вспышки НИ [6, 7]. Важную роль в нозокомиальной передаче клебсиелл играет перекрестное инфицирование, при этом промежуточным резервуаром служат контаминированные руки и перчатки медицинского персонала [8].

На основании распределения выделенных нами энтеробактерий-воз-

Таблица 7. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК цефотаксима

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥64	137	96,5	140	96,6	277	96,5	R	R	R
32							R	R	I
16							R	R	I
8							R	R	S
4							R	R	S
2	3	2,1	5	3,4	8	2,8	I	I	S
≤1	2	1,4			2	0,7	S	S	S
Итого	142	100,0	145	100,0	287	100,0			

Таблица 8. Распределение нозокомиальных штаммов *E. coli* по МПК цефотаксима

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥64	50	67,6	21	61,8	71	65,7	R	R	R
32	5	6,8			5	4,7	R	R	I
16							R	R	I
8	5	6,8	7	20,6	12	11,1	R	R	S
4							R	R	S
2			3	8,8	3	2,8	I	I	S
≤1	14	18,8	3	8,8	17	15,7	S	S	S
Итого	74	100,0	34	100,0	108	100,0			

Таблица 9. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК цефепима

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥64	81	58,7	51	36,7	132	47,7	R	R	R
32	39	28,3	72	51,8	111	40,1	R	R	R
16	10	7,3	5	3,5	15	5,4	R	I	I
8	–	–	3	2,2	3	1,1	R	S	S
4	–	–	2	1,4	2	0,7	I	S	S
2	2	1,4	3	2,2	5	1,8	I	S	S
≤1	6	4,3	3	2,2	9	3,2	S	S	S
Итого	138	100,0	139	100,0	277	100,0			

будителей НИ по МПК мы проследили динамику их чувствительности к антимикробным препаратам.

Чувствительность клебсиелл в связи с их природной резистентностью. Выделенные нами штаммы *E. coli* (90,2%) имели МПК ампициллина 32 мкг/мл и более, что по всем критериям трактуется как резистентность. Лишь 4 штамма были чувствительными к аминопеницилинам с МПК ≤ 8 мкг/мл.

Мы изучили распределение выделенных штаммов *K. pneumoniae* к амоксициллин/клавуланату (табл. 3)*.

Согласно EUCAST более 95% клебсиелл-возбудителей НИ в нашем отделении реанимации резистентны к защищенным аминопеницилинам, а с точки зрения систем CLSI и NCCLS, резистентных штаммов

64,0%, а 31,6% – условно резистентны. Высокий уровень устойчивости нозокомиальных *K. pneumoniae* к амоксициллин/клавуланату был отмечен еще участниками проекта «РЕЗОРТ» в 2002–2004 гг. (лишь 26,2% чувствительных штаммов) [9], а также Т.В.Поповым (15,2% чувствительных изолятов) [10].

Чувствительность выделенных нами эшерихий (табл. 4) к амоксициллин/клавуланату (32,5%) выше, чем клебсиелл, что, однако, не дает оснований рекомендовать защищенные аминопенициллины для эмпирической терапии НИ, вызванных *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Активность пиперациллин/тазобактама в отношении выделенных нами энтеробактерий *in vitro* лишь немного превосходила активность амоксициллин/клавуланата (табл. 5, 6).

По EUCAST нечувствительными к пиперациллин/тазобактаму следует считать 88,9% штаммов *K. pneumoniae* и 68,9% штаммов *E. coli*, таким образом защищенные уреидопенициллины также не отвечают требованиям к препаратам для эмпирической антимикробной терапии. По нашим данным, уровень устойчивости клебсиелл к пиперациллин/тазобактаму по сравнению с первым десятилетием XXI в. значительно возрос: участники проекта «РЕЗОРТ» сообщали о 57,6% чувствительности к препарату в 2002–2004 гг. [9]. Обращают на себя внимание разногласия в трактовке восприимчивости к препарату штаммов *E. coli* с МПК 16 мкг/мл: по NCCLS/CLSI их следует отнести к чувствительным, а по EUCAST – условно резистентным. Столь невысокая чувствительность энтеробак-

Таблица 10. Распределение нозокомиальных штаммов *E. coli* по МПК цефепима

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥64	21	32,3	3	9,4	24	24,7	R	R	R
32	27	41,5	14	43,8	41	42,3	R	R	R
16	3	4,6	7	21,8	4	4,2	R	I	I
8	5	7,7	1	3,1	12	12,4	R	S	S
4	5	7,7	3	9,4	8	8,2	I	S	S
2	–	–	1	3,1	1	1,0	I	S	S
≤1	4	6,2	3	9,4	7	7,2	S	S	S
Итого	65	100,0	32	100,0	97	100,0			

Таблица 11. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК имипенема

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥16	4	3,4	29	19,9	33	12,6	R	R	R
8	–	–	28	19,2	28	10,6	I	R	I
4	25	21,4	49	33,6	74	28,1	I	R	S
2	4	3,4	5	3,4	9	3,5	S	I	S
≤1	84	71,8	35	23,9	119	45,2	S	S	S
Итого	117	100,0	146	100,0	263	100,0			

Таблица 12. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК меропенема

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥16	7	17,9	36	36,4	43	31,2	R	R	R
8	1	2,6	4	4,0	5	3,6	I	R	I
4	6	15,4	25	25,3	31	22,4	I	R	S
2	1	2,6	2	2,0	3	2,2	S	I	S
1	2	5,1	11	11,1	13	9,4	S	S	S
≤0,25	22	56,4	21	21,2	43	31,2	S	S	S
Итого	39	100,0	99	100,0	138	100,0			

терий к защищенным амино- и уреидопеницилинам может быть связана с продукцией большеинством их штаммов БРЛС, хромосомных β-лактамаз класса С или высоким уровнем продукции β-лактамаз класса А.

Особое значение имеет изучение чувствительности энтеробактерий к цефалоспорином III–IV поколений, широко применяемым во всех отделениях стационара. Резистентность к этим антибиотикам позволяет с достаточной долей вероятности предположить продукцию возбудителями БЛРС. Распределение выделенных нами энтеробактерий по МПК цефотаксим/цефтриаксона представлено в табл. 7, 8.

Мы наблюдали неизменно высокий уровень резистентности нозо-

комиальных штаммов *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином III поколения вне зависимости от применяемых критериев интерпретации значений МПК: нечувствительность *K. pneumoniae* к цефотаксим/цефтриаксону составила 99,3%, *E. coli* – 84,3%. За последнее десятилетие устойчивость нозокомиальных энтеробактерий к цефалоспорином III поколения значительно возросла – по сообщению Т.В.Попова [10], клебсиелл, нечувствительных к этим препаратам, было выделено 81,8%, кишечных палочек – 50,0%; по данным «РЕЗОРТ» [9], устойчивость *K. pneumoniae* составила 75,7%.

Активность цефалоспорином IV поколения цефепима в отношении энтеробактерий также оставалась

стабильно низкой на всем протяжении исследования (табл. 9).

Согласно EUCAST нечувствительных к цефепиму нозокомиальных штаммов клебсиелл составляет 96,8%, а по CLSI и NCCLS – 93,2%. Обнаруженный нами уровень нечувствительности нозокомиальных клебсиелл к цефепиму превосходит отмеченный в исследовании «РЕЗОРТ» (61,4%) [9].

Если по EUCAST нечувствительных штаммов за весь период исследования было 92,8%, то, согласно CLSI и NCCLS, значительно меньше – 71,2%. Доля устойчивых к цефалоспорином III и IV поколений штаммов кишечной палочки по EUCAST существенно не различалась, а на основании NCCLS/CLSI можно сделать ошибочный вывод о несколько большей ак-

Таблица 13. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК эртапенема

МПК	Число штаммов		Интерпретация по критериям		
	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥8	31	46,2	R	R	R
4	6	9,0	R	R	I
2	13	19,4	R	R	S
1	11	16,4	I	I	S
≤0,5	6	9,0	S	S	S
Итого	67	100,0			

Таблица 14. Зависимость уровня резистентности нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* от структуры потребления карбапенемов в стационаре (DDD)

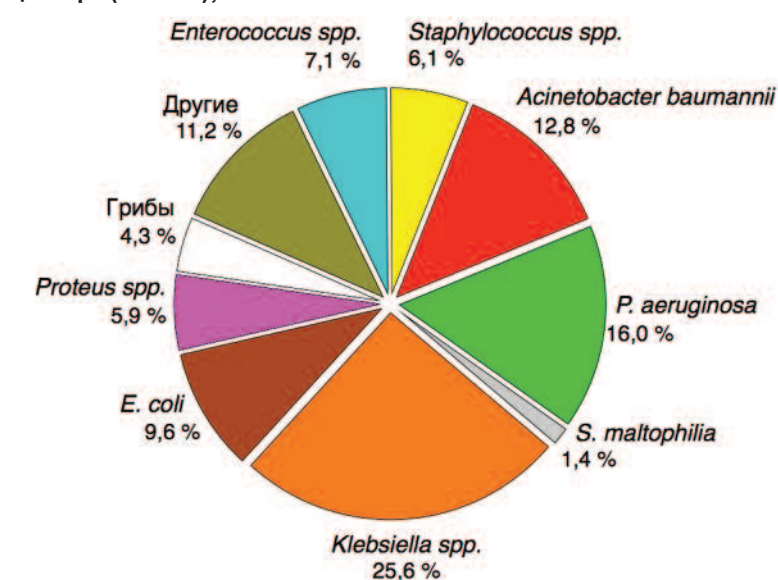
Препарат	Годы							
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Тиенам	200	275	273	115	160	–	–	–
Дорипрекс	–	10	137	255	210	80	–	5
Меронем	–	10	10	–	–	–	–	23
Генерики меропенема	–	–	–	–	10	42	605	480
Резистентность <i>K. pneumoniae</i> , %	0	0	0	4	6	7	28	31

тивности цефепима по сравнению с цефотаксимом в отношении продуцентов БЛРС. Этот факт подчеркивает важность унификации пограничных значений МПК.

Таким образом, аминопенициллины, защищенные амино- и уреидопенициллины, а также цефалоспорины III–IV поколений не проявили *in vitro* достаточной активности, позволяющей рекомендовать их для терапии инфекционных осложнений, вызванных нозокомиальными штаммами энтеробактерий. Высокую устойчивость представителей семейства *Enterobacteriaceae* ко всем названным препаратам можно объяснить продукцией БЛРС или хромосомных цефалоспориноаз (AmpC) [9]. В XXI в. отмечено стремительное распространение энтеробактерий, вырабатывающих β-лактамазы. Если в 2002–2004 г. БЛРС продуцировали 52,4% всех выделенных нозокомиальных энтеробактерий, то в 2006–2008 гг. – 70,1%. По данным Е.Л.Рябковой и соавт., доля продуцентов БЛРС среди нозокомиальных штаммов кишечной палочки, выделенных в стационарах России, увеличилась с 49,7% в 2002–2004 гг. до 76,6% в 2006–2008 гг. [11]. Участники исследования «РЕВАНШ» отметили, что наибольшей способностью к продукции БЛРС обладает *K. pneumoniae* – 89,4% выделенных в 2006–2008 гг. нозокомиальных штаммов этого вида были нечувствительны ко всем цефалоспорином за исключением цефепима.

Препаратами выбора для терапии инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, считают карбапенемы. В табл. 11 и на рис. 3 отражено распределение выделенных нами штаммов *K. pneumoniae* по МПК имипенема.

Рис. 1. Микробиологическая структура НИ в многопрофильном стационаре (n=1121), 2007–2014 гг.



Мы также определяли восприимчивость нозокомиальных штаммов клебсиел к меропенему (табл. 12).

Таким образом, мы наблюдали отчетливую тенденцию к увеличению резистентности нозокомиальных штаммов клебсиел к карбапенемам. Если в 2007–2010 гг. резистентных к имипенему изолятов было всего 3,4%, а резистентных к меропенему штаммов – 17,9%, то в 2011–2014 гг. их было уже 19,9% и 36,4% соответственно ($p=0,000063$ и $0,035$).

Нами выделены 74 штамма клебсиел (28,1%) с МПК имипенема 4 мкг/мл и 31 штамм (22,4%) с МПК меропенема 4 мкг/мл, по EUCAST относящиеся к промежуточно резистентным, по CLSI – резистентным, а по NCCLS, которые до на-

стоящего времени использует наша лаборатория для интерпретаций чувствительности для энтеробактерий к карбапенемам, – чувствительным. Столь серьезные разногласия в интерпретации результатов микробиологических исследований представляют серьезную проблему для клинической практики и диктуют необходимость использования всеми лабораториями унифицированных пограничных значений МПК.

Мы начали выборочно определять чувствительность энтеробактерий к эртапенему в 2011 г. Результаты наблюдений представлены в табл. 13.

Критерии интерпретации МПК эртапенема EUCAST и CLSI совпадают. Доля резистентных штаммов приближается к 75%, а обладающих

Таблица 15. Распределение нозокомиальных штаммов *E. coli* по МПК имипенема

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
4	26	35,1	17	50,0	43	39,8	I	R	S
2	–	–	–	–	–	–	S	I	S
≤1	48	64,9	17	50,0	65	60,2	S	S	S
Итого	74	100,0	34	100,0	108	100,0			

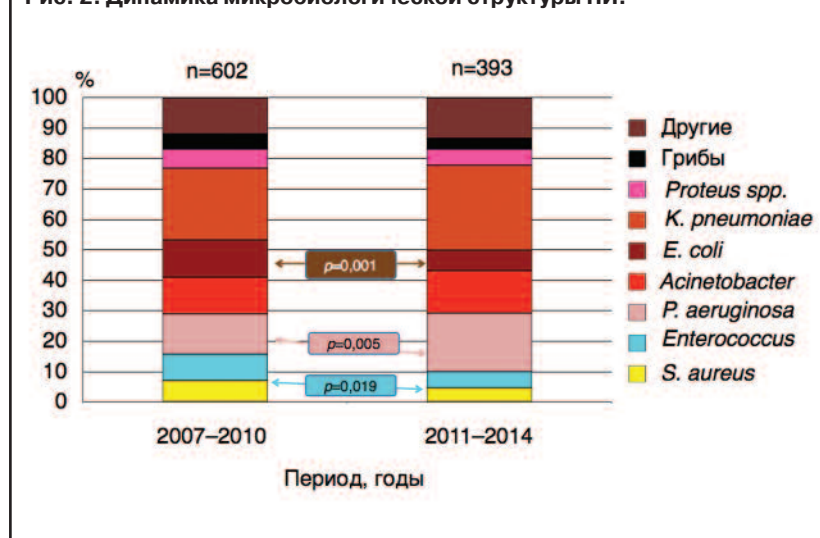
Таблица 16. Распределение нозокомиальных штаммов *E. coli* по МПК меропенема

МПК	Число штаммов		Интерпретация по критериям		
	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥16	1	2,5	R	R	R
8	–	–	I	R	I
4	14	35,0	I	R	S
2	–	–	S	I	S
1	5	12,5	S	S	S
0,5	3	7,5	S	S	S
≤0,25	17	42,5	S	S	S
Итого	40	100,0			

Таблица 17. Распределение нозокомиальных штаммов *E. coli* по МПК эртапенема

МПК	Число штаммов		Интерпретация по критериям		
	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≤4	1	18,2	R	R	I
2	11	50,0	R	R	S
1	6	8,3	I	I	S
≤0,5	4	13,3	S	S	S
Итого	22	100,0			

Рис. 2. Динамика микробиологической структуры НИ.



промежуточной резистентностью составляет 16,4%, что не позволяет применять эртапенем для эмпирической антимикробной терапии НИ в отделении реанимации.

Вероятнее всего, отмеченное нами снижение чувствительности клебсиелл к карбапенемам отражает наметившуюся в начале второго десятилетия XXI в. тенденцию к активному

распространению в России штаммов-продуцентов металло-β-лактамаз. В течение двух десятилетий карбапенемы составляли основу этиотропной терапии тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к антибиотикам других групп. В источниках, датированных первым десятилетием XXI в., приведены данные о чувствительности 100% энтеробактерий к имипенему и меропенему [9–12], однако участники проекта «РЕЗОРТ» сообщили о выделении 0,9% условно резистентных и 1,7% резистентных к эртапенему нозокомиальных штаммов клебсиелл, а Е.Л.Рябкова и соавт. – о нечувствительности 0,5% нозокомиальных изолятов кишечной палочки к эртапенему в 2002–2004 гг. Резистентность к карбапенемам может быть обусловлена несколькими механизмами, но основную угрозу представляют ферменты карбапенемазы, гены которых локализованы на различных подвижных элементах, что обуславливает их способность к быстрому

Таблица 18. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК амикацина

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥64	29	29,0	89	65,0	118	49,8	R	R	R
32	4	4,0	4	2,9	8	3,4	R	I	I
16	17	17,0	28	20,4	45	19,0	I	S	S
8	25	25,0	5	3,6	30	12,6	S	S	S
4	14	14,0	5	3,6	19	8,0	S	S	S
≤2	11	11,0	6	4,5	17	7,2	S	S	S
Итого	100	100,0	137	100,0	237	100,0			

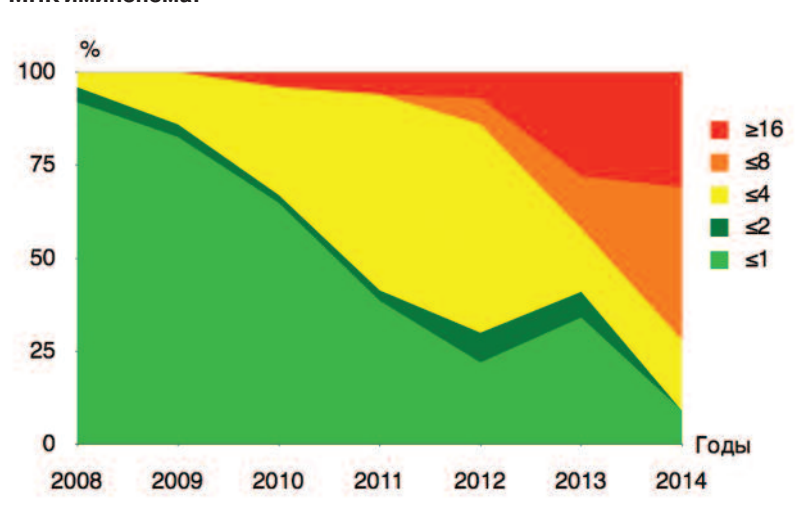
Таблица 19. Распределение нозокомиальных штаммов *E. coli* по МПК амикацина

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥64	3	7,7	4	11,1	7	9,3	R	R	R
32	1	2,5	2	5,5	3	4,0	R	I	I
16	14	35,9	23	63,9	37	49,4	I	S	S
8	9	23,1	–	–	9	12,0	S	S	S
4	3	7,7	1	2,8	4	5,3	S	S	S
≤2	9	23,1	6	16,7	15	20,0	S	S	S
Итого	39	100,0	36	100,0	75	100,0			

Таблица 20. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК ципрофлоксацина

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥4	115	93,6	111	85,4	226	89,4	R	R	R
2	3	2,4	7	5,4	10	3,9	R	I	I
1	3	2,4	9	6,9	12	4,7	I	S	S
0,5	–	–	1	0,8	1	0,4	S	S	S
≤0,25	2	1,6	2	1,5	4	1,6	S	S	S
Итого	123	100,0	130	100,0	253	100,0			

распространению [13]. К настоящему времени изучены разные типы ферментов, способных обеспечивать резистентность энтеробактерий к карбапенемам. Наибольшее значение имеют следующие карбапенемазы: KPC (молекулярный класс A), группа ферментов OXA-типа (молекулярный класс D) и обширная группа ферментов молекулярного класса B, к которой относится необычайно быстро распространяющаяся и эволюционирующая группа ферментов NDM-типа [14–16]. Впервые крупную вспышку НИ, вызванных *K. pneumoniae* – продуцентами карбапенемаз типа OXA-48, зафиксировали в ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко в 2010–2011 гг. [17]. Аналогичная ситуация возникла ранее (в 2006–2010 гг.) на юге Европы и в Азии [18]. Первое сообщение о выделении в одном из многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга штамма *K. pneumoniae*, продуцирующего карбапенемазу NDM-типа, было опубликовано в 2012 г. [13].

Рис. 3. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК имипенема.

Все выделенные нами в 2014 г. устойчивые к карбапенемам штаммы *K. pneumoniae* продуцировали карбапенемазу OXA-48 (класса D). Знание генетических особенно-

стей и механизмов устойчивости выделенных штаммов позволяет установить источники и проследить пути нозокомиального инфицирования.

Таблица 21. Распределение нозокомиальных штаммов *E. coli* по МПК ципрофлоксацина

Период	Число штаммов						Интерпретация по критериям		
	2007–2010		2011–2014		Всего				
МПК	абс.	%	абс.	%	абс.	%	EUCAST	CLSI	NCCLS
≥8	2	3,2	4	11,8	6	6,3	R	R	R
4	48	76,2	21	61,8	69	71,1	R	R	R
2	–	–	–	–	–	–	R	I	I
1	4	6,3	7	20,6	11	11,3	I	S	S
0,5	3	4,8	-	-	3	3,1	S	S	S
≤0,25	6	9,5	2	5,8	8	8,2	S	S	S
Итого	63	100,0	34	100,0	97	100,0			

Таблица 22. Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli* по МПК тигециклина

МПК	Число штаммов		Интерпретация по критериям EUCAST
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	
≥8	4	–	R
4	5	4	R
2	41	20	I
1	4	2	S
≤0,5	2	8	S

Мы сопоставили уровень восприимчивости клебсиелл к имипенему со структурой потребления карбапенемов в нашем стационаре (табл. 14; рис. 4).

Существенный рост устойчивости этого возбудителя начался с 2012 г., когда основное место в больничном формуляре заняли генерики меропенема при практически неизменном общем объеме потребления препаратов этого класса.

Распространение нозокомиальных штаммов энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам, требует разработки специальных мер инфекционного контроля, включающего выявление и изоляцию инфицированных и носителей, обязательный мониторинг антибиотикорезистентности и эпидемического маркирования резистентных к карбапенему изолятов [19].

По нашим наблюдениям, устойчивые к карбапенемам клебсиеллы продуцировали также и БЛРС, что обусловило их нечувствительность ко всем β-лактамным антибиотикам.

Мы выделили 43 штамма кишечной палочки (39,8%) с МПК имипенема 4 мкг/мл и 14 штаммов кишечной палочки (35,0%) с МПК меропенема 4 мкг/мл, по EUCAST относящиеся к промежуточно резистентным, по CLSI – резистентным, а по NCCLS, которые до настоящего времени использует наша лаборатория для интерпретации чувствительности энтеробактерий к карбапенемам, – чувствительным (табл. 15, 16).

Можно говорить об отчетливой тенденции к увеличению доли эшерихий с более высоким значением МПК имипенема.

Таким образом, более 1/3 всех клебсиелл и эшерихий – возбудите-

лей НИ – обладают промежуточной резистентностью, т.е. успех антимикробной терапии карбапенемами можно ожидать при применении препаратов в максимальной дозе с учетом фармакокинетических параметров, локализации инфекции в органах и тканях, где карбапенемы создают наибольшую концентрацию, а также в составе комбинированной терапии [20].

За 3 года наблюдений мы определили МПК эртапенема лишь для 22 нозокомиальных штаммов кишечной палочки (табл. 17).

Несмотря на небольшое количество наблюдений, четко прослеживаются те же моменты, которые мы наблюдали при изучении распределения нозокомиальных штаммов клебсиелл по их чувствительности к этому карбапенему: во-первых, недостаточная активность эртапенема в отношении большинства выделенных изолятов, не дающая оснований рекомендовать его в качестве препарата для терапии НИ в ОРИТ, и, во-вторых, разногласия в интерпретации чувствительности по EUCAST, CLSI и NCCLS.

Мы изучили чувствительность выделенных нами нозокомиальных штаммов энтеробактерий к неβ-лактамным препаратам, сосредоточив свое внимание на наиболее активных и часто применяемых в клинической практике представителях аминогликозидов, фторхинолонов, глицилциклинов и полимиксинов: амикацину, ципрофлоксацину, тигециклину и колистину.

Нечувствительность клебсиелл к «эталонному» аминогликозиду – амикацину – на протяжении всего периода исследования непрерывно возрастала. Доля нечувствительных

штаммов в 2007–2010 гг. составила 50,0%, а в 2011–2014 гг. – 88,3% ($p=0,00000000008$). Из 237 тестируемых за 3 года на чувствительность к имипенему нозокомиальных штаммов клебсиелл нечувствительных, по CLSI/NCCLS, было 53,2%, по EUCAST – 72,2%, что не дает оснований отнести этот препарат к средствам для эмпирической терапии. Отмеченный нами уровень нечувствительности клебсиелл к амикацину значительно превосходит зафиксированный участниками проекта «РЕЗОРТ» (31,4%) [9] и Т.В.Поповым (9,1%) [10].

Несмотря на небольшое число штаммов кишечной палочки с изученной чувствительностью, можно судить о несколько большей, чем у клебсиелл, восприимчивости этого возбудителя к амикацину, однако и в данном случае в динамике мы наблюдали повышение устойчивости к данному аминогликозиду. Применение разных критериев интерпретации МПК может привести к диаметрально противоположным заключениям об использовании препарата для лечения НИ, вызванных *E. coli*: согласно EUCAST, чувствительных штаммов с 2007 по 2014 г. выделено 37,3%, а по CLSI/NCCLS – 86,7%. Т.В.Попов, который в своей работе для интерпретации значений МПК использовал NCCLS, в 2005 г. сообщил о чувствительности 95% нозокомиальных штаммов кишечной палочки к амикацину [10]. Приведенное наблюдение красноречиво свидетельствует о необходимости, в том числе для повседневной клинической практики, унификации пограничных значений МПК и диаметра зон подавления бактериального роста при ис-

пользовании диско-диффузионного метода.

Изучение чувствительности выделенных нами энтеробактерий к ципрофлоксацину позволяет сделать вывод о крайне низкой активности этого фторхинолона в отношении нозокомиальных штаммов (табл. 20, 21).

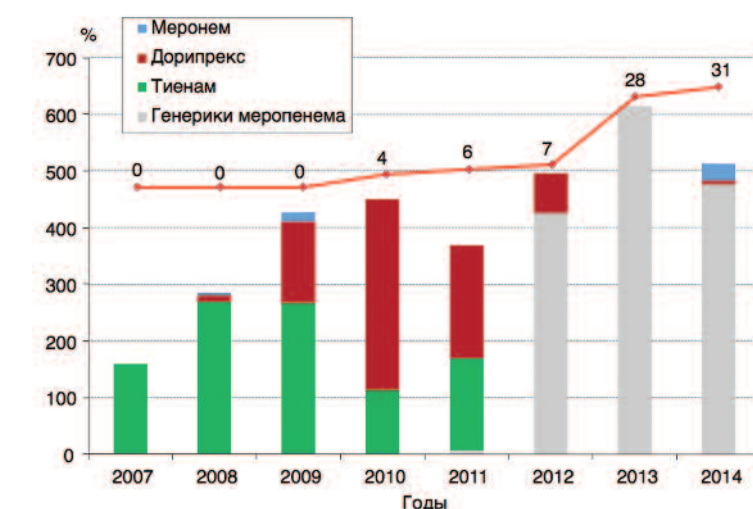
Наши наблюдения подтверждают мнение о том, что продуценты БЛРС нередко имеют ассоциированную резистентность к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам. Считается, что гены, ответственные за продукцию БЛРС, и аминогликозидмодифицирующие ферменты локализованы на одних и тех же плазмидах, поэтому распространяются совместно.

Разногласия между критериями интерпретации МПК лишь в небольшой степени влияют на заключение: клебсиеллы-возбудители НИ мало восприимчивы к ципрофлоксацину. Согласно EUCAST чувствительных штаммов выделено 2,0%, а по NCCLS/CLSI – 6,7%. Мы можем говорить о существенном росте устойчивости клебсиелл к ципрофлоксацину за последнее десятилетие: по данным проекта «РЕЗОРТ» [9], к этому фторхинолону в 2002–2004 гг. были чувствительны 61,9% нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, а Т.В. Попов сообщает о чувствительности 30,3% изолятов [10].

Несмотря на несколько большую, чем среди клебсиелл, долю чувствительных штаммов эшерихий (11,3–22,6% в зависимости от критериев), можно говорить о низкой активности ципрофлоксацина *in vitro* и в отношении *E. coli*. Основным механизмом устойчивости к фторхинолонам становится изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов. Аминокислотные замены, в свою очередь, приводят к снижению эффективности хинолонов к ферментам и повышению МПК препаратов. Другими возможными механизмами устойчивости к хинолонам могут быть активное выведение и механизм защиты мишени, заключающийся в синтезе особых белков, которые препятствуют взаимодействию препаратов с их точками приложения [9].

Определение чувствительности энтеробактерий к тигециклину не входит в рутинную практику нашей микробиологической лаборатории. Тем не менее за 3 года исследования нам удалось определить активность этого глицилцилина *in vitro* в отношении 56 выделенных нами

Рис 4. Динамика резистентность (МПК \geq 16) *K. pneumoniae* к карбапенемам в зависимости от структуры их потребления (в DDD).



штаммов *K. pneumoniae* и 34 штаммов *E. coli* (табл. 22).

Тигециклин активно позиционируют для терапии интраабдоминальных инфекций, а также инфекций кожи и мягких тканей, вызванных широким спектром грамположительных и грамотрицательных возбудителей, за исключением синегнойной палочки и анаэробов [21]. Препарат привлекает к себе внимание и тем, что к нему нередко оказываются чувствительны резистентные к карбапенему микроорганизмы. Однако наши наблюдения показывают, что более 1/2 выделенных нозокомиальных штаммов энтеробактерий промежуточно резистентны к этому глицилцилину, что диктует необходимость применять его в максимальных дозах, при локализации инфекции в тех областях, где препарат накапливается в наибольшей степени, а также в составе комбинированной терапии. Вместе с тем действующая в настоящее время инструкция по медицинскому применению тигециклина предлагает лишь одну схему введения – 150 мг в первые сутки лечения и 100 мг в последующие, что не дает оснований варьировать дозировку ни в зависимости от массы тела, ни от тяжести состояния больного, ни от микробной нагрузки.

Мы определили чувствительность 46 штаммов *K. pneumoniae* к колистину. Изоляты (39) имели МПК 0,5 мкг/мл, 5 – 1 мкг/мл и лишь 2 – 16 мкг/мл. Таким образом, согласно EUCAST, 95,7% выделенных нами клебсиелл были чувствительны к данному антимикробному препарату. Несмотря на высокую восприимчивость выделенных нами штаммов *K. pneumoniae* к колистину *in vitro*, мы не имеем достаточно ос-

нований рекомендовать полимиксины для терапии НИ, поскольку, во-первых, эта группа лекарственных средств обладает выраженной нейротоксичностью и, во-вторых, официально рекомендована лишь для терапии псевдомонадных инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом в виде ингаляций. Для расширения показаний к использованию полимиксинов у больных в критических состояниях необходимы дополнительные исследования [22].

Заключение

Изучение микробиологической структуры НИ в ОРИТ позволяет сделать следующие выводы:

1. Энтеробактерии играют важную роль в этиологии НИ в ОРИТ «смешанного» профиля. Ведущим возбудителем наиболее распространенных внутрибольничных инфекций являются клебсиеллы.
2. В ОРИТ существуют «благоприятные» условия для селекции антибиотикорезистентных штаммов. Рост устойчивости возбудителей НИ к антимикробным препаратам представляет серьезную угрозу для безопасности пациентов.
3. Значительная часть выделенных нами энтеробактерий резистентна к защищенным амино- и уреидопеницилинам, цефалоспорином III–IV поколений, что связано с продукцией БЛРС. Перечисленные препараты не могут быть рекомендованы для лечения НИ в ОРИТ.
4. Серьезной проблемой становится рост устойчивости нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae*, прежде всего *K. pneumoniae*, к карбапенемам. Выделенные в

- 2011–2014 гг. клебсиеллы (19,9%) были резистентны к имипенему, 36,4% – меропенему. Условную резистентность к имипенему и меропенему продемонстрировали 38,7% и 26,0% штаммов этого возбудителя соответственно.
5. Высокий уровень резистентности выделенных нами энтеробактерий к эртапенему не позволяет использовать этот карбапенем для антимикробной терапии НИ в ОРИТ. Эртапенем показан при внебольничных инфекциях у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями.
 6. При выделении энтеробактерий с промежуточной чувствительностью к карбапенемам антибиотиков этой группы следует применять в максимальных дозах, с учетом их фармакокинетических характеристик (т.е. в режиме продленной инфузии), а также рассмотреть возможность комбинированной терапии.
 7. Выделение от разных больных идентичных по данным субвидового молекулярного генотипирования возбудителей не позволяет исключить перекрестное инфицирование и является поводом для эпидемиологического исследования.
 8. Фторхинолоны и аминогликозиды не обладают достаточной активностью в отношении нозокомальных штаммов *Enterobacteriaceae*.
 9. Резистентные к карбапенему штаммы энтеробактерий нередко сохраняют чувствительность к тигециклину, однако большая часть выделенных нами штаммов клебсиелл и эшерихий имеет МПК тигециклина 2 мкг/мл, что соответствует условной резистентности. Спектр показаний для тигециклина ограничен осложненными интраабдоминальными инфекциями и инфекциями кожи и мягких тканей, отсутствует возможность индивидуального подбора дозы в зависимости от массы тела, тяжести состояния больного и микробной нагрузки.
 10. Нозокомиальные энтеробактерии (за исключением протеев) сохраняют высокую чувствительность *in vitro* к колистину, однако клиническое применение этого препарата затрудняют выраженные нейро- и нефротоксичность, а также отсутствие указаний на возможность внутривенного введения в официальной инструкции. Для расширения показаний к использованию полимиксинов у пациентов в критических состояниях не-

обходимы дополнительные исследования.

11. Существенные разногласия между EUCAST и NCCLS/CLSI затрудняют применение результатов микробиологических исследований в клинической практике. Необходима унификация критериев интерпретации значений МПК антибиотиков.

Литература/References

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. 3-е изд., доп. и перераб. М.: Мед. информ. агентство, 2013. / *Sepsis: klassifikatsiia, kliniko-diagnosticheskaia kontseptsia i lechenie: Prakticheskoe rukovodstvo*. Pod red. V.S.Savel'eva, B.R.Gelf'anda. 3-e izd., dop. i pererab. M.: Med. inform. agentstvo, 2013. [in Russian]
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>
3. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под. Ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, С.В.Яковлева. М., 2012. / *Strategiia i taktika primeneniia antimikrobnnykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniiakh Rossii. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii*. Pod. Red. V.S.Savel'eva, B.R.Gelf'anda, S.V.Iakovleva. M., 2012. [in Russian]
4. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Third Informational Supplement. January 2013. www.clsi.org
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2002.
6. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. As nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 589–603.
7. Rodriguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. *Expert Rev Antiinfect Ther* 2008; 6: 671–83.
8. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1347–50.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Стрachuнского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. / *Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii*. Pod red. L.S.Strachun'skogo, Iu.B.Belousova, S.N.Kozlova. Smolensk: MAKMAKh, 2007. [in Russian]
10. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. / *Popov T.V. Nozokomial'nye infektsii v otdelenii intensivnoi terapii khirurgicheskogo profilia*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2005. [in Russian]
11. Рябкова Е.Л., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В. и др. Резистентность нозокомальных штаммов *E. coli* в стационарах России. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009; 11 (2): 161–9. / *Riabkova E.L., Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V. i dr. Rezistentnost' nozokomial'nykh shtammov E. coli v statsionarakh Rossii. Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2009; 11 (2): 161–9. [in Russian]
12. Чурадзе Б.Т. Госпитальные инфекции в отделении интенсивной терапии многопрофильной больницы: микробиологическая структура и обоснование тактики антимикробной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рос. гос. мед. университет. М., 2008. / *Churadze B.T. Gospital'nye infektsii v otdelenii intensivnoi terapii mnogoprofil'noi bol'nitsy: mikrobiologicheskaiia struktura i obosnovanie taktiki antimikrobnaii terapii*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: Ros. gos. med. universitet. M., 2008. [in Russian]
13. Агеев В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С. и др. Первое обнаружение метало- β -лактамазы NDM-типа в многопрофильном стационаре в России. *Мед. академ. журн.* 2012; 12 (4): 43–5. / *Ageev V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. i dr. Pervoe obnaruzhenie metalo-beta-laktamazy NDM-tipa v mnogoprofil'nom stacionare v Rossii. Med. akadem. zhurn.* 2012; 12 (4): 43–5. [in Russian]
14. Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В. и др. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих метало- β -лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (2): 132–52. / *Eidel'shtein M.V., Skleeno E.Iu., Shevchenko O.V. i dr. Rasprostranennost' i molekuliarnaia epidemiologiya gramotriatsatel'nykh bakterii, produktiruiushchikh metalo-b-laktamazy, v Rossii, Belarusi i Kazakhstane. Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2012; 14 (2): 132–52. [in Russian]
15. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2011; 11 (10): 1791–8.
16. Yong D et al. Characterisation of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5046–54.

17. Sukhorukova M, Savochkina J, Alexandrova I, Timobova M, Edelstein. First outbreak of karbapenem-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Russia 22nd ECCMID 2012. R 2508.
18. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis* 2011; 11 (5): 381–93.
19. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 1): 1–55.
20. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362: 1804–13.
21. Андреева ИВ, Стецюк ОУ, Козлов РС. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (2): 127–45. / Andreeva IV, Stetsiuk O.U., Kozlov R.S. Tigetsiklin: perspektivy primeneniia v klinicheskoi praktike. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiia*. 2010; 12 (2): 127–45. [in Russian]
22. Гельфанд БР, Проценко ДН, Белоцерковский БЗ и др. Эффективность колестиметата натрия в лечении «поздней» нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких. *Инфекции в хирургии*. 2009; 7 (4): 4. / Gelfand BR, Protsenko D.N., Belotserkovskii BZ. i dr. Effektivnost' kolistimetata natriia v lechenii «pozdney» nozokomial'noi pnevmonii, svyazannoi s provedeniem iskusstvennoi ventilatsii legkikh. *Infektsii v khirurgii*. 2009; 7 (4): 4. [in Russian]

Сведения об авторах

Гельфанд Борис Романович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии фак-та дополнительного проф. образования, дир. НИИ клин. хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям

Белоцерковский Борис Зиновьевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ЦКБ Московской Патриархии им. Свт. Алексия

Милюкова Ирина Александровна – аспирант каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Проценко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зам. глав. врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ ГКБ №7 ДЗ г. Москвы. E-mail: drprotsenko@me.com

Гельфанд Елизавета Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, врач высшей категории

*

Микробиологический спектр нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии №6 Городской клинической больницы №1 им. Н.И.Пирогова за 2013–2014 гг.

М.А.Магомедов^{1,2}, В.И.Карабак¹, А.А.Андержанова¹, О.В.Игнатенко^{1,2}, И.В.Колерова¹, А.В.Глушко¹

¹ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента

здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 10, корп. 5

²НИИ клинической хирургии ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Нозокомиальные инфекции (НИ) являются серьезной проблемой многопрофильных отделений реанимации и интенсивной терапии. В ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова проведено исследование микробиологического спектра и частоты возникновения НИ среди 5207 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии №6 с 2013 по 2014 г. За 2 года выполнено 1783 бактериологических исследования, в 821 (46%) случае обнаружен рост микроорганизмов. Выявлены грамотрицательные микроорганизмы: *Klebsiella pneumoniae* (16,5%), *Acinetobacter baumannii* (12,6%), *Escherichia coli* (12,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,6%) и *Proteus mirabilis* (7,3%); грамположительные бактерии: *Staphylococcus aureus* (6,8%), *Enterococcus faecalis* (5,4%), *Staphylococcus epidermidis* (4,3%) и др. НИ за 2 года среди 5207 пациентов развились у 16% больных: пневмония (11,2%), интраабдоминальные инфекции (2,6%), вторичный гнойный менингит (1,2%), инфекции мягких тканей (1%). Строгое соблюдение правил асептики и антисептики, рациональная антимикробная терапия в сочетании с локальным эпидемиологическим мониторингом позволяют снизить частоту возникновения НИ.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, отделение реанимации и интенсивной терапии, эпидемиологический мониторинг, инфекционный контроль.

✉mma16@bk.ru

Для цитирования: Магомедов М.А., Карабак В.И., Андержанова А.А. и др. Микробиологический спектр нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии №6 Городской клинической больницы №1 им. Н.И.Пирогова за 2013–2014 гг. Инфекции в хирургии. 2015; 2: 60–64.

Microbiological range of nosocomial infections in intensive care unit №6 of N.I.Pirogov Clinical Hospital №1 for the year 2013–2014

M.A.Magomedov^{1,2}, V.I. Karabak¹, A.A.Anderzhanova¹, O.V.Ignatenko^{1,2}, I.V.Koleroval¹, A.V.Glushko¹

¹N.I.Pirogov City clinical hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, d. 10, korp. 5

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Nosocomial infections (NI) are the serious problem of the multitype intensive care units. From 2013 to 2014 year was made an analysis of microbiological range and frequency of NI among 5207 patients intensive care unit №6 N.I.Pirogov Clinical Hospital №1. It was fulfilled 1783 bacteriological studies in 2 years. In 821 cases (46%) it was discovered the growth of the microflora. Gram negative bacteria was detected: *Klebsiella pneumoniae* 16,5%, *Acinetobacter baumannii* 12,6%, *Escherichia coli* 12,6%, *Pseudomonas aeruginosa* 9,6% and *Proteus mirabilis* 7,3%. Gram positive bacteria was detected: *Staphylococcus aureus* 6,8%, *Enterococcus faecalis* 5,4%, *Staphylococcus epidermidis* 4,3% and others. In 2 years among 5207 patients NI developed in 16% cases: pneumonia (11,2%), intraabdominal infections (2,6%), secondary purulent meningitis (1,2%), soft tissue infection (1,0%). Strict adherence to the rules of aseptic and antiseptic, rational antimicrobial therapy with local epidemical monitoring can allow to reduce the frequency of NI.

Key words: nosocomial infections, intensive care unit, epidemiological monitoring, infection control.

✉mma16@bk.ru

For citation: Magomedov M.A., Karabak V.I., Anderzhanova A.A. et al. Microbiological range of nosocomial infections in intensive care unit №6 of N.I.Pirogov Clinical Hospital №1 for the year 2013–2014. Infection in Surgery. 2015; 2: 60–64.

Введение

Особенностью отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в настоящее время является увеличение контингента крайне тяжелых больных и длительности их пребывания в стационаре, инвазивных диагностических и лечебных

вмешательств с повышением риска возникновения инфекционных осложнений. Нозокомиальные инфекции (НИ) в настоящее время остаются основной проблемой ОРИТ во всем мире, что в большинстве случаев связано с отсутствием строгого микробиологического

мониторинга, эмпирическими и бесконтрольными назначениями антимикробной терапии (АМТ), а также тревожным ростом резистентности возбудителей к лекарственным препаратам. Увеличение экономических затрат при этом связано как с длительностью пре-

Таблица 1. Спектр чувствительности к АМП клинически значимых грамотрицательных штаммов микроорганизмов

	<i>K. pneumonia</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. mirabilis</i>
Меронем					
Имипенем					
Ципрофлоксацин					
Левифлоксацин					
Амикацин					
Цефотаксим					
Цефтриаксон					
Цефепим					
Цефтазидим					
Тигециклин					
Полимиксин Е					
Чувствительность микроорганизмов к АМП 60% и менее –					
Чувствительность микроорганизмов к АМП 80–60% –					
Чувствительность микроорганизмов к АМП 100–80% –					

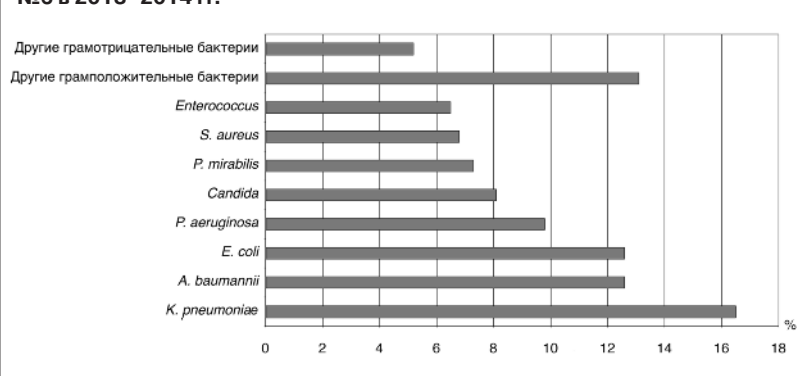
бывания пациентов в ОРИТ, так и с использованием современных дорогостоящих антимикробных препаратов (АМП) для лечения внутрибольничной инфекции. Частота развития инфекционных осложнений в мире варьирует от 5,7 до 59,4%, по данным различных исследователей, отмечается рост летальности, связанной с НИ [1].

Цель настоящей работы – исследование микробиологического спектра НИ в ОРИТ №6 ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, а также чувствительности их возбудителей к АМП.

Материал и методы

За 2013–2014 гг. в ОРИТ №6 ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова (41 койка) поступили и были пролечены 5207 пациентов с заболеваниями системы кровообращения (24,1%), пищеварительной (18,9%), дыхательной (1,3%), мочеполовой (1,3%) и нервной системы (3,4%), сочетанными травматическими повреждениями (15,9%), флегмонами, абсцессами, инфекциями мягких тканей (3,7%), новообразованиями (14,5%), болезнями костно-мышечной системы (12,9%), психическими заболеваниями (2,5%) и другой патологией (1,5%). За 2 года выполнено 1783 бактериологических исследования биологических сред пациентов ОРИТ. Забор и транспортировка материала (кровь, отделяемое трахеобронхиального дерева, моча, раневое отделяемое, ликвор) производились согласно существующим требованиям [2] до начала АМТ либо не позднее 2 сут после начала или смены схемы терапии. Среди 1783 выполненных бактериологических анализов в 821 (46%) случае обнаружен рост микроорганизмов. Также выявлено, что этиологическая структура НИ обладает большим разнообразием: среди выделенных 1030 клинических штаммов возбудителей обнаружено 73 микроорганизма.

Микробиологическая структура возбудителей НИ среди пациентов ОРИТ №6 в 2013–2014 гг.



Результаты и обсуждения

Гнойно-септические нозокомальные осложнения у пациентов ОРИТ №6 ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова за 2 года наблюдались у 16% больных. В структуре НИ преобладали: пневмония (11,2%), интраабдоминальные инфекции (2,6%), инфекции мягких тканей (1%), в 1,2% случаев развился вторичный гнойный менингит.

Ведущими патогенами НИ в ОРИТ №6 в период 2013–2014 гг. оказались грамотрицательные бактерии (83,3%), доля грамположительной флоры составила 16,5%. Также отмечена большая роль в развитии НИ грибов рода *Candida* (8,1%), что свидетельствует о длительной и массивной АМТ, проводимой в ОРИТ со снижением иммунного ответа макроорганизма.

В микробиологической структуре преобладали грамотрицательные микроорганизмы: *Klebsiella pneumoniae/pneumoniae* (16,5%), доля представителя семейства *Moraxellaceae* *Acinetobacter baumannii* и *Escherichia coli* оказалось равной и составила 12,6%, следующие по значимости – *Pseudomonas aeruginosa* (9,6%) и *Proteus mirabilis* (7,3%). Среди грамположительных бактерий

преимущественно выявлялись *Staphylococcus aureus* (6,8%), *Enterococcus faecalis* (5,4%), *Staphylococcus epidermidis* (4,3%); см. рисунок.

При оценке чувствительности микроорганизмов к АМП выявлена полирезистентность (табл. 1, 2). Так, например, *K. pneumoniae/pneumoniae* наиболее резистентна к фторхинолонам и цефалоспорином, чувствительна преимущественно к имипенему, дорипенему, тигециклину и амикацину, замечено снижение чувствительности к меронему. *A. baumannii* проявляет полирезистентность к АМП, сохраняя чувствительность исключительно к полимиксину Е. Кишечная палочка *E. coli* также резистентна к фторхинолонам и цефалоспорином с чувствительностью к карбапенемам и амикацину. Вызывает опасение растущая резистентность *P. aeruginosa* к антисинегнойным антибиотикам, выделенные штаммы устойчивы к действию цефепима, цефтазидима, имипенема и ципрофлоксацина с чувствительностью к полимиксину Е. Протеи *P. mirabilis* также резистентны к часто применяемым в ОРИТ цефалоспорином и фторхинолонам, сохраняя восприимчивость к карбапене-

Таблица 2. Спектр чувствительности к АМП клинически значимых грамположительных штаммов микроорганизмов

	<i>S. aureus ssp. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
Ванкомицин		
Линезолид		
Ампициллин		
Тигециклин		
Ципрофлоксацин		
Оксациллин		
Цефотаксим		
Рифампицин		
Чувствительность микроорганизмов к АМП 60% и менее –		
Чувствительность микроорганизмов к АМП 80–60% –		
Чувствительность микроорганизмов к АМП 100–80% –		

мам и амикацину. Выявленные грамположительные кокки обладают преимущественно чувствительностью к ванкомицину и линезолиду.

Микробиологический мониторинг за возбудителями внутрибольничных инфекций в ОРИТ ГКБ им. С.П.Боткина и изучение антибиотикорезистентности выделенных штаммов в 1996–1998 гг. выявили более 900 штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов от 1500 пациентов [3]. Было выявлено, что у пациентов общей, хирургической, инфекционной и нейрореанимации возбудителями НИ (поздние пневмонии, ассоциированные с искусственной вентиляцией легких – ИВЛ, различные вторичные раневые и урологические инфекции) являлись представители полирезистентной грамотрицательной микрофлоры. *P. aeruginosa* обнаруживалась в трахеобронхиальном секрете (27%), моче (22%), в раневом отделяемом (14,5%). Также было выявлено, что большая роль в развитии вторичных гнойных осложнений была у *A. baumannii* (13,7, 14 и 6,5% из раневого, трахеобронхиального отделяемого, мочи соответственно), *K. pneumoniae* (6,1, 12,8 и 5,4% из раневого, трахеобронхиального отделяемого, мочи соответственно). Последующий анализ показал наибольшую чувствительность выделенных грамотрицательных микроорганизмов к имипенему и тиментину, а также высокую резистентность к другим АМП.

При сравнении данных об этиологии и структуре НИ, полученных в 2005 г. [4], с результатами анализа в период 2013–2014 гг. отмечается увеличение частоты гнойно-септических осложнений в ОРИТ №6 с 10,8 до 16%. Грамотрицательные микроорганизмы укрепили лидирующие позиции в этиологии госпитальных инфекций (83,3% в сравнении с 60,4% выделенных штаммов в 2006 г.). Также отмечено

уменьшение роли *S. aureus* в развитии НИ, частота выделения штаммов которого снизилась с 20 до 6,8%. Следует отметить, что госпитальные инфекции стали более полиэтиологичными, сохраняется высокая устойчивость возбудителей к АМП.

Национальной комиссией по контролю за НИ США (NNIS) в середине 1990-х годов проводился постоянный мониторинг госпитальных инфекций и антибиотикорезистентности [5], который показал превалирование в ОРИТ инфекций мочевыводящих путей (31%), пневмонии (27%), первичных ангиогенных инфекций (19%). Ведущими возбудителями пневмонии, развившейся в условиях ИВЛ, стали *Enterobacteriaceae* (64%), *P. aeruginosa* (21%), *S. aureus* (20%); среди возбудителей ангиогенных инфекций выявлены коагулазонегативные стафилококки – КНС (36%), энтерококки (16%), *S. aureus* (13%), грибы (12%); при мочевых инфекциях доминировали грибы и *Enterobacteriaceae*.

По данным многоцентрового исследования, проведенного в 2004 г. в течение 1 дня в 1417 ОРИТ 17 стран Европы (более 10 тыс. пациентов), у 20,6% пациентов были выявлены ОРИТ-ассоциированные инфекции [6]. Наиболее часто в ОРИТ регистрировались пневмония (46,9%), инфекции нижних дыхательных путей (17,8%) и мочевыводящих путей (17,6%), ангиогенные инфекции (12%). В этиологической структуре инфекций доминировали грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (34,4%), *S. aureus* (30,1%), *P. aeruginosa* (28,7%), КНС (19,1%), грибы (17,1%).

Большое значение в исследовании НИ в развивающихся странах имело международное исследование NICC (Nosocomial Infection Control Consortium) [7]. Исследование проводилось с 2002 по 2005 г. в 46 клиниках 8 развивающихся стран: Аргентины, Бразилии, Колумбии, Индии,

Мексики, Марокко, Перу и Турции. Были определены ведущие возбудители НИ в 55 ОРИТ, появившиеся у пациентов после инвазивных вмешательств: для ИВЛ-ассоциированных пневмоний – *Enterobacteriaceae* (26%), *P. aeruginosa* (26%), *Acinetobacter* spp. (20%), *S. aureus* (22%); для катетер-ассоциированной инфекции – *Enterobacteriaceae* (27%), *P. aeruginosa* (9%), *Acinetobacter* spp. (13%), *S. aureus* (25%), энтерококки (3%), КНС (18%), *Candida* spp. (5%); для катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей – *Enterobacteriaceae* (42%), *P. aeruginosa* (13%), *Acinetobacter* spp. (4%), *S. aureus* (4%), энтерококки (6%), КНС (2%), *Candida* spp. 30%.

В 2007 г. однодневное исследование распространенности инфекций в ОРИТ Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) объединило в себе 1265 отделений из 76 стран всех континентов [8]. Из 14 414 больных 9,3% были представлены пациентами российских ОРИТ. Исследователи нашли, что чаще всего инфекции поражали респираторный тракт (64%), затем брюшную полость (20%), сердечно-сосудистую (15%) и мочеполовую систему (14%). Выявлена взаимосвязь между продолжительностью пребывания в ОРИТ и распространенностью инфекций. Распространенность повышалась с 32% для пациентов, находящихся в ОРИТ до 1 дня, до 70% и более для пациентов, которые находились в ОРИТ свыше 7 дней. Летальность инфицированных больных была в 2 раза выше, чем неинфицированных.

В России в 2008–2009 гг. было проведено двухэтапное однодневное исследование распространенности инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии – РИОРИТа [1]. В исследовании участвовало 62 центра 29 городов Российской Федерации. Доля больных с инфекцией разной локализации среди пациентов отделений реанимации в России (т.е. частота инфекционных осложнений) составила

34,1%. Инфекции значительно чаще регистрировали в многопрофильных отделениях. Распределение пациентов по локализации очагов инфекции выглядело следующим образом: легкие – 44,9%, мочеполовая система – 11,9%, бактериемия – 9,1%, инфекции центральной нервной системы – 3,6%.

Как и в ЕРИС II, российское исследование показало, что инфекции нижних дыхательных путей и брюшной полости занимают лидирующие позиции в ОРИТ смешанного типа. Среди возбудителей доминировали представители семейства *Enterobacteriaceae* в 52,7% случаев, а также неферментирующие бактерии *P. aeruginosa* – 29,9% и *Acinetobacter* spp. – 15,7%. Особенности микробиологической структуры инфекций в России – меньшая этиологическая роль грамположительных бактерий и грибов. Текущий анализ показал, что структура потребления АМП для лечения инфекций не в полной мере соответствовала существующим рекомендациям.

В недавней работе Б.З.Белоцерковского и соавт. [9], посвященной анализу эпидемиологии и заболеваемости НИ в ОРИТ смешанного профиля с 2010 по 2012 г., отмечается, что распространенными инфекциями в ОРИТ смешанного профиля все также остаются: пневмония (73%), интраабдоминальные инфекции (9,6%), катетер-ассоциированные инфекции мочевого пузыря (9,0%), инфекции кожи и мягких тканей (6,5%), катетер-ассоциированные ангиогенные инфекции (1,8%). Выявленная исследователями заболеваемость НИ составила 18,4%, что превышает, по их мнению, аналогичный показатель в работах других российских и зарубежных авторов. Высокий процент частоты развития НИ коррелирует с пожилым возрастом пациентов, большим числом пациентов терапевтического профиля и пациентов с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения.

С целью снижения заболеваемости НИ Б.З.Белоцерковский и соавт. рекомендуют эпидемиологический мониторинг, строгое соблюдение асептики и антисептики медицинским персоналом, изоляцию больных с инфекционными осложнениями и носителей полирезистентных возбудителей, использование инвазивных приспособлений, применение которых сопряжено с меньшим риском инфицирования.

Заключение

Полученные результаты по частоте возникновения НИ у пациентов, госпитализированных в ОРИТ №6,

сопоставимы с данными исследований российских и зарубежных авторов, что говорит об актуальности и нерешенности проблемы гнойно-септических осложнений в ОРИТ смешанного типа. Проведенный анализ выявил, что возбудителями НИ в ОРИТ №6 являются различные микроорганизмы, преимущественно грамотрицательные кокки, и многие из них имеют полирезистентность к АМП. Распространенность полирезистентных возбудителей продолжает требовать строгого соблюдения правил асептики и антисептики медицинским персоналом, локального эпидемиологического мониторинга в ОРИТ [9]. Неадекватное назначение стартовой АМТ приводит к развитию грозных осложнений, что недопустимо в современных условиях.

В конце XX в. проф. Б.Р.Гельфанд и соавт. были разработаны и внедрены в ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова современные схемы рациональной АМТ. Данные рекомендации с одновременным мониторингом микробиологического пейзажа в последующие десятилетия позволили успешно реализовать на практике принципы эскалационной и деэскалационной АМТ [10].

В результате создания отделения клинической фармакологии в ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова в 2014 г. введены локальные протоколы эмпирической антибактериальной терапии (приказ №350 от 24.07.2014) и периоперационной антибиотикопрофилактики (приказ №325 от 07.07.2014), направленные на снижение частоты НИ и улучшение качества лечения пациентов.

В ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова продолжается проведение проспективного анализа частоты возникновения нозокомальных осложнений, спектра микроорганизмов, чувствительности к АМП с целью оптимизации эмпирических схем и уточнения показаний к проведению деэскалационной АМТ в ОРИТ общего профиля.

Литература/References

1. Руднов ВА, Бельский ДВ, Дехнич АВ, исследовательская группа РИОРИТа. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 13 (4): 294–303. / Rudnov VA, Bel'skii DV, Dekhnich AV, issledovatel'skaia gruppа RIORITa. Infektsii v ORIT Rossii: rezul'taty natsional'nogo mnogotsentrovogo issledovaniia. *Klin. mikrobiologiia i antimikrobnaiа kbimioterapiia*. 2011; 13 (4): 294–303. [in Russian]
2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от

18 мая 2010 г. №58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"». / *Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 18 maia 2010 g. №58 «Ob utverzhdenii SanPiN 2.1.3.2630-10 "Sanitar-no-epidemiologicheskie trebovaniia k organizatsiiam, osushchestvliaiusbchim meditsinskuiu deiatel'nost'"*. [in Russian]

3. Карабак В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомальных инфекций (на примере отделений реанимации и интенсивной терапии). *Антибиотики и химиотерапия*. 2000; 3: 20–3. / Karabak VI. Mikrobiologicheskii monitoring za vozбудiteliaми nozokomial'nykh infektsii (na primere otdelenii reanimatsii i intensivnoi terapii). *Antibiotiki i kbi-mioterapiia*. 2000; 3: 20–3. [in Russian]
4. Попов Т.В. Нозокомальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. / Popov TV. Nozokomial'nye infektsii v otdelenii intensivnoi terapii khirurgicheskogo profil'a. *Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk*. М., 2005. [in Russian]
5. National Nosocomial Infection Surveillance System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report: data summary from January 1990 – May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999; 27: 520–32.
6. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милукова И.А. и др. Эпидемиологический мониторинг нозокомальных инфекций. Часть II. Изучение эпидемиологии нозокомальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2013; 11 (2): 44–50. / Gelfand BR, Belotserkovskii BZ, Milukova IA. i dr. Epidemiologicheskii monitoring nozokomial'nykh infektsii. Chast' II. Izuchenie epidemiologii nozokomial'nykh infektsii v otdeleniakh reanimatsii i intensivnoi terapii. *Infektsii v khirurgii*. 2013; 11 (2): 44–50. [in Russian]
7. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R et al, International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 145 (8): 582–91.
8. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Федорова В.В. и др. Распространенность инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И.Джанелидзе. *Инфекции в хирургии*. 2012; 10 (1): 3–8. / Bagnenko SF, Sbliapnikov SA, Fedorova VV. i dr. Rasprostranennost' infektsii v otdeleniakh reanimatsii i intensivnoi terapii Sankt-Peterburgskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta

- skoroi pomoshchi im. I.I.Dzbanelidze. Infektsii v khirurgii. 2012; 10 (1): 3–8. [in Russian]*
9. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милукова И.А., Гельфанд Е.Б. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Инфекции в хирургии. 2014; 12: 24–37. / Gel'fand B.R., Belotserkovskii B.Z., Miliukova I.A., Gel'fand E.B. Epidemiologiya i nozologicheskaya struktura nozokomial'nykh infektsii v otdelenii reanimatsii i intensivnoi terapii mnogoprofil'nogo statsionara. Infektsii v khirurgii. 2014; 12: 24–37. [in Russian]*
10. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Лапшина И.Ю. и др. Нозокомиальная инфекция в интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология. 1997; 3: 4–8. / Gel'fand B.R., Gologorskii V.A., Lapsbina I.Yu. i dr. Nozokomial'naya infektsiya v intensivnoi terapii. Anesteziologya i reanimatologiya. 1997; 3: 4–8. [in Russian]*

Сведения об авторах

Магомедов Марат Адессович – канд. мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии №8 ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, вед. науч. сотр. отд. анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: mma16@bk.ru

Карабак Владимир Игоревич – канд. мед. наук, зав. лаб. клин. микробиологии ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова

Андержанова Анастасия Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием клин. фармакологии ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова

Игнатенко Ольга Викторовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Колерова Ирина Владимировна – врач отд-ния реанимации и интенсивной терапии №8 ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова

Глушко Анна Викторовна – врач отд-ния реанимации и интенсивной терапии №8 ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова

*

Кандидозный перитонит

Н.Н.Климко¹, М.А.Магомедов^{2,3}, Д.Н.Проценко², Б.Р.Гельфанд²

¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

²ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им.

Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т., д. 10, корп. 5;

Кандидозный перитонит обычно развивается у больных в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии или как осложнение перитонеального диализа. В статье представлены эпидемиология, особенности клинического течения и диагностики кандидозного перитонита. Рассмотрены возможности терапии таких пациентов.

Ключевые слова: кандидозный перитонит, *Candida*.

✉ n_klimko@mail.ru

Для цитирования: Климко Н.Н., Магомедов М.А., Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р. Кандидозный перитонит. Инфекции в хирургии. 2015; 13 (2): 65–68.

Candida peritonitis

N.N.Klimko¹, M.A.Magomedov^{2,3}, D.N.Procenko², B.R.Gelfand²

¹I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

³N.I.Pirogov City clinical hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t., d. 10, korp. 5;

Candida peritonitis usually develops in patients in the surgical intensive care unit and intensive therapy or as a complication of peritoneal dialysis. The article presents the epidemiology, clinical features and diagnosis of *Candida* peritonitis. Considered the possibilities of treatment for these patients.

Key words: candida peritonitis, *Candida*.

✉ n_klimko@mail.ru

For citation: Klimko N.N., Magomedov M.A., Procenko D.N., Gelfand B.R. Candida peritonitis. Infections in Surgery. 2015; 13 (2): 65–68.

Кандидозный перитонит (КП) обычно развивается у больных в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (ХОРИТ) или как осложнение перитонеального диализа. В российских ОРИТ КП составляет 17% всех случаев инвазивного кандидоза. Летальность при КП выше, чем при бактериальном.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: В 37.0.

Возбудители: *Candida albicans* (74%), *Candida glabrata* (11%), *Candida krusei* (5%), *Candida dubliniensis* (5%).

Возбудители чувствительны к эхинокандинам и вориконазолу. В российских ОРИТ чувствительность к флуконазолу снижена у 25% возбудителей КП.

Факторы риска (ФР): перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хирургические операции на органах брюшной полости, инфицированный панкреонекроз, перитонеальный диализ.

Клинические проявления не имеют специфических признаков,

за исключением отсутствия эффекта от антибактериальной терапии. У 90–100% больных отмечают резистентные к антибиотикам повышение температуры тела и другие признаки системной воспалительной реакции, а также наличие гнойного отделяемого из брюшной полости или помутнение диализата. Частота развития шока при КП превышает 15%. Кроме того, характерна высокая частота диссеминации и гематогенной диссеминации с поражением разных органов и систем.

Диагностика основана на обнаружении *Candida* spp. в перитонеальной жидкости. Серологические методы диагностики и методы диагностики при помощи полимеразной цепной реакции не разработаны.

В ходе обследования необходимо исключить поражение других органов и систем.

Методы диагностики:

- Микроскопия перитонеальной жидкости.
- Посев перитонеальной жидкости, крови, мочи и пр.
- Обязательная идентификация вида выявленного возбудителя и

определение чувствительности к флуконазолу in vitro.

- Ультразвуковое исследование, компьютерная томография брюшной полости.
 - Обследование пациента для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.
- Критерии диагностики:
- Клинические, эндоскопические или лабораторные признаки перитонита в сочетании с обнаружением *Candida* spp. при микроскопии и/или посеве перитонеальной жидкости.

Антифунгальная профилактика в ХОРИТ не должна быть рутинной. Ее следует проводить в отделениях с высокой частотой инфаркта миокарда (ИМ), несмотря на соблюдение правил асептики, тщательный уход за катетерами и оптимизацию применения антибактериальных лекарственных средств. Установлено, что антифунгальная профилактика целесообразна только в группах лиц с частотой развития инвазивного кандидоза более 10%, например, у пациентов с повторной перфорацией ЖКТ. Установлено, что частоту ИМ снижает

профилактическое применение только системных антимикотиков (например, флуконазола) в адекватных дозах, а пероральное назначение кетоконазола, итраконазола, а также неабсорбируемых пероральных полиенов (нистатин, натамицин) неэффективно (**D I**).

Препаратом выбора для антифунгальной профилактики в ХОРИТ является флуконазол в дозе 400 мг/сут, альтернативным – каспофунгин. Антифунгальную профилактику продолжают до стабилизации состояния больного и исчезновения ФР развития инвазивного кандидоза.

Кроме применения антимикотиков важными условиями снижения частоты ИМ являются строгое соблюдение правил инфекционного контроля, в том числе тщательное мытье рук, оптимальный уход за сосудистыми и мочевыми катетерами, а также адекватное применение антибактериальных лекарственных средств.

Первичная профилактика поверхностного кандидоза не показана.

Показания к проведению профилактики:

- Абдоминальное хирургическое вмешательство в сочетании с повторной перфорацией или несостоятельностью анастомоза ЖКТ, инфицированный панкреонекроз.
- Флуконазол внутривенно или перорально 400 мг/сут (**B I**).
- Каспофунгин внутривенно 70/50 мг/сут (**C II**).

Эмпирическую антифунгальную терапию проводят пациентам с предполагаемыми клиническими признаками инвазивного кандидоза до его лабораторного подтверждения. Основанием для эмпирического применения антимикотиков являются очень высокая летальность при инвазивном кандидозе, а также относительно низкая эффективность и значительная продолжительность диагностики.

Показания к эмпирическому назначению антимикотиков у больных в ОРИТ четко не определены, отличаются низкой диагностической чувствительностью и не позволяют выявить всех пациентов с инвазивным кандидозом. Именно поэтому принципиальное значение имеет выполнение диагностических исследований перед назначением антимикотиков.

При выборе антимикотика следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. В России к флуконазолу *in vitro* чувствительны 73–76% изолятов *Candida spp.*, выделенных в хирургических отделах

и ХОРИТ. Кроме того, при выборе препарата следует учитывать вид возбудителя, выделенного из нестерильных субстратов.

Препараты выбора – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин, при назначении которых следует учитывать особенности фармакокинетики и лекарственные взаимодействия, также наличие печеночной недостаточности.

Применение флуконазола возможно, если состояние пациента стабильное, азольные антимикотики не назначали профилактически, а также чувствительность *in vitro* выделенных в ОРИТ изолятов *Candida spp.* к флуконазолу превышает 80%.

Длительность терапии составляет не менее 5 дней после нормализации температуры тела и исчезновения других возможных признаков инвазивного кандидоза.

Показания к терапии

Сочетание следующих признаков:

1. Лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия.
2. Наличие двух ФР развития инвазивного кандидоза и более (внутривенный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов).

Выбор противогрибковых препаратов

Препараты выбора:

- Анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (**C II**).
- Каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (**C II**).
- Микафунгин внутривенно 100 мг/сут (**C II**).

Альтернативные препараты:

- Флуконазол внутривенно или перорально 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг в сутки (**C II**).

Лечение

Выбор препарата зависит от состояния пациента (наличие печеночной и почечной недостаточности), вида и чувствительности к антимикотикам возбудителя, а также возможных лекарственных взаимодействий. Необходимо учитывать высокую частоту резистентности возбудителей КИ к флуконазолу. Именно поэтому вначале назначают активные против большинства возбудителей

эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин или микафунгин), а флуконазол – только после стабилизации состояния больного и определения вида и чувствительности *Candida*. Вориконазол применяют как альтернативный препарат.

Амфотерицин В внутривенно не используют в связи с низкой эффективностью и высокой токсичностью. Интраперитонеальное введение амфотерицина В противопоказано в связи с высокой вероятностью развития химического перитонита.

Применение антимикотиков продолжают не менее 2 нед после исчезновения клинических и лабораторных признаков перитонита.

Важные условия успешного лечения – хирургическое вмешательство, дренирование брюшной полости, а также удаление катетера для перитонеального диализа (**B II**).

Выбор противогрибковых препаратов:

Препараты выбора:

- Анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (**B II**).
- Каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (**B II**).
- Микафунгин внутривенно 100 мг/сут (**B II**).

Альтернативные препараты:

- Вориконазол внутривенно 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг в сутки или перорально 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (**C II**).
- Флуконазол внутривенно или перорально 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг в сутки (**C II**).

Литература/References

1. Веселов АВ, Клишко НН, Кречикова О.И. и др. *In vitro*-активность флуконазола и вориконазола в отношении более чем 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008; 10 (4): 345–54. / Veselov AV, Klimko N.N., Krecbikova O.I. et al. *In vitro*-aktivnost' flukonazola i vorikonazola v odnosbenii bolee chem 10 000 sbtam-mov drozhzhei: rezul'taty 5-letnego prospektivnogo issledovaniia ARTEMIS Disk v Rossii. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2008; 10 (4): 345–54. [in Russian]
2. Cornely O, Bassetti M, Calandra T et al. ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Non-Neutropenic Adult Patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; Suppl. 7: 19–37.
3. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC et al. ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin*

МИКАМИН®

самый назначаемый
в мире эхинокандин: более
ОДНОГО МИЛЛИОНА
пролеченных пациентов^{1,2}



МИКАМИН®
микафунгин

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью
«Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды)
Москва, Россия, 109147, г. Москва, ул. Марксистская, 16. Тел.: +7 (495) 737-07-55

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского
применения Микамин® ЛСР-009005/09

Информация для работников здравоохранения

1. Бурова С.А. Инвазивные микозы в отделениях интенсивной терапии: обзор литературы. Инфекции в хирургии. 2014; 2: 12-16.
2. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Нежелательные явления, наблюдаемые при использовании современных противогрибковых препаратов в лечении инвазивных микозов. Онкогематология. 2013; 2: 47-59.

Реклама

RUS/MYC/09.2015/BRGS/667

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

- Microbiol Infect* 2012; Suppl. 7: 9–18.
4. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012*. *Crit Care Med* 2013; 41: 580–637.
 5. Kett DH et al. *International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units (EPIC II)*. *Crit Care Med* 2011; 39: 665–70.
 6. Klimko N, Vasilyeva N, Chernenkaya T et al. *Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia*. *ECCMID 2015; EV 0944*.
 7. Pappas PG et al. *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503–35.

Сведения об авторах

Климко Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. микологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, член правления Межрегиональной ассоциации по клин. микробиологии и антимикробной химиотерапии. E-mail:???

Магомедов Марат Адессович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. анестезиологии и реаниматологии НИИ клин. хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зав. ОРИТ №8 ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова

Проценко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зам. глав. врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ ГКБ №7 ДЗ г. Москвы. E-mail: drprotsenko@me.com

Гельфанд Борис Романович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии фак-та дополнительного проф. образования, дир. НИИ клин. хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям

———— * ————

Микробиологические и иммунологические показатели у больных с гинекологическими гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза

М.М.Магомедов¹, П.М.Нурмагомедова², З.А.Магомедова², Ш.Х.Рабаданов³
¹ГБОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия Минздрава России.
 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, д. 1
²ГУ Республиканская межрайонная многопрофильная больница. 368948, Россия,
 Республика Дагестан, пос. Шамилькала
³ГБУ Республики Дагестан Республиканская клиническая больница. 367026, Россия,
 Махачкала, ул. Ляхова, д. 47

Гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний и регистрируются у каждой десятой женщины репродуктивного возраста. Проведено исследование, целью которого явилось изучение микробиологических и иммунологических показателей у больных гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза для своевременной диагностики и прогноза заболевания.

Показано, что низкое содержание титра антител служит иммунологическим показателем неблагоприятного течения гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза, а послеоперационное инфицирование ран и появление гнойных очагов в брюшной полости усиливают иммунологическое раздражение и повышает титр антител. Ведущая роль в развитии гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза принадлежит факультативным и облигатным анаэробным микроорганизмам и их ассоциациям, о чем свидетельствуют результаты бактериологического исследования.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза, анаэробные микроорганизмы.

✉ muxuma@mail.ru

Для цитирования: Магомедов М.М., Нурмагомедов П.М., Магомедова З.А., Рабаданов Ш.Х. Микробиологические и иммунологические показатели у больных с гинекологическими гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза. Инфекции в хирургии. 2015; 2: 69–72.

Microbiological and immunological indices in gynecological patients with purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs

М.М.Магомедов¹, П.М.Нурмагомедова², З.А.Магомедова², Ш.Х.Рабаданов³
¹Dagestan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 367000, Russian Federation,
 Makhachkala, pl. Lenina, d. 1
²Republican interdistrict General hospital. 368948, Russian Federation, The Republic of Dagestan, pos. Shamil'kala
³Republican Clinical Hospital. 367026, Russian Federation, Makhachkala, ul. Liakhova, d. 47

Purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs occupy the first place in the structure of gynecological diseases and are registered in every tenth women of reproductive age. The study, whose goal was to study microbiological and immunological parameters in patients with purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs for timely diagnosis and prognosis of the disease.

It is shown that low titer of antibodies is by immunological indicator of the unfavorable course of purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs, and postoperative infection of wounds and purulent lesions in the abdominal cavity strengthen the immunological irritation and increases the titer of antibodies. The leading role in the development of purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs belongs to facultative and obligate anaerobic microorganisms and their associations, as evidenced by the results of bacteriological examination.

Key words: purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs, anaerobic microorganisms.

✉ muxuma@mail.ru

For citation: Magomedov M.M., Nurmagomedov P.M., Magomedova Z.A., Rabadanov Sh.Kh. Microbiological and immunological indices in gynecological patients with purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs. Infection in Surgery. 2015; 2: 69–72.

Актуальность

Гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза (ГВЗОМТ) занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний и регистрируются у каждой десятой женщины репродуктивного возраста. Стационарное лечение требуют 20% больных [1]. Своевременная ди-

агностика инфекционных осложнений у больных ГВЗОМТ остается одной из самых актуальных проблем. Существует большое количество методик и протоколов диагностики и лечения, призванных помочь гинекологам и реаниматологам.

Наибольшую сложность представляет собой диагностирование на-

чальных проявлений септического процесса, проявляющегося с первых суток заболевания признаками синдрома системного воспалительного ответа [2, 3].

В связи с этим ранняя диагностика сепсиса долгое время определялась совокупностью клинических критериев, микробиологических

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и нозологическим формам ГВЗОМТ

Диагноз	17–19 лет (n=11)	20–30 лет (n=20)	31–40 лет (n=28)	41–50 лет (n=23)	Абс. (n=82)	%
Тубоовариальный абсцесс	1	2	9	3	15	18,2
Абсцесс яичника	1	–	5	2	22	26,8
Тазовая флегмона	2	–	6	6	17	20,7
Пельвиоперитонит	6	8	2	8	24	29,2
Послеродовой эндометрит	–	1	2	3	6	7,3
Послеродовой перитонит	1	1	2	–	4	4,8
Сепсис	–	1	2	1	4	4,8

исследований и лабораторных показателей, которые не всегда позволяли быстро, объективно и однозначно оценить степень и активность инфекционного поражения, прогнозировать его течение и исход [1, 2, 4, 5].

Целью исследования явилось изучение микробиологических и иммунологических показателей у больных ГВЗОМТ для своевременной диагностики и прогноза заболевания.

Материалы и методы

В исследование на основании добровольного согласия и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 №266, вошли 82 женщины.

Гнойная инфекция в брюшной полости представляет собой сложный биологический процесс взаимодействия микро- и макроорганизма, в котором микроб для преодоления защитных сил организма использует все биохимические механизмы патогенности (вирулентность, инвазивность, агрессивность, резистентность к антибиотикам и др.). Мы провели изучение основных возбудителей, выделенных у 82 больных с ГВЗОМТ в возрасте от 17 до 45 лет.

В табл. 1 представлено распределение больных по возрасту и нозологической форме ГВЗОМТ. Как видно из табл. 1, у женщин в возрасте старше 30 лет ГВЗОМТ чаще всего возникает в виде тубоовариального абсцесса, как следствие длительного бесконтрольного использования внутриматочной контрацепции. У женщин моложе 30 лет чаще наблюдается ГВЗОМТ в виде пельвиоперитонита, что, как мы полагаем, связано с рецидивирующей инфекцией, передаваемой половым путем, и абортами.

Большинство больных этой категории являются жительницами сельской местности (70,8%). Лишь

12 из них (14,6%) не состояли в браке, и лишь у 4 (4,8%) была нерегламентированная, с ранним началом (16–18 лет) половая жизнь. У всех больных проведено бактериологическое исследование гнойного экссудата и отделяемого ран после операций в случае их осложнений. Объем экссудата в брюшной полости составлял от 12 до 350 мл и более. Около 78% больных была проведена биохимическая, микробиологическая и иммунологическая идентификация на тест-системах, а чувствительность определяли на аппарате Sensititre (Великобритания).

Статистическую обработку данных проводили с использованием электронных пакетов анализа Statistica 6.0 и Excel. Поскольку распределение признаков носило нормальный характер, а дисперсии в сравниваемых группах достоверно не отличались, были использованы методы описательной статистики, t-критерий Стьюдента (уровень достоверности отличий средних значений $p < 0,05$).

Результаты исследования

В посевах отмечался рост различных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (44,6%), *Enterococcus* spp. (22,9%), *Escherichia coli* (64,1%), *Proteus* spp. (34,8%), *Clostridium perfringens* типа A (31%), неклостридиальных анаэробов (89,8%). Все перечисленные возбудители в большинстве случаев высевались в ассоциациях, состоящих из 2–6 видов микробов, и только в 2,5% случаев – в монокультуре. Все микроорганизмы одинаково часто выделялись из очагов поражения больных. Однако инфицирование разными бактериями было неодинаковым. Так, при абсцессах, локализованных в верхнем этаже брюшной полости, анаэробы высевались в 10–51% случаев, а в содержимом гнойников малого таза всегда выделялась смешанная флора, в том числе и анаэробы.

Количественные и качественные различия были установлены и при составлении микрофлоры раны и экссудата брюшной полости. Из брюшной полости чаще всего выделялись кишечная палочка, энте-

рококки, протей, клостридии перфрингенс, неклостридиальные анаэробы. Из гноя послеоперационных ран брюшной стенки во всех 42 случаях были получены культуры: *S. aureus* (52%), *E. coli* (24,3%), *Clostridium septicum* (8,5%) и неклостридиальных анаэробов (21,9%), реже – остальные виды бактерий в ассоциациях. Из грамположительных бактерий наиболее часто инфекция ассоциируется со стрептококками (25–31%) и энтерококками (9–48%).

Патогенность культур, за исключением неклостридиальных анаэробов, определяли на основании изучения их биологических свойств: способности продуцировать плазмокоагулазу, гиалуронидазу, пептиназу, альфа-токсин, коллагеназу, вызывать гемолиз эритроцитов, вирулентность полутетальной дозы на мышах. Кроме того, выявляли их чувствительность к антибиотикам (табл. 2).

Наибольшая чувствительность отмечалась к препаратам цефалоспоринового ряда III–IV поколения, имепенему, меронему, цефепиму при грамположительной и грамотрицательной микрофлоре, слабая чувствительность микрофлоры – к пенициллину, стрептомицину, линкомицину и азитомицину. В подавляющем большинстве случаев сохраняется чувствительность к фторхинолону у анаэробной и аэробной микрофлоры, высокая к моксифлоксацину (91,8%), а к остальным препаратам на уровне 65–74,3%; см. табл. 2.

Многие бактериальные культуры обладали патогенными свойствами, которые были выражены неодинаково. Штаммы *Staphylococcus* и *C. perfringens* были наделены этими признаками в большей степени (40,7–79,2%), чем штаммы *Enterococcus* spp. (16,7–26,4%). Промежуточное положение занимали *Samylobacter coli* и *Proteus* spp. (30,8–58,9%). Следовательно, на организм больного с абсцессами брюшной полости действуют разные токсичные продукты жизнедеятельности микроорганизмов, которые во многом определяют тяжесть и исход заболевания. Особенно это проявляется в тех случаях, когда в участках скопления

Таблица 2. Чувствительность микроорганизмов, определяемых при ГВЗОМТ, к антибиотикам разных химических групп (%)

Моксифлоксацин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-91,8	
Имипенем	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	85,8	
Меропенем	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	84,91	
Офлоксацин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	74,31		
Сульперазон	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--	73,8		
Цефепим	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--	72,71		
Цефтриаксон	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--	72,10		
Азтреабол	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	69,9		
Рифампицин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	65,71		
Цефазолин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--	63,41		
Цефотаксим	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--	62,81		
Ципрофлоксацин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--	62,18		
Цефтазидим	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-	61,10		
Амикацин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----		60,17		
Гентамицин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	59,18		
Цефоперазон	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	59,11		
Неомицин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	56,78		
Доксициклин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-	51,16		
Оксациллин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	48,16		
Ампициллин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	48,18		
Полимиксин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	48,12		
Тетрациклин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-	42,10		
Эритромицин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	38,48		
Азитромицин	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	38,10		
Линкомицин	-----	-10,8										
Бензилпенициллин	--4,13											
Стрептомицин	-2,18											
	0,00	10,00	20,00	30,00	40,00	50,00	60,00	70,00	80,00	90,00	100,00	

гноя находятся микробные ассоциации на критическом уровне (105 и более микробных клеток в 1 мл исследованного материала).

Из стафилококка чаще высевались золотистый (фаготипы 52/76, 52A/80/47, 29/80/6/7), из энтерококков – *E. faecalis*, из эшерихий – серогруппы 02, 04, 06, 08, 09, из эротея – серогруппы 026, 036, из *C. perfringens* – тип А, из неклостридиальных анаэробов – *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides melaninogenicus*. Это дает основание считать, что абсцессы брюшной полости обусловлены определенными разновидностями указанных бактерий. Вид и характер микрофлоры зависели также от источника их выделения. Патогенные свойства культур, изолированных из гноя послеоперационных ран, наделены этими признаками в большей степени, чем аналогичные штаммы, полученные из экссудата брюшной полости. Это и понятно, если учесть, что патогенные возбудители, циркулируя в условиях стационара, приобрели большие возможности к паразитированию и вирулентности [6].

Кроме клостридии перфрингенс и облигатных анаэробов большинство микроорганизмов оказались устойчивыми к ампициллину, кана-

мицину, цефазолину, сохраняя чувствительность к остальным препаратам. Причем среди бактерий, выделенных из раны после операции, было больше резистентных штаммов (51,3–99,0%), чем среди микробов, полученных из экссудата брюшной полости (56,3%). Многие из них (60,9%) были устойчивыми одновременно к 2–5 антибиотикам (см. табл. 2).

Развитие инфекции в организме зависит не только от вида и вирулентности возбудителей, но и от реактивности микроорганизма.

Микрофлора из крови выделена у 16,1% больных. В 59,8% случаев это была грамположительная флора (*S. aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* spp.), в 30,8% случаев – грамотрицательная (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.), в 9,4% – ассоциация грамположительной и грамотрицательной микрофлоры.

Анализ состояния больных в соответствии с критериями (R.C.Bone и соавт., 1997) позволил диагностировать у 4 (4,8%) пациенток сепсис, связанный с дисфункцией органов, нарушением перфузии и гипотонией, и в 8 (9,8%) случаях – сепсис, при котором системная реакция (при наличии очага инфекции) ма-

нифестировала в виде 3 признаков синдрома системной воспалительной реакции – без органной дисфункции.

У больных с тяжелым сепсисом по шкале SAPS (Simplified Acute Physiology Score, упрощенная шкала оценки физиологических параметров) оценка исходного состояния колебалась от 11 до 20 баллов и составила в среднем 14,4±0,8.

Развитие инфекции в организме зависит не только от вида и вирулентности возбудителей, но и от реактивности микроорганизма. В связи с этим мы изучили специфические иммунологические сдвиги в организме больных. Определяли следующие типы антител к стафилококку: альфа-антитоксин (48 больных), к энтерококку – гематглютинины (16 больных), кишечной палочке – гематглютинины (18 больных), протее – агглютинины (14 больных) и клостридиям перфрингенс – агглютинины (12 больных). Для определения нарастания титров антител в динамике реакцию ставили с парными сыворотками: 1-й раз кровь брали в день поступления больной в стационар, 2-й – на 5–7-е сутки, 4-й – на 12-е. Начальные титры антител, альфа-

антитоксина 0,25–4 АЕ/мл, гемагглютинов 1:40–1:60, агглютинины были обнаружены у значительной части больных. При повторном определении антител у большинства обследованных (61,8–83,9%) наблюдалось нарастание уровней всех типов антител (средний геометрический подъем в $4,70 \pm 0,79$ – $7,00$ – $1,70$ раза), причем интенсивность нарастания зависела от результатов лечения. Так, на 5–7-е сутки лечения у больных с гладким послеоперационным течением титры всех типов антител были выше (в среднем повышение титра антител от $2,45 \pm 0,56$ до $4,52 \pm 0,93$ раза), чем у больных другой группы с наличием гнойных осложнений ($1,08 \pm 0,20$ – $2,00 \pm 0,22$ раза). Значимость различий с вероятностью 97%. Следовательно, с одной стороны, низкие титры антител служили показателем неблагоприятного прогноза болезни, а с другой – вторичное инфицирование ран или длительное нахождение бактерий в очагах воспаления усиливали иммунологическое раздражение и повышало уровень антител.

В связи с тем, что известное значение в течении болезни имеет возраст больной, мы сопоставили иммунологические сдвиги у больных разных возрастных групп. Наибольшее нарастание титров всех типов антител наблюдали у больных в возрасте 35–45 лет (средний подъем уровней антител в $3,45 \pm 0,38$ – $4,95 \pm 1,26$ раза), наименьшее ($1,82 \pm 0,24$ – $2,00 \pm 0,16$ раза). Различия между ними значимо с вероятностью 94%. У больных сепсисом отмечено наименьшее накопление антител, что могло служить показателем неблагоприятного прогноза заболеваний у них.

Сопоставление интенсивности подъема уровня разных типов антител и вида микробных ассоциаций показало, что независимо от срока лечения и возраста больных титры всех типов антител нарастают с разной интенсивностью.

В равной степени это касается и характера микробных ассоциаций. Очевидно, это объясняется интоксикацией и тяжелым состоянием больных после операции, а также подавлением защитных сил организма.

Выводы

Низкое содержание титра антител служит иммунологическим показателем неблагоприятного течения ГВЗОМТ, а послеоперационное инфицирование ран и появление гнойных очагов в брюшной полости усиливают иммунологическое раздражение и повышает титр антител.

Ведущая роль в развитии ГВЗОМТ принадлежит факультативным и облигатным анаэробным микроорганизмам и их ассоциациям, о чем свидетельствуют результаты бактериологического исследования.

Литература/References

1. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Хаджиева Э.Д. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии. СПб., 2005. / Abramchenko V.V., Kostyuchek D.F., Khadzhibeva E.D. Gnoino-septicheskaia infektsiia v akusberstve i ginekologii. SPb., 2005. [in Russian]
2. Ерохин И.А., Шляпников С.А. Хирургический сепсис. Хирургия. 2000; 3: 44–6. / Eriukhin I.A., Shliapnikov S.A. Kbirurgicheskii sepsis. Kbirurgiia. 2000; 3: 44–6. [in Russian]
3. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. Chest 1997; 1: 235–43.
4. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Буркевич С.З. Абдоминальный сепсис. Рус. мед. журн. 1992; 7: 5–18. / Gelfand B.R., Filimonov M.I., Burkevich S.Z. Abdominal'nyi sepsis. Rus. med. zburn. 1992; 7: 5–18. [in Russian]
5. Шляпников С.А., Насер И.Р., Батыршин И.М. Пути оптимизации антибактериальной терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом. Инфекции в хирургии. 2010; 1: 16–21. / Shliapnikov S.A., Na-

ser I.R., Batyrshin I.M. Puti optimizatsii antibakterial'noi terapii u bol'nykh s vtorichnym i tretichnym peritonitom. Infektsii v kbirurgii. 2010; 1: 16–21. [in Russian]

6. Маянский А.Н. Межвидовое взаимодействие бактерий и образование смешанной (полимикробной) биопленки. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2012; 1: 93–101. / Maianstii A.N. Mezvidovoe vzaimodeistvie bakterii i obrazovanie smesbannoi (polimikrobnai) bioplenki. Zburn. mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. 2012; 1: 93–101. [in Russian]
7. Бухарин О.В. Симбиотические взаимоотношения микроорганизмов при инфекции. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013; 1: 93–7. / Bukharin O.V. Simbioticheskie vzaimootnosheniia mikroorganizmov pri infektsii. Zburn. mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. 2013; 1: 93–7. [in Russian]
8. Гончарук Ю.Н., Плехова Н.Г., Савельева Л.М. Функциональная активность перитонеальных макрофагов мышей, зараженных грамположительными бактериями. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006; 1: 48–51. / Goncharuk Iu.N., Plekhova N.G., Savelyeva L.M. Funktsional'naia aktivnost' peritoneal'nykh makrofagov mysbei, zarazbennykh grampolozhiteľnykh bakteriiami. Zburn. mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. 2006; 1: 48–51. [in Russian]
9. Магомедов М.М., Магомедова З.А., Нурмагомедова П.М. Провоспалительные цитокины крови при гнойно-воспалительных заболеваниях органов малого таза. Сиб. мед. журн. 2010; 1: 37–40. / Magomedov M.M., Magomedova Z.A., Nurmamagomedova P.M. Provospalitel'nye tsitokiny krovi pri gnoino-vospalitel'nykh zabolevaniiakh organov malogo taza. Sib. med. zburn. 2010; 1: 37–40. [in Russian]
10. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит. М.: Литтерра, 2006; с. 206. / Savelyev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.N. Peritonit. M.: Litterra, 2006; s. 206. [in Russian]

Сведения об авторах

Магомедов Мухума Магомедович – д-р мед. наук, проф. кафедры ФПК и ППС ГБОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия

Нурмагомедова Патимат Мухумаевна – канд. мед. наук, гл. акушер-гинеколог МЗ Республики Дагестан

Магомедова Зарема Абдулмуталимовна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отделением Республиканская межрайонная многопрофильная больница МЗ Республики Дагестан

Рабданов Шахбан Хулатаевич – зам. глав. врача по хирургии Республиканская клиническая больница МЗ Республики Дагестан

Применение перекрестной пластики в комплексном лечении глубокого и обширного электроожога голени, осложненного обширной гнойно-некротической флегмоной голени и остеомиелитом большеберцовой кости

В.С.Безоян[✉], А.А.Боклин

ГБУЗ Самарская городская клиническая больница №8. 443035, Россия, Самара, ул. Мирная, д. 169

Представлен результат лечения больного с глубоким и обширным электроожогом голени, осложненным распространенным некрозом мышц, обширной гнойно-некротической флегмоной голени и остеомиелитом большеберцовой кости с помощью итальянского метода кожной пластики.

Применение перекрестной пластики кожно-фасциальным лоскутом на временной питающей ножке (итальянский метод) позволило заместить обширный и глубокий дефект голени, улучшить кровоснабжение реципиентной голени, закрыть оголенную большеберцовую кость, подавить раневую инфекцию и восстановить функцию пораженной конечности.

Перекрестная пластика даст возможность спасти конечности, которые в противном случае не удалось бы сохранить. Это простой метод, который не требует много времени, подходит даже для хирурга средней квалификации, но при этом является очень надежным средством для восстановления сложных ран нижних конечностей. Перекрестная пластика дает возможность формировать лоскуты больших размеров, чтобы заместить большую часть дефектов нижних конечностей, особенно когда кости, сухожилия и сосудисто-нервные структуры обнажены.

Ключевые слова: перекрестная пластика на голени, итальянская пластика, остеомиелит, электроожоги, обширная флегмона.

[✉]bezoyan@yandex.ru

Для цитирования: Безоян В.С., Боклин А.А. Применение перекрестной пластики в комплексном лечении глубокого и обширного электроожога голени, осложненного обширной гнойно-некротической флегмоной голени и остеомиелитом большеберцовой кости. Инфекции в хирургии. 2015; 2: 73–77.

Using the cross-leg flap in treatment of deep and extensive iatrogenic electric burn of shin and its complications (Italian method of skin grafting)

V.S.Bezoyan[✉], A.A.Boklin

Samara city hospital №8. 443035, Russian Federation, Samara, ul. Mirnaia, d. 169

The authors presented a case of iatrogenic electric burn of leg. The electric burn was very deep and extensive. The complications of burn included: wounds requiring debridement, extensive necrotic myositis, cellulitis and osteomyelitis. We made a debridement. After it, we used the cross-leg flap for recovering of tissue defect. The treatment led to good result.

Cross-leg flap offers the possibility of salvaging limbs that are otherwise nonreconstructable. It is an easy technique, not time consuming, suitable for junior plastic surgeon, and highly reliable tool for the reconstruction of difficult wounds of the lower limbs. It offers a large flap dimensions to cover most of the defects of the lower extremities especially whenever bone, tendons, and neurovascular bundles are exposed.

Key words: cross-leg flap, italian plastic, osteomyelitis, electric burn, necrotic myositis.

[✉]bezoyan@yandex.ru

For citation: Bezoyan V.S., Boklin A.A. . Using the cross-leg flap in treatment of deep and extensive iatrogenic electric burn of shin and its complications (Italian method of skin grafting). Infection in Surgery. 2015; 2: 73–77.

Введение

Основоположником итальянского метода кожной пластики является хирург Gaspare Tagliacozzi, который еще в 1597 г. описал пластическую операцию пересадки кожного лоскута на временной питающей ножке с внутренней поверхности плеча для восстановления формы носа. В последующем Hamilton в 1854 г. привел оригинальное описание лечения хронической язвы голени кожно-фасциальным лоску-

том, сформированным на здоровой голени и подшитым к реципиентной конечности. Подобные операции в иностранной литературе получили название «cross-leg flap». Разные модификации этого метода активно используются и в настоящее время [12, 14, 15, 21].

Итальянский способ кожной пластики, или способ Tagliacozzi, представляет собой двухэтапную пластику языкообразным лоскутом, переносимым из отдаленных частей

тела на широкой временно открытой ножке.

Показания к применению этого способа пластики: свежие раны, гранулирующие, длительно не заживающие; язвы посттравматические, сосудистые, нейротрофические, а в особенности те раны, где применение аутодермопластики расщепленным аутодермотрансплантатом не создаст удовлетворительного функционального и косметического результата, а пластика

Рис. 1. Внешний вид раны правой голени после иссечения сухого некроза (2-е сутки на лечении, 80-е сутки после травмы).



Рис. 2. Внешний вид раны после вскрытия переднего футляра правой голени.



местными тканями затруднительна из-за плохого кровоснабжения, ограниченной подвижности окружающих тканей и патологических изменений в реципиентной зоне [2, 3]. В подобных случаях целесообразно использовать кровоснабжаемый кожно-фасциальный или кожно-жировой лоскут на временной питающей ножке, способный заполнить раневой дефект на всю глубину и площадь, подавить остаточные явления раневой инфекции и улучшить условия для регенерации за счет временного внешнего источника кровообращения [1, 8, 11, 18].

Изучению закономерностей кровоснабжения покровных тканей применительно к пластической хирургии посвящено множество публикаций [5–7, 9]. Если учитывать топографо-анатомические особенности определенных донорских и реципиентных зон, при планировании операций удается достичь хороших функциональных и косметических результатов вмешательства.

Перенесение кожи с подлежащими тканями в два этапа делает итальянский способ более выгодным по времени по сравнению с другими многоэтапными способами (филатовский метод) [4]. Первый этап операции состоит из выкраивания языкообразного кожного лоскута, закрытия ложа лоскута, расправления лоскута на изъязне и фиксации. Второй этап операции состоит из отсечения ножки после приживления лоскута с наложением швов на донорскую рану.

Результаты собственного наблюдения

Больной 32 лет поступил на лечение на 78-е сутки после травмы по поводу электроожога 4-й степени (ятрогенного) передней поверхности правой голени и подошвенной поверхности правой пяточной области 2% поверхности тела.

Из анамнеза известно, что 13.01.2014 в частной клинике была

удалена остеохондрома задней поверхности большеберцовой кости под спинальной анестезией с использованием электрокоагуляции. В ходе операции имел место глубокий электроожог в месте контакта правой голени пациента с заземленными предметами стола, в результате чего сформировался участок сухого некроза на передней поверхности голени диаметром 4 см. Больной был выписан на амбулаторное лечение и обрабатывал струп раствором бриллиантовой зелени. В последующем в течение нескольких месяцев сохранялись умеренные боли в голени, отек и субфебрильная температура тела. Вскоре стали нарастать боли в голени и отек.

Больной был направлен в стационар, где после иссечения участка сухого некроза на правой голени выявлено, что дном и стенками раны являются некротизированные мышцы голени (рис. 1).

Мышцы передней группы голени имеют вид «вареного мяса», тусклые, мутно-серого цвета, не сократимые, без кровоточивости, медиальная стенка раны представлена большеберцовой костью, надкостница которой тусклая, покрыта фибрином.

По данным ультразвуковой доплерографии кровотока в передней большеберцовой артерии отсутствовал, по задней большеберцовой и малоберцовой артериям был сохранен. При оценке жизнеспособности мышечной ткани в глублежащих слоях, а также проксимально и дистально от раны нормальных мышц не было выявлено. В ходе лечения выполнялись поэтапные некрэктомии мышц передней поверхности голени, но до неповрежденных мышц дойти не удалось. Стали усиливаться отек и боли в голени, отмечалось повышение температуры тела до 38°C. Больному была выполнена операция – хирургическая обработка, широкое вскрытие футлярных пространств правой голени, ревизия и

удаление нежизнеспособных мышц, дренирование раны под общей анестезией.

При ревизии выявлены и удалены обширные участки некротизированных мышц: m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus, m. extensor hallucis longus, кроме того, некротический процесс распространялся на межкостную мембрану, сосудисто-нервный пучок (a. et vv. tibiales anteriores, n. peroneus profundus) и на m. tibialis posterior, прилегающую к задней поверхности большеберцовой кости (рис. 2).

Указанные мышцы тусклые, мутно-серого цвета, не сократимые, без кровоточивости, медиальная стенка раны представлена большеберцовой костью, надкостница которой покрыта фибрином и местами с гнойным содержимым на участке раны 13х2,5 см, – имел место кортикальный остеомиелит правой большеберцовой кости.

В дальнейшем асептический некроз перешел в обширную субтотальную гнойно-некротическую межмышечную флегмону правой голени (рис. 3). Для адекватного дренирования обширного гнойно-некротического очага потребовалось выполнение больших контрпертурных разрезов на латеральной и задней поверхности правой голени. В последующем наличие множества глубоких рубцов на голени, малая подвижность мягких тканей, признаки снижения артериального кровоснабжения резко ограничили возможности применения в данном случае пластики островковыми лоскутами, а отсутствие пригодных реципиентных сосудов для микрохирургической аутоотрансплантации исключало возможность применения свободной пересадки осевых лоскутов.

В ходе последующего комплексного оперативного и консервативного лечения удалось очистить раны от гнойно-некротических тканей, стабилизировать состояние больного и подготовить к пластической операции (рис. 4).

Рис. 3. Межмышечная флегмона голени, кортикальный остеомиелит большеберцовой кости на этапе частичного очищения гнойного очага и ликвидации признаков острого воспаления.



Рис. 4. Рана правой голени подготовлена к перекрестной пластике (83-и сутки на лечении).



Рис. 5. Результат операции I этапа итальянской пластики (92-е сутки на лечении).



Рис. 6. Внешний вид правой голени на 146-е сутки после начала лечения.



Учитывая низкую способность к регенерации, обширный и глубокий характер дефекта, наличие остеомиелита большеберцовой кости, остаточные явления раневой инфекции, плохой рост грануляций и признаки нарушения кровоснабжения на уровне микроциркуляции на стопе и голени, заместить раневой дефект с помощью расщепленного аутодермотрансплантата либо местными тканями не представлялось возможным. Была выполнена операция – хирургическая обработка ран правой голени, тангенциальная остеонекрекстная пластика обширной раны передней поверхности правой голени кожно-фасциальным комплексом тканей с задней поверхности левой голени (по итальянскому методу). Аутодермопластика донорской раны левой голени расщепленными лоскутами.

Под эндотрахеальным наркозом произведена хирургическая обработка раны передней поверхности правой голени, оголенная кортикальная часть большеберцовой кости тангенциально удалена с помощью долота до «кровяной росы». На передней поверхности правой голени рана имела размеры 23×7 см. На задней поверхности

левой (противоположной) голени сформирован кожно-фасциальный лоскут размерами 19×13 см, толщиной до 1 см, с расположением основания (тканевой ножки) в переднемедиальной части. Основание (тканевая ножка) лоскута было сформировано с учетом топографо-анатомических особенностей голени, а именно большого количества кожных ветвей, отходящих от источника кровоснабжения – задней большеберцовой артерии. Конечности приведены друг к другу и согнуты в коленных суставах до тупого угла. Лоскут подшит к краям раны правой голени. Капиллярный ответ четкий. Донорская рана левой голени закрыта расщепленными аутодермотрансплантатами, взятыми с левого бедра на площади 1,5% поверхности тела. Иммобилизация шиной и гипсовой повязкой (рис. 5).

В последующем, начиная с 7-х суток после операции, в течение 3 нед проводилась тренировка лоскута временным пережатием питающей ножки мягкими кишечными жомами. Время пережатия ножки составляло от 5 мин в первые дни до 120 мин на 3-й неделе, что способствовало тому, что ишемия стала компенсироваться за счет сосудов реципиентной зоны.

На 28-е сутки после первого вмешательства (при достижении четкой компенсации кровообращения в лоскуте после пережатия питающей ножки) выполнена операция II этапа. Указанный срок операции объясняется также тем, что лоскут имел значительные размеры (19×13 см), замещающий дефект был весьма обширный и глубокий, ткани реципиентной области ригидные, с ограниченными ресурсами кровоснабжения, явлениями остеомиелита большеберцовой кости и раневой инфекции. Таким образом, существовала необходимость улучшить кровоснабжение реципиентной голени, подавить раневую инфекцию. Произведено пересечение тканевой ножки кожно-фасциального лоскута. Ретроградный кровоток хороший, края ран освещены, свободный край лоскута подшит к краю раны в реципиентной зоне. Оставшаяся часть лоскута подшита к своему ложу на левой голени после хирургической обработки раны.

Рана подошвенной поверхности правой пяточной области имела небольшой диаметр – 2 см, в процессе лечения очистилась и уменьшилась в размерах до 1 см за счет краевой эпителизации, а в последующем остаточный раневой де-

Рис. 7. Внешний вид донорской раны левой голени (146-е сутки на лечении).



фект успешно замещен толстым (0,7 мм) дерматомным аутодермотрансплантатом. Раны голени зажили первичным натяжением, объем движений в голеностопном и коленном суставе нормализовался, опорная функция конечности восстановилась, больной выписался с выздоровлением (рис. 6, 7). Однако вследствие перенесенной травмы больной не может выполнить активное разгибание пальцев и стопы, чувствительность на передней поверхности голени и тыле стопы заметно снижена.

Обсуждение

По данным научной литературы перекрестная пластика на голени прошла испытание временем и на сегодняшний день часто занимает важное место в арсенале хирурга [23], особенно учитывая большое количество неудач в микрохирургических пересадках свободных лоскутов на дистальную треть голени и стопы [13–15, 17, 20–24].

Метод перекрестной пластики на голени имеет свои преимущества и недостатки. К недостаткам, по мнению некоторых авторов [13, 14] можно отнести непредсказуемое артериальное кровоснабжение, короткую и толстую питающую ножку, ограничения дуги ротации лоскута, длительную (до 4 нед) иммобилизацию конечностей в неудобном положении.

Однако необходимо отметить, что благодаря прикладным топографо-анатомическим исследованиям [5–9] выявлены закономерности кровотока покровных тканей, что позволяет планировать формирование лоскутов не случай-

ным образом, а с учетом зон выхода питающих сосудов, в частности в приведенном нами клиническом наблюдении была выполнена несвободная пластика кожно-фасциальным лоскутом, сформированным на базе кожных артерий, источником которых являлась задняя большеберцовая артерия, а основание лоскута совпадало с проекцией вышеуказанного сосуда, в соответствии с рекомендациями прикладных анатомических исследований [5, 7, 8]. Использование анатомических сведений позволяет выделять комплексы тканей больших размеров, обеспечивает лучшую жизнеспособность лоскутов [7, 10, 12, 22, 23], а значит, позволяет достигать хороших результатов в пластической операции.

К преимуществам метода перекрестной пластики на голени относятся: простота выполнения операции, которая не требует высокой квалификации хирурга и оснащения операционной микрохирургической техникой, надежный внешний источник кровообращения, что особенно важно в случаях, когда на пострадавшей конечности нет сосудов, пригодных для наложения микрохирургических анастомозов, а ресурсы для выполнения пластики местными тканями отсутствуют [13–20, 23, 24]. Кроме того, замещение дефекта методом перекрестной пластики оказывается весьма уместным в случаях, когда в ране находятся обнаженные сухожилия, кости или сосудисто-нервные структуры, которые удаётся закрыть хорошо кровоснабжаемым комплексом тканей и предотвратить их повреждение [14, 19, 23, 25]. Следует отметить, что в литературе есть сообщения о применении метода перекрестной пластики ран голени после неудачных попыток свободной микрохирургической трансплантации [16, 19], что позволяет его считать методом выбора в ситуации, когда ресурсы реконструкции на больной конечности исчерпаны, а также в случае, если раневой дефект имеет обширные размеры [15, 16, 19, 23].

Таким образом, перекрестная пластика и на сегодняшний день остается очень полезным и высоконадежным средством для реконструкции сложных и обширных ран нижних конечностей.

Выводы

1. Анализ изученной литературы и представленное клиническое наблюдение позволяют рекомендовать перекрестную пластику в первую очередь для обширных и глубоких раневых дефектов голени, а в особенности в случаях,

когда в ране есть обнаженные сосудисто-нервные структуры, сухожилия, кости, а также при отсутствии пригодных реципиентных источников кровоснабжения для свободной пересадки осевых лоскутов и невозможности выполнить пластику островковыми лоскутами.

2. Перекрестная пластика не требует специального микрохирургического оборудования и технически доступна для большинства хирургов в стационарах, что повышает потенциал применения данного метода.
3. Сведения о закономерностях кровоснабжения покровных тканей, полученные из прикладных топографо-анатомических исследований, позволяют рационально планировать несвободную пластику кожно-жировыми и кожно-фасциальными лоскутами на базе анатомически постоянных источников кровообращения, что дает возможность выделять комплекс покровных тканей больших размеров, замещать сложные раневые дефекты.
4. В приведенном клиническом случае, несмотря на сохраняющиеся нарушения чувствительности и движений пальцев стопы, применение перекрестной пластики кожно-фасциальным лоскутом на временной питающей ножке позволило заместить обширный и глубокий дефект голени, улучшить кровоснабжение реципиентной голени, закрыть оголенную большеберцовую кость, подавить раневую инфекцию и восстановить опорную функцию пораженной конечности.

Литература/References

1. Алексеев АА, Светухин АМ, Кузнецов ВА. Современная стратегия и тактика лечения ожогов, ожоговой болезни и обширных гнойных ран. В сб.: Последипломное образование на современном этапе. М, 2000; с. 277–84. / Alekseev AA, Svetukhin AM, Kuznetsov VA. *Sovremennaya strategiya i taktika lecheniya ozhogov, ozhogovoi bolezni i obshirnykh gnoynykh ran. V sb.: Poslediplomnoe obrazovanie na sovremennom etape. M, 2000; s. 277–84. [in Russian]*
2. Белоусов АЕ, Кичемасов СХ, Кочин АЮ, Пинчук ВД. Использование мегакомплексов тканей при пластических операциях у больных с обширными повреждениями конечностей. *Клинич. хирургия.* 1989; 3: 58–61. / Belousov AE, Kichemasov SKh, Kochish Alu, Pinchuk VD. *Ispol'zovanie megakompleksov tkanei pri plasticheskikh operatsiyakh u bol'nykh s obshirnymi povrezhdeniyami konechnostei. Klinich. khirurgiya.* 1989; 3: 58–61. [in Russian]
3. Бурмистров ВМ. Несвободная кож-

- ная пластика в хирургии ожогов и их последствий. Вопросы ожоговой патологии. Горький, 1970; 386–92. / Burmistrov VM. Nesvobodnaia kozbnaia plastika v khirurgii ozhogov i ikh posledstviy. Tr. Orenb. med. in-ta, 1972; 25: 5–18. [in Russian]
4. Вилесов С.П. Стебельчатая пересадка кожи на культю стопы. Тр. Оренб. мед. ин-та, 1972; 25: 5–18. / Vilesov S.P. Stebel'chataia peresadka kozbi na kul'te stopy. Tr. Orenb. med. in-ta, 1972; 25: 5–18. [in Russian]
 5. Григорович КА. Сосудисто-нервное снабжение поверхностных слоев голени и кожная пластика. Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1937. / Grigorovich KA. Sosudisto-nerвное snabzhenie poverkhnostnykh sloev goleni i kozbnaia plastika. Dis. ... kand. med. nauk. L., 1937. [in Russian]
 6. Кичемасов С.Х. Кожная пластика лоскутами с осевым кровоснабжением при термических поражениях IV степени. Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1990. / Kichemasov S.Kh. Kozbnaia plastika loskutami s osevim krovosnabzheniem pri termicheskikh porazheniiakh IV stepeni. Dis. ... d-ra med. nauk. L., 1990. [in Russian]
 7. Кочиш АЮ. Анатомо-клинические обоснования пластики осевыми сложными лоскутами на нижней конечности. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1998. / Kochish AYu. Anatomico-klinicheskie obosnovaniia plastiki osevymi slozhnymi loskutami na nizhnei konechnosti. Dis. ... d-ra med. nauk. SPb, 1998. [in Russian]
 8. Кочиш АЮ, Родоманова ЛА, Козлов ИВ. Анатомо-клинические обоснования возможностей пластического замещения остеомиелитических дефектов нижних конечностей осевыми поликомплексами тканей. Травматология и ортопедия России. 2005; 3: 75–6. / Kochish AYu, Rodomanova LA, Kozlov IV. Anatomico-klinicheskie obosnovaniia vozmozhnostei plasticheskogo zameshcheniia osteomieliticheskikh defektov nizhnikh konechnostei osevymi polikompleksami tkanei. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2005; 3: 75–6. [in Russian]
 9. Пинчук ВД, Фомин НФ, Безоян ВС. Анатомо-клинические обоснования пластики осевыми кожными лоскутами плеча. Травматология и ортопедия России. 2006; 2: 233–4. / Pincbuk VD, Fomin NF, Bezoian VS. Anatomico-klinicheskie obosnovaniia plastiki osevymi kozbnymi loskutami plecha. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2006; 2: 233–4. [in Russian]
 10. Родоманова ЛА. Возможности реконструктивной микрохирургии в раннем лечении больных с обширными посттравматическими дефектами конечностей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2010. / Rodomanova LA. Vozmozhnosti rekonstruktivnoi mikrokhirurgii v ranнем lechenii bol'nykh s obshirnymi posttraumaticheskimi defektami konechnostei. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb, 2010. [in Russian]
 11. Тихилов Р.М., Кочиш АЮ, Разоренов ВЛ, Мирзоев Н.Э. Возможности замещения ограниченных остеомиелитических дефектов дистальной половины голени кровоснабжаемыми мышечными лоскутами. Травматология и ортопедия России. 2005; 3: 92–3. / Tikhilov RM, Kochish AYu, Razorenov VL, Mirzoev NE. Vozmozhnosti zameshcheniia ogranichenmykh osteomieliticheskikh defektov distal'noi poloviny goleni krovosnabzhaemyimi myshechnymi loskutami. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2005; 3: 92–3. [in Russian]
 12. Шаповалов В.М., Губочкин Н.Г., Гайдуков В.М. и др. Реконструктивно-пластические операции при лечении больных с дефектами покровных тканей. Журн. клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А.Елизарова. 2014; 4. / Shapovalov VM, Gubochkin NG, Gaidukov VM, i dr. Rekonstruktivno-plasticheskie operatsii pri lechenii bol'nykh s defektami pokrovnykh tkanei. Zbourn. klinicheskoi i eksperimental'noi ortopedii im. G.A.Elizarova. 2014; 4. [in Russian]
 13. Bisbara Atiyeh S, Christian A, Kusai A. Distally based sural fasciocutaneous cross-leg flap: A new applications of an old procedure. Plast Reconstr Surg 2003; 111 (4): 1470–4.
 14. Bhattacharya V, Raveerandra G. Distal perforator based cross leg flaps for leg and foot defects. Indian J Plast Surg 2005; 38 (1): 18–21.
 15. Chen H, El-Gammal TA, Wei F et al. Cross-leg free flaps for difficult cases of leg defects: indications, pitfalls, and long-term results. Trauma 1997; 43 (3): 486–91.
 16. Contedini F, Negosanti L, Fabbri E et al. Cross-leg as salvage procedure after free flaps transfer failure: a case report. Case Reports in Orthopedics 2012. Vol. 2012, Article ID 205029.
 17. Kamath BJ, Varghese T, Bhard P. A modified cross leg flap for large triangular defects of the foot and ankle. The Foot & Ankle Journal 2008; 1 (8): 21–4.
 18. Lai CS, Lin SD, Chou CK, Cheng YM. Use of a cross-leg free muscle flap to reconstruct an extensive burn wound involving a lower extremity. Burns 1991; 17 (6): 510–3.
 19. Lixuan L, Antang L, Lie Z et al. Cross-leg flaps: our preferred alternative to free flaps in the treatment of complex traumatic lower extremity wounds. J Am Coll Surg 2013; 217 (3): 461–471.
 20. Min Jo Kang, Chul Hoon Chung, Yong Jo-on Chang, Kyul Hee Kim. Reconstruction of the lower extremity using free flaps. Archives of Plast Surg 2013; p. 575–83.
 21. Morris AM, Buchan AC. The place of the cross-leg flap in reconstructive surgery of the lower leg and foot: a review of 165 cases. Br J Plastic Surg 1978; 31 (2): 138–42.
 22. Pan H, Qixin Zh, Shubua Y. Utility of proximally based sural fasciocutaneous flap for knee and proximal lower leg defects. Wounds 2014; 26 (5): 132–8.
 23. Mohamed A. Shoeib. Cross-leg flap: its reliability and outcome. Modern Plastic Surgery 2013; 3: 9–14.
 24. Turgut G, Kayalx M, EKöse, Ba L. Repair of a wide lower extremity defect with cross-leg free transfer of latissimus dorsi and serratus anterior combined flap: a case report. Strategies Trauma Limb Reconstr 2010; 5 (3): 155–8.

Сведения об авторах

Безоян Владислав Степанович – врач-хирург отделения гнойной хирургии Самарской городской клинической больницы № 8, канд. мед. наук, bezoyan@yandex.ru

Боклин Алексей Александрович – зав. отделением гнойной хирургии Самарской городской клинической больницы № 8, канд. мед. наук

Термическая травма, осложненная раневой герпетической инфекцией

Т.С.Астамирова¹, Л.И.Будкевич^{1,2}, А.У.Лекманов^{1,2}, В.В.Сошкина^{1,2}

¹ГБУЗ Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы. 123317, Россия, Москва, Шмитовский пр., д. 29;

²ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье рассматривается тактика ведения детей с ожоговыми ранами, осложненными герпетической инфекцией. Важную роль в выборе адекватной тактики терапии играет раннее комплексное лабораторное обследование таких больных, позволяющее выявить причину течения патологического раневого процесса. Представлен опыт ведения подобных пациентов, даны рекомендации по лечению с использованием противовирусной и иммунокорригирующей терапии, а также местного лечения ран с применением перевязочных средств, содержащих водный раствор йода.

Ключевые слова: ожоги, дети, герпетическая инфекция.

✉vsoshkina78@yandex.ru

Для цитирования: Астамирова Т.С., Будкевич Л.И., Лекманов А.У., Сошкина В.В. Термическая травма, осложненная раневой герпетической инфекцией. Инфекции в хирургии. 2015; 13 (2): 78–81.

Thermal injury with herpes infection

T.S.Astamirova¹, L.I.Budkevich^{1,2}, A.U.Lekmanov^{1,2}, V.V.Soshkina^{1,2}

¹G.N.Speranskiy Children City clinical hospital №9 of the Department of Health of Moscow. 123317, Russian Federation, Moscow, Shmitovskii pr., d. 29;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article discusses the management of children with burn wounds, complicated with herpes infection. An important role in the choice of adequate treatment tactics plays early comprehensive laboratory assessment of such patients, allowing to identify the cause of pathological wound healing process. The experience of managing such patients, recommendations for treatment with antiviral and immunocorrective therapy, as well as the local treatment of wounds with application of dressing materials containing an aqueous solution of iodine. **Key words:** burns, children, herpes infection.

✉vsoshkina78@yandex.ru

For citation: Astamirova T.S., Budkevich L.I., Lekmanov A.U., Soshkina V.V. Thermal injury with herpes infection. Infections in Surgery. 2015; 13 (2): 78–81.

Одним из важных направлений в оказании медицинской помощи детям с ожогами является местное консервативное лечение, так как именно от его эффективности зависят течение термической травмы, профилактика развития инфекционных осложнений, а также сроки восстановления утраченного кожного покрова и исходы. В последнее время достигнуты определенные результаты в лечении детей с ранами разной этиологии, в том числе вызванными термической травмой. Эффективность их терапии основывается на дифференцированном комплексном подходе с учетом вида травмы, возраста пострадавшего, преморбидного фона, фазы раневого процесса, а также типа раневой инфекции [1–4].

Как правило, в микробном пейзаже ожоговых ран преобладает *Staphylococcus aureus*, который, по нашим данным, встречается в 52–54% случаев. Однако, как показал анализ работы детского ожогового центра в течение последних 5–7 лет, по-

явились пациенты с герпетической инфекцией в ране. Хотя количество таких случаев незначительное (не более 2–3 в год), тяжесть течения раневого процесса даже при локальном повреждении мягких тканей делает необходимым обратить внимание на особенности ведения таких больных.

Ведение подобных пациентов должно носить мультидисциплинарный характер. Наряду с хирургом в лечении пострадавшего участвуют врач-педиатр, иммунолог, клинический фармаколог, которые корригируют традиционную терапию ведения лиц с пограничными (2–3-й степени) ожогами.

Собственное исследование

На базе ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы нами был проведен анализ результатов лечения 9 детей, госпитализированных по поводу термической травмы в ожоговое отделение младшего возраста. Под наблюдением

находились больные в возрасте от 6 мес жизни до 3 лет с термической травмой (основной термический агент – горячая жидкость) на общей площади ожоговых ран 1–3-й степени от 1 до 20% поверхности тела. Герпетические элементы на ране диагностировались лишь у пострадавших с ожогами 2–3-й степени на 4–5-е сутки пребывания в стационаре. Площадь поражения вирусом у них колебалась от 1 до 8% поверхности тела. Средний койко-день у наблюдаемых больных составил 17 сут.

Клиническая картина и диагностика

Важную роль в выборе адекватной тактики лечения играет ранняя точная диагностика. Как свидетельствует клиническая практика, поставить точный диагноз без проведения лабораторных методов исследования затруднительно, а в ряде случаев – невозможно. В диагностике возбудителя герпетической раневой инфекции мы использовали методы прямого и непрямого

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРЕВЯЗОЧНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ РАН

silkofix®
PROFESSIONAL

Инфекция	Fibrotul Fibrotul Ag Fibrogel Ag Fibrocold Ag	ГЛУБИНА РАНЫ
Регенерация	Fibrosorb Silkofix Povi Fibroclean Ag	СТЕПЕНЬ ЭКСУДАЦИИ
Восстановление		ФИКСАЦИЯ НА ПОВРЕЖДЕННОЙ КОЖЕ ЗДОРОВОЙ КОЖЕ
Сухой некроз	Fibrogel Ag Plus	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ АБСОРБЦИЯ ФИКСАЦИЯ
ФАЗЫ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА		ВОЗДУХОПРОНИЦАЕМАЯ
		ВЛАГОСТОЙКАЯ

Реклама

Silkofix Professional – новый бренд созданный специально для местного лечения и ухода за ранами.

Группа перевязочных средств с яркой приставкой в названиях FIBRO, от англ. Fibre – волокно (о тканях организма человека), а значит разработана с заботой о пациенте.

Компания Медком-МП, обладая накопленным опытом в специализированном продвижении и высокопрофессиональными кадрами, представляет разработку собственной линейки современных перевязочных средств под маркой **Silkofix Professional**.

Повязки **Silkofix Professional** – повязки нового уровня, которые существенно расширяют внедрение инновационных методик местного лечения ран в ежедневную врачебную практику и делает их доступными всем пациентам.



*умный, эффективный, простой

Уполномоченная организация: ООО «Медком-МП»
www.medcom-mp.ru / www.silkofix.com

выявления микроорганизмов из крови и раневой поверхности обожженных. Так, всем больным проводили микробиологические (выделение чистой культуры возбудителя) и серологические (выявление антител в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа) исследования [5].

По данным литературы, за последние годы, у части населения диагностируются изменения иммунной системы, нередко случаи распространенных иммунодефицитных состояний разной этиологии, что характерно и для детей. Также следует учитывать, что сама по себе ожоговая травма способствует снижению иммунитета ребенка. Эти обстоятельства изменяют течение раневого процесса, замедляя эпителизацию ран [5, 6]. В связи с этим у обожженных с подозрением на раневую герпетическую инфекцию выполнялся иммуноферментный анализ, основанный на определении специфических антител-иммуноглобулинов (Ig) классов М и G. У пациентов обращали внимание на показатели IgM (маркер острой первичной инфекции). Как правило, у обследуемых больных диагностировали нарастание титров IgM.

Также мы использовали и молекулярные методы исследования, основанные на диагностике при помощи полимеразной цепной реакции, которая заключается в определении наличия в исследуемом материале специфических нуклеиновых кислот – возбудителей инфекции. Чаще всего у наблюдаемых больных диагностировали герпес 2-го типа [5].

В клинико-лабораторной картине раневого процесса на фоне герпетической инфекции отмечают ряд признаков: интоксикация в виде вялости, беспокойное поведение ребенка (возможно, что это связано с зудом и чувством жжения в области ран, что отмечают взрослые пациенты), отказ от пищи и воды, гипертермия, снижение диуреза, лейкоцитоз, увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитоз, повышение СОЭ. В нашем исследовании нередко встречались случаи анемии, гиповолемии, что служило поводом к их коррекции.

Тяжесть состояния ребенка требовала введения назогастрального зонда для осуществления энтерального питания. Наряду с этим проводились противовирусная терапия по схеме в зависимости от массы тела и возраста ребенка, иммунокорректирующая терапия интерферонами, инфузионная (поддерживающая) терапия с целью детоксикации, анальгезия, антигистаминная терапия.

В нашем исследовании диагностировали суперинфекцию (в первых посевах с ран – *S. aureus*, в последующих – герпетическая инфекция), что служило поводом к назначению двух антибиотиков: как правило, цефалоспоринов II–III поколения и аминогликозидов. Опасность возникновения инфекционных осложнений была обусловлена также отягощенным преморбидным фоном. Все обследуемые дети были иммунокомпрометированы и относились к группе риска по генерализации инфекции.

Локальный статус

Локальная клиническая картина при раневой герпетической инфекции имеет характерную особенность: дно ран серо-красного цвета, на их поверхности имеются множественные пузырьки, наполненные мутным содержимым. Пузырьки могут группироваться в «букеты», которые сливаются друг с другом и образуют обширные фликтены с мутным раневым экссудатом. Отмечается отечность окружающих тканей. Здоровая кожа вокруг ран гиперемирована, горячая на ощупь.

Особенности ведения

Особенностью ведения ран с герпетической инфекцией является необходимость проведения ежедневных перевязок. В настоящее время в комбустиологической практике применяется огромное количество разных перевязочных средств, и их перечень постоянно расширяется. Как показала наша клиническая практика, наиболее эффективными перевязочными средствами в данной ситуации становятся повязки, содержащие водный раствор йода.

Следует учитывать тот факт, что течение раневого процесса на фоне герпетической инфекции затягивается по сравнению с неосложненным заживлением ожоговых ран. Торопиться с восстановлением утраченного кожного покрова при диагностике глубоких повреждений у этих пациентов не следует из-за высокой вероятности лизиса пересаженных кожных трансплантатов.

Клинический случай

Ребенок 6 мес получил ожоговую травму дома, опрокинув на себя чашку с горячей жидкостью. Поступил в ожоговое отделение ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н.Сперанского» по поводу ожога горячей жидкостью 1–3-й степени обеих нижних конечностей на площади 8% поверхности тела.

При поступлении: состояние средней тяжести, произведена пер-

вичная хирургическая обработка ожоговых ран, назначены симптоматическая и антибактериальная терапия (цефалоспорины II поколения). В дальнейшем состояние девочки оставалось стабильным, периодически лихорадила субфебрильно, была активна, аппетит сохранен. Получала местное консервативное лечение ран (серебросодержащие раневые покрытия). В микробиологических посевах раневого отделяемого – ассоциация микроорганизмов *S. aureus* и *Acinetobacter baumannii*, чувствительные к антибактериальным препаратам.

На 4-е сутки после травмы состояние ребенка ухудшилось: гипертермия до фебрильных цифр. Девочка стала вялой, отказывалась от еды. Учитывая явления интоксикации, возраст ребенка и площадь ожоговых ран, произведены пункция, катетеризация периферической вены, начата детоксикационная инфузионная терапия (кристаллоиды, 5% раствор глюкозы), выполнена коррекция антибактериальной терапии (цефалоспорины III поколения + аминогликозид). В общем анализе крови отмечается нарастание лейкоцитоза до 15×10^9 /мл, умеренный сдвиг влево, лимфоцитоз – до 65%.

При этом наблюдали следующие изменения местного статуса: на правом бедре в области «мозаичной» раны 2–3-й степени на площади до 2% поверхности тела отмечены высыпания, характерные для герпетической инфекции: белесоватые, везикулезные, неправильной формы, местами сливающиеся элементы с мутным содержимым. Серебросодержащие перевязочные средства заменены на повязки, содержащие йод. После консультации иммунолога в проводимую терапию добавлены противовирусные и иммунокорректирующие препараты: Ацикловир по схеме в возрастной дозировке и Генферон. Содержимое пузырьков на ране направлено на лабораторное исследование (полимеразная цепная реакция на вирусы герпеса), параллельно проведен анализ крови для диагностики герпетической инфекции. У матери ребенка отмечались периодические проявления *Herpes labialis*.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось на 3-и сутки от начала терапии, что соответствовало 7-м суткам после травмы. Отмечены улучшение самочувствия, нормализация температурной кривой, положительная динамика в результатах клинического анализа крови. Осуществляли ежедневные смены повязок, содержащих повидон-йод, после чего выявлено улучшение состояния ране-

вой поверхности: свежих высыпаний не отмечалось, количество старых пузырьков сократилось, наблюдалось так называемое их присыхание, диагностирована краевая эпителизация ран. По данным лабораторных исследований обнаружены IgM вируса герпеса 2-го типа.

Комплексная терапия включала инфузионную (длительность проведения – 4 сут), антибактериальную (10 сут), иммунокорригирующую (7 сут), противовирусную терапию (5 сут). Полное восстановление целостности кожных покровов отмечено на 16-е сутки после получения травмы. Девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями наблюдения у реабилитолога и педиатра.

Заключение

Предварительный анализ результатов ведения пациентов с термической травмой, осложненной раневой герпетической инфекцией, свидетельствует, что следует не забывать о возможности присоединения подобного вида инфекции, особенно у детей с отягощенным преморбидным фоном (при частых инфекционных заболеваниях в анамнезе, первичном иммунодефи-

ците, наличии герпетической инфекции у родителей и т.д.). При развитии патологического процесса в ране необходимо провести комплексное лабораторное исследование с целью диагностики этиологии заболевания и проведения адекватного лечения с применением детоксикационной, усиленной антибактериальной, противовирусной и иммунокорригирующей терапии. В качестве патогномичного перевязочного средства могут быть рекомендованы йодсодержащие повязки.

Литература/References

1. Будкевич ЛЛ, Сошкина ВВ, Астамирова Т.С. Новое в местном лечении детей с ожогами. *Рос. вестн. детской хирургии*. 2013; 3 (3): 43–9. / Budkevich LL, Soskina VV, Astamirova TS. *Novoe v mestnom lechenii detei s ozhogami*. *Ros. vestn. detskoi khirurgii*. 2013; 3 (3): 43–9. [in Russian]
2. Будкевич ЛЛ, Сошкина ВВ, Астамирова Т.С. Роль вакуумной терапии в комплексном лечении детей с глубокими ожогами. *Рос. вестн. детской хирургии*. 2013; 3 (3): 27–33. / Budkevich LL, Soskina VV, Astamirova TS. *Roľ vakuumnoi terapii v kompleksnom lechenii detei s glubokimi ozhogami*. *Ros. vestn. detskoi khirurgii*. 2013; 3 (3): 27–33. [in Russian]
3. Крутиков М.Г. Проблемы инфекции у обожженных. *Комбустиология (электрон. версия)*. 2003; 14. / Krutikov M.G. *Problemy infektsii u obozhzhennykh*. *Kombustiologiya (elektron. versiiia)*. 2003; 14. [in Russian]
4. Atiyeh BS, Dibo SA, Hayek SN. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *Int Wound J* 2009; 6 (6): 420–30.
5. Карпищенко АИ. Медицинская лабораторная диагностика (программа и алгоритмы). СПб: Интермедика, 2001. / Karpishchenko AI. *Meditsinskaiia laboratornaia diagnostika (programma i algoritmy)*. SPb: Intermedika, 2001. [in Russian]
6. Sen S, Szoka N, Phan H, Greenbalgh D. Herpes simplex activation prolongs recovery from severe burn injury and increases bacterial infection risk. *J Burn Care Res* 2012; 33 (3): 393–7.
7. Блатун ЛА. Местное медикаментозное лечение ран. *Consilium Medicum. Хирургия (Прил.)*. 2011; 4: 51–9. / Blatun LA. *Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran*. *Consilium Medicum. Surgery (Suppl.)*. 2011; 4: 51–9. [in Russian]
8. Kassira W, Namias N. Outpatient management of pediatric burns. *J Craniofac Surg* 2009; 19 (4): 1007–9.

Сведения об авторах

Астамирова Татьяна Сергеевна – врач-детский хирург ожогового отделения для детей грудного возраста Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы

Будкевич Людмила Иасоновна – д.м.н., проф., врач высшей категории, заведующая ожоговым отделением для детей грудного возраста Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Лекманов Андрей Устинович – д.м.н., проф., отделение реанимации Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Сошкина Вера Владимировна – к.м.н., врач-детский хирург ожогового отделения для детей грудного возраста Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России

— * —

Правила подготовки рукописей для авторов

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Инфекции в хирургии» – официальный научно-практический журнал Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводимого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы.

4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует

упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариативности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к рисунку состоят из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

