

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ



РАСХИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

Издатель

ООО «Медицинское информационное
агентство»



Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Адрес издательства:

119048, г. Москва,
ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Телефон/факс: (499)245-45-55
Сайт: www.medagency.ru
E-mail: miapubl@mail.ru

Приобрести журнал вы можете:

в издательстве по адресу
Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
либо сделав заявку
по e-mail: miapubl@mail.ru
или по телефону: (499)245-45-55

Воспроизведение материалов, содержащихся
в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Ответственность за содержание рекламы
несут рекламодатели.

Подписано в печать: 01.12.2017
Формат 60×90/8
Бумага мелованная
Общий тираж 10 тыс. экз.

инфекции в хирургии

Том 15

№1, 2017

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

Б.Р. Гельфанд

Заместители главного редактора:

Е.Г. Григорьев, Н.А. Ефименко, М.Д. Дибиров, С.А. Шляпников

Ответственный за выпуск

и.о. президента РАСХИ М.Д. Дибиров

С.Ф. Багненко
Е.А. Евдокимов
А.А. Еременко
И.И. Затевахин
Н.Н. Клишко
Р.С. Козлов
А.Л. Левит
А.У. Лекманов
М.А. Магомедов (ответственный секретарь)
О.Д. Мишнев
В.А. Руднов
А.В. Сажин
А.И. Салтанов
С.В. Сидоренко
Д.Н. Проценко (ответственный секретарь)
Н.Н. Хачатрян
Л.Е. Цыпин
А.Е. Шестопалов
А.М. Шулуто
С.В. Яковлев
М.Б. Ярустовский

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. Амирасланов (Москва)
А.Г. Бебуришвили (Волгоград)
В.Б. Белобородов (Москва)
Е.К. Гуманенко (Санкт-Петербург)
А.А. Звягин (Москва)
Н.А. Зубарева (Пермь)
Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)
О.Б. Лоран (Москва)
Ю.С. Полушин (Санкт-Петербург)
С.В. Свиридов (Москва)
А.В. Щеголев (Санкт-Петербург)
А.И. Ярошецкий (Москва)

Содержание

Академик Б.Р. Гельфанд: «Мы сражаемся с посланниками смерти»	3	Academician B.R. Gelfand: «We fight with the messengers of death»	3
Роль метаболической терапии в ускоренном лечении хронических ран и трофических язв <i>Дибиров М.Д., Гаджимурадов Р.У., Халидов О.Х., Какубава М.Р., Дибиров Т.М.</i>	6	Role of metabolic therapy in the accelerated treatment of chronic wounds and trophic ulcers <i>Dibirov M.D., Gadjimuradov R.U., Khalidov O.H., Kakubava M.R., Dibirov T.M.</i>	6
Динамика микробиологического спектра местных инфекционных осложнений острого панкреатита <i>Мизгирев Д.В., Кремлев В.В., Селиванова А.Э., Поздеев В.Н., Воронцова А.С., Дуберман Б.Л.</i>	10	Dynamics of the microbiological spectrum of local infectious complications of acute pancreatitis <i>Mizgirev D.V., Kremlev V.V., Selivanova A.E., Pozdeev V.N., Vorontsova A.S., Duberman B.L.</i>	10
Повторная реконструктивная операция у больного с «локальной» инфекцией протеза в отдаленном периоде после аорто-бедренного бифуркационного шунтирования <i>Дибиров М.Д., Хамитов Ф.Ф., Гаджимурадов Р.У., Маточкин Е.А., Гулаев О.Г.</i>	18	Re-reconstructive surgery in a patient with local infection of the prosthesis in the remote period after aorto-femoral bifurcation shunt <i>Dibirov M.D., Khamitov F.F., Gadjimuradov R.U., Matochkin E.A., Gulaev O.G.</i>	18
Компрессионные анастомозы никелид-титановыми кольцами при перитоните <i>Дибиров М.Д., Исаев А.И., Чупалов М.О.</i>	23	Compression anastomoses with nikelid-titanium rings in peritonitis <i>Dibirov M.D., Isaev A.I., Chupalov M.O.</i>	23
Нутриционная поддержка и метаболическая терапия в профилактике органной и полиорганной дисфункции при перитоните и панкреонекрозе <i>Дибиров М.Д., Исаев А.И., Магомедалиев А.М., Кадиева Ш.А.</i>	27	Nutrition support and metabolic therapy in the prevention of organ and multiple organ dysfunction in peritonitis and pancreatonecrosis <i>Dibirov M.D., Isaev A.I., Magomedaliyev A.M., Kadieva Sh.A.</i>	27
Активность карбапенемов в отношении грамотрицательных возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций <i>Кузьменков А.Ю., Азовская О.В.</i>	34	Activity of carbapenems against gram-negative pathogens causing hospital-acquired surgical infections <i>Kuzmenkov A.Yu., Azovskova O.V.</i>	34
Послеоперационные инфекционные осложнения: профилактика и лечение в условиях нарастающей резистентности микроорганизмов <i>Хачатрян Н.Н., Карсотьян Г.С., Исаев А.И., Дибиров Т.М.</i>	41	Postoperative infectious complications: prophylaxis and treatment in the era of increasing microbial resistance <i>Khachatryan N.N., Karsot'yan G.S., Isaev A.I., Dibirov T.M.</i>	41

Академик Б.Р. Гельфанд:

«Мы сражаемся с посланниками смерти»

Перед вами, уважаемый читатель, последнее интервью выдающегося реаниматолога, академика Бориса Романовича Гельфанда. 18 апреля его не стало. Мы приносим свои соболезнования семье и близким.

Надо сказать, Борис Романович вообще не был любителем давать интервью. Готовясь к встрече, я едва нашла в Интернете одну беседу с ним. Он не был слишком публичен и, как многие реаниматологи, не отличался многословием. Однако в общении оказался человеком замечательным — много шутил, рассказывал байки из жизни, подчеркивал, что на тот свет не торопится, у него много задумок. Собирался написать еще одну книгу. Не успел...

Это интервью с академиком Гельфандом публикуем только с теми поправками, которые он внес сам за три дня до смерти.

Договориться об интервью с академиком Борисом Романовичем Гельфандом было непросто. Он человек занятой. Руководит кафедрой анестезиологии и реаниматологии, совмещая научную работу с практической, исполняет функции президента Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, член президиума правления Федерации анестезиологов и реаниматологов Российской Федерации. Да и сама профессия реаниматолога-анестезиолога воспитывает в людях немногословность. Академик Гельфанд — человек дела.

В энциклопедии о нем пишут, что «одним из первых им изучены патогенез, ранняя диагностика и интенсивная антибактериальная терапия хирургического сепсиса и септического шока, фармакокинетика основных ингаляционных анестетиков; предложены и внедрены в клиническую практику новые принципы лечения тяжелых хирургических гнойно-септических заболеваний и осложнений. Под руководством Б.Р. Гельфанда оптимизированы и внедрены методы анестезиологического пособия при различных хирургических операциях, послеоперационной анальгезии, разработаны алгоритмы эффективной терапии критических состояний различного генеза, в том числе синдрома полиорганной недостаточности, острого повреждения легких и респираторного дистресс-синдрома, стресс-поражений желудочно-кишечного тракта. Разработана и внедрена в практику идеология и методология профилак-

тики гнойно-септических осложнений в хирургии, принципы и стратегия применения антимикробных препаратов в хирургии, анестезиологии и реаниматологии. За эти работы Б.Р. Гельфанду с сотрудниками присуждены государственные и профессиональные премии».

— **Борис Романович, когда беседуешь с большими учеными и врачами, выясняется, что они, как правило, пришли в медицину не случайно. Это было предопределено. У вас тоже так было?**

— Абсолютно.

— **Кто-то на вас так повлиял?**

— На меня повлияла жизнь. Я был врачом с двух лет. Помню, у нас дома на пианино стояла супница кузнецовского фарфора. А в этой супнице лежал старинный стетоскоп, такой, знаете, который из ушей все время вываливается. Им я пользовался, играл. Эти игры в доктора вошли в мою плоть и кровь. Меня мало что еще так интересовало. А еще я стал врачом под влиянием разных грустных обстоятельств. В 4–5 лет я видел много болезней, страданий, умирающую маму... В результате решение, кем стать, пришло еще в детстве и как-то само собой.

— **А у вас в семье были врачи?**

— Нет. Я один.

— **И после школы вы сразу пошли в медицинский институт?**

— Да, сразу. Правда, до медицинского института я еще в школе работал в медицине — санитаром приемного отделения в московской больнице.

— **Кто стал вашим первым учителем в медицине?**

— Я поступил в 1959 году в лучшее высшее учебное заведение — Первый медицинский институт. Сейчас уже более 50 лет я работаю и преподаю во Втором медицинском, это тоже выдающийся вуз. Но тогда о нем мало что знали. Был только один — Первый. Лекции нам читали выдающиеся люди. Это плеяда гениальных врачей — перфектных, артистичных. Физиологию, например, читал профессор Вячеслав Александрович Шидловский, легенда нашего вуза. В нынешнем году исполняется сто лет со дня его рождения.

Шидловский предложил особую форму преподавания — «Школу-симпозиум». Это был не скучный, догматичный пересказ материала, а некое театральное действо, в кото-

рое были вовлечены и мы, студенты. Лекция разворачивалась с детективной увлекательностью. Мы слушали, как загипнотизированные. Например, он мог долго о чем-то рассказывать, как вдруг делал театральную паузу и неожиданно заявлял: «Все, что я говорил в течение первого часа, неверно». Повисала тишина, а затем лектор воодушевленно продолжал: «Да, неверно, потому что...» И все продолжали слушать с еще большим интересом.

Вообще он был крупным ученым-экспериментатором, посвятившим многие годы исследованию вегетативных функций при различных эмоциональных и поведенческих ситуациях. Эти работы позволили выдвинуть концепцию «вегетативного портрета», которая сочетала индивидуальную, комплексную характеристику вегетативного статуса при различных видах целенаправленного поведения и эмоционального состояния.

Или гистология — скучная, «дотошная» специальность, но ее преподавал профессор Елисеев, в исполнении которого она превращалась в занимательную науку. Если он видел, что студент занимается чем-то посторонним, тут же кричал: «Уйдите, уйдите, прошу вас, сейчас же! Потом будет поздно!» Это были люди, по-настоящему увлеченные своей наукой и умеющие увлечь нас.

А уже после окончания института у меня появился великий учитель — Виктор Сергеевич Савельев. Не только для меня — для многих он стал Учителем. С его именем связана целая эпоха в развитии отечественной хирургии, он стоял у истоков советской кардиохирургии, сосудистой хирургии, флебологии, анестезиологии и реаниматологии.

— **В холле вашей больницы есть бюст В.С. Савельеву с надписью «Учитель».**

— Да, таким он и был. Долгое время он занимал должность главного хирурга России, и это было для него не просто должностью, но важной миссией по воспитанию особого отношения к хирургии как к бережному, ювелирному искусству. Хирург в его понимании — ни в коем случае не «мясник», а человек, спасающий жизни и возвращающий здоровье. Во многом благодаря ему сегодня в нашей стране состоялась малоинвазивная, щадящая хирургия.

— Но ведь вы стали не хирургом, а реаниматологом?

— Я хотел стать хирургом. «Винюват», опять же, Савельев. Я пришел к нему для того, чтобы получить место хирурга в больнице. Это было в конце 1965 года.

Он на меня посмотрел и говорит: «Мне хирурги сейчас не нужны. Я могу взять тебя анестезиологом». А преподавание анестезиологии в те годы было не очень глубоким. Я вообще плохо знал, что это такое. Нам, конечно, показывали методы анестезии с помощью какого-то старого оборудования. Меня это расстроило. Поехал домой, почитал, что такое анестезиология. И понял, что это серьезная наука. Я принял предложение.

— И не пожалели потом?

— Нет. Правда, Савельев перед кончиной (а он ушел в 2013-м) сказал очень важные и неожиданные для меня слова: «Я жалею, что ты не стал хирургом». Почему он так сказал, не могу точно объяснить. Но то, что не просто так, — уверен. Он был человеком очень глубоким, феноменальным во многих отношениях. Это была уникальная личность, сочетавшая в себе высокие душевные качества, профессиональное мышление и удивительное мастерство. Простой человек, родившийся на Тамбовщине, в народной среде, — и превратился в гениального хирурга, академика. Это Богом данная, лучезарная миссия, которую он пронес через всю жизнь.

— Вы сказали, что реаниматология-анестезиология преподавалась в те годы кратко. А сейчас?

— А сейчас много сделано для того, чтобы эту профессию признали как крайне важную и нужную. Это академическая специальность. Ушли в прошлое те времена, когда никто об этом ничего не знал, и анестезию проводили, как до Пирогова, в военно-полевых условиях с помощью стакана водки. Именно Пирогов первым превратил анестезию эфиром в науку. Но специалистов в этом направлении долгое время не существовало. Более 60 лет назад сэр Роберт Макинтош стал первым заведующим кафедрой анестезиологии в Европе. Именно ему принадлежит важное высказывание об опасности анестезии, что требует воспитания специалистов в этом деле.

История открытия этой кафедры очень любопытна. Однажды Макинтош, еще никакой не сэр, проводил анестезию одного из магнатов Великобритании. И когда тот очнулся от наркоза, то понял, что его вернули свежим и бодрым с того света. Это его так воодушевило, что он предложил Макинтошу в знак

благодарности открыть для него кафедру в Оксфорде. Но там сказали, что такой специальности не существует. «Не хотите, я в Лондоне открою», — заявил магнат. Оксфордское начальство согласилось на предложение о кафедре анестезии в университете. И эта наука начала постепенно распространяться по всему миру. Теперь она преподается во всех высших медицинских учебных заведениях. Главное, чтобы в профессию не брали неподходящих людей.

— Что вы имеете в виду?

— Наша специальность очень сложна и подходит далеко не всем. Надо иметь высоко развитые когнитивные и моторные функции, то есть определенный типаж высшей нервной деятельности. Знаете, есть «медленные» люди. Может быть, это будет отличный терапевт или стоматолог. Но в анестезиологии ему делать нечего. «Наш» врач должен обладать быстрой реакцией, но в то же время не торопиться, не впереди паровоза бежать, а поступать правильно, потому что каждый неверный шаг может стоить пациенту жизни.

— Борис Романович, вы участвовали во многих «инновационных» делах специальности...

— Поначалу я занимался анестезиологией чистой воды, ингаляционными анестетиками. А уже где-то в конце 1950-х мы пришли к сближению понятий «сепсиса» и «септического шока». Это очень сложная проблема, и нам хотелось поучаствовать в ее решении. Это вечная, как мир, проблема, и полностью ее никогда не решить. У человечества есть два-три врага — голод, холод, инфекция... Можно ли раз и навсегда решить проблему инфекции? Думаю, нет. Но побороться с ней можно. Вот этим в том числе мы и занимаемся.

— Что конкретно удалось сделать в этом направлении?

— Ну, много чего. У реанимационных больных существуют самые разные осложнения, и все они могут стоить человеку жизни. Вытащили с того света — казалось бы, ура, победа. Но рано радоваться, потому что есть такие риски, как острый респираторный дистресс-синдром (так называемое шоковое легкое) или сепсис. Об этом нами книга написана, переиздана уже раза четыре. Так и называется — «Сепсис». Это руководство для врачей, где мы приводим классификацию, выдвигаем клиничко-диагностическую концепцию и предлагаем лечение этого грозного состояния. Это большая работа. Собран мировой опыт по диагностике и лечению больных сепсисом,

причем, поскольку наука не стоит на месте, каждое издание — это, по сути, новая книга, и рекомендации там совершенно разные. В общем, много чего сделали. Ни в коем случае не я один. Мои учителя, мои ученики. Мы вместе.

— В моем понимании, если попытаться сформулировать задачу реаниматологов-анестезиологов в двух словах, они стараются отбить у смерти по секунде, по минуте жизни. И время клинической смерти постепенно растягивается.

— Клиническая смерть — это лишь частный случай того дела, которым мы занимаемся. А в целом — да, мы воюем со смертью, с ее «представителями», посланниками. И мы этих «гадов» в покое не оставим.

— Как вы думаете, удастся ли когда-нибудь полностью их одолеть?

— Нет, не удастся. Никогда не удастся. Всегда будут серьезные проблемы, связанные с травмой, инфекций, вообще с жизнью. Жизнь ведь сама по себе проблема.

— Каких реанимационных больных больше всего? Инфекционных, травматологических или, может быть, психиатрических? Знаю, вы этим также активно занимаетесь.

— Все заболевания, которые могут протекать тяжело, по сути своей требуют лечения методами интенсивной терапии. Предположим, началось какое-то ерундовое заболевание, скажем, панариций, и вот оно превратилось в сепсис, связанный с инфекцией кожи мягких тканей. А это уже серьезная опасность для жизни.

— Иначе говоря, любое состояние, если человек вовремя не обратился к врачу, а, например, лечился самостоятельно, может закончиться печально.

— Именно так. А что касается психиатрии, это отдельная, долгая песня. Таких больных очень много. Сложность еще вот в чем. Далеко не всегда известно, что поступивший к нам больной является психиатрическим. В истории болезни зачастую об этом нет ни слова. Это особые люди. Они маскируются, закрываются, прячутся. И можно лечить больного от какого-то заболевания, даже не подозревая, что у него есть, например, сопутствующая шизофрения. А это важно знать, потому что состояние нервной системы определяет очень многое, а в первую очередь — эффективную схему лечения.

— А что тут является причиной и следствием? Психическое расстройство порождает угрожающее жизни состояние или наоборот?

— Все взаимосвязано. Случается и то, и другое, и порой сложно установить первопричину. В нашей Первой Градской существует одно из самых известных и крупных психосоматических отделений. Туда больные поступают с соматическими заболеваниями, но все они имеют серьезные психические проблемы. Однако сначала их нередко приходится «откачивать» в нашем отделении.

— Вы всю жизнь работаете в этой области. Можно ли сказать, что таких людей становится больше?

— Не могу сказать. Статистики у меня нет. А вообще таких пациентов у нас всегда хватало.

— Поговорим о ваших учениках. Вы ими гордитесь?

— Да. У меня достойные ученики. Могу быть спокоен за тех людей, которых воспитал. Преемники у меня есть.

— Слышала, что качество студентов упало в последнее время. Это так?

— Упал уровень требований. Например, я себе не представляю, как бы я ходил по аудитории Первого медицинского института в расстегнутом халате или у меня были рваные штаны. А они ходят. Когда здесь, в Первой Градской, работал Александр Николаевич Бакулев, попробовал бы кто-нибудь встретиться ему с торчащими из-под шапочки волосами. Это сулило бы большие неприятности. Была профессиональная дисциплина. Сейчас ее нет.

Что же касается взрослых, последипломников, обучением которых я занимаюсь, то уровень анестезиологов-реаниматологов у нас высокий. Ими я доволен.

— У вас фотографии на стене — собака и симпатичный мальчик.

— Мальчик — это мой внук. А собака — это моя собака.

— Внук собирается продолжить ваше дело?

— Ему только десять лет. Он еще со мной это не обсуждал. А вот моя дочь, между прочим, доцент кафедры, которой я руковожу.

— Борис Романович, у меня есть очень щекотливый вопрос, который я не могу не задать. Есть ли жизнь после смерти или все заканчивается, когда мы умираем?

— Отвечу честно: не знаю.

— Но ведь наверняка вы слышали необычные рассказы людей, которых вернули «с того света».

— Мне некогда заниматься галиматей.

— Так все это — галиматья?

— В том смысле, что все равно нам этого не понять.

— Значит ли это, что там, дальше, ничего нет?

— Я этого не знаю. Думаю, не все так просто. Какие-то высшие силы существуют. Что-то в нашу жизнь иногда вмешивается, препятствуя материалистическому разумению. Например, мы с женой попали в жуткое ДТП. Шансов вообще не было. Абсолютно беспроигрышная ситуация для смерти. Машина в лепешку. Бензин растекся, я без очков, с жены туфли свалились, лицо в крови от мелких стекол. Приехала полиция. Спрашивают: почему вы живы? А я не могу этого объяснить. Это невероятно. Смерть подошла вплотную, но у нее ничего не получилось.

— Наверное, бывают такие пациенты, у которых, казалось бы, шансов никаких — но выжили, выписались и выздоровели?

— И наоборот тоже бывает. Вроде бы, динамика положительная, идут на поправку, и вдруг погибают. Но я не хочу примешивать сюда оккультные силы и заниматься мистикой. Могу лишь сказать: да, что-то есть такое, чего нам не дано понять. Объяснять не пробовал. Это вне зоны моей компетенции. А я могу рассуждать лишь о том, в чем разбираюсь.

— В издательстве МИА вы опубликовали много замечательных книг...

— Очень люблю это издательство. Там замечательный коллектив. Я работаю в основном с одним редактором — Валентиной Васильевной Коньчевой. Она почти ребенком была, когда мы начали работать. А сейчас она выросла, можно сказать, на моих глазах, стала опытным специалистом. Но настолько сердечно, душевно относится к своей работе, не будучи при этом врачом, что с ней просто приятно общаться. Тем более что Валентина Васильевна очень привлекательная женщина.

— Сколько книг вы издали в МИА?

— Много. Последние книги вот тут стоят, на столе, и все изданы в МИА. А сейчас в работе три книги. Они построены на старом содержании, но по сути новые. Ведь сейчас книги больше трех-пяти лет не живут. Надо переделывать, переписывать. Интенсивная терапия — это живая, бурно развивающаяся наука. А вот абсолютно новая книжка — «Психические расстройства в интенсивной терапии». Ни на одном языке такой книги нет. Она в своем роде уникальна.

— Насколько заметную роль для вас играют книги?

— Огромную роль. Не понимаю, как люди живут без книг?

— Вы, наверно, много читаете?

— Всю жизнь читаю.

— А что еще вас увлекает, кроме медицины, чтения специальной литературы?

— Любовь к противоположному полу. А еще мелкие «хобби-стические наклонности».

— Марки собираете?

— Марки я собирал в юности, до окончания школы. А сейчас собираю ножи. Коллекция у меня большая, но я ими пользовался только на охоте.

— Вижу у вас икону Валентина Феликсовича Войно-Ясенецкого...

— Это подарок моего ученика, очень хорошего специалиста Бориса Белоцерковского. Он купил эту икону в Крыму, в Симферополе, где Войно-Ясенецкий был архиепископом.

— Кто он для вас в первую очередь — врач, хирург или священнослужитель?

— Конечно, врач, выдающийся хирург. Его духовную часть жизни я плохо понимаю. Рассуждения о том, что он полюбил страдания, мне не близки. Мы боремся со страданием человеческим. Они не должны быть нормой. Поэтому здесь я не стану судить. А вот его книга по гнойной хирургии — это, конечно, медицинский шедевр. Она до сих пор не утратила своего значения, а в те годы была настоящим бестселлером.

— Борис Романович, у вас очень интересный кабинет. Какие-то манускрипты, комические фигурки врачей, фотографии — и тут же иконы.

— Икон всего две, и обе мне подарены. Про Войно-Ясенецкого я сказал. А вот эта икона с Богоматерью появилась здесь после моей смерти.

— Как это?

— А вот так. В Петушках во Владимирской области есть прекрасная церковь. Мы подружился с настоятелем. Молодой, симпатичный. Общались. И вообще там было много людей, с которыми я дружил. И вот в 2001 году вдруг молва пошла, что в Первой Градской умер профессор-анестезиолог. Кто? Ясное дело — Нестезианд. И бабы побежали в церковь к этому священнику, чтобы меня отпеть. Отпели. Потом выяснилось, что умер профессор В.А. Гологорский, мой учитель. И вот однажды летом открывается дверь нашего хирургического корпуса, входит священник, с ним какие-то женщины в платочках, и несут эту икону. Возьми, говорят, пожалуйста, теперь ты будешь жить много лет.

— Да, есть такая примета.

— Ну, вот и слава богу. Я не तोплюсь.

Беседа велась
Наталья Лескова

Роль метаболической терапии в ускоренном лечении хронических ран и трофических язв

Дибиров М.Д., Гаджимурадов Р.У., Халидов О.Х., Какубава М.Р., Дибиров Т.М.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва
Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва

Резюме. Представлены результаты исследования эффективности применения метаболической терапии при трофических язвах различной этиологии, а также подтверждение результатов лечения с помощью объективных методов исследования. Показано, что актовегин достоверно улучшает микроциркуляцию у больных с трофическими язвами различной этиологии, о чем свидетельствует повышение показателей микроциркуляции у больных основной группы по данным лазерной доплеровской флоуметрии.

Ключевые слова: трофические язвы, метаболическая терапия, актовегин.

Role of metabolic therapy in the accelerated treatment of chronic wounds and trophic ulcers

Dibirov M.D., Gadjimuradov R.U., Khalidov O.H., Kakubava M.R., Dibirov T.M.

Moscow State Medical Stomatological University n. a. A.I. Evdokimov, Moscow
Clinical Hospital named V.V. Veresaev, Moscow

Resume: The article presents the results of evaluation of the effectiveness metabolic therapy in patients with different forms of chronic wounds and confirmations of the results of treatment by objective methods. It is shown that Actovegin significantly improves microcirculation in patients with different forms of chronic wounds, as evidenced by an increase in microcirculation in main group of study according to the data of laser Doppler flowmetry.

Keywords: chronic wounds, metabolic therapy, Actovegin.

Введение

В 1996 г. Европейское общество репарации тканей на специальном заседании приняло определение: «трофической язвой следует считать рану, не заживающую в течение периода, который является нормальным для ран подобного типа или локализации». Российские авторы [1, 2, 6] считают, что трофическая язва — это длительно незаживающая рана, репарация которой резко нарушена из-за неблагоприятных фоновых состояний. Хорошо изучены этиологические факторы, приводящие к развитию трофических язв. Чаще всего трофические язвы возникают при хронической лимфопатической недостаточности, посттромбофлебитическом синдроме, хронической ишемии нижних конечностей, диабетической полинейропатии, микро- и макроангиопатии [7], неврогенных и гемодинамических нарушениях (гипертонические язвы Марторелла), опухлях кожи, остеомиелите, посттравматических рубцовых изменениях кожи. Часто трофические язвы имеют несколько этиологических моментов — смешанные язвы. Основной и наиболее частой причиной трофических язв (85%)

является хроническая венозная недостаточность на почве варикозной болезни и посттромбофлебитического синдрома, когда возникает патологический вертикальный и горизонтальный рефлюкс венозной крови по поверхностным, глубоким и перфорантным венам.

Цель работы

Ускорить заживление хронических ран и трофических язв путем подключения метаболической терапии в комплексную терапию.

Материалы и методы

Мы исследовали 118 пациентов в возрасте от 52 до 80 лет с длительно незаживающими ранами и трофическими язвами различной этиологии, находившихся на стационарном лечении в клинике и диспансерном наблюдении.

Пациенты по этиологии распределены:

- 1) с хронической венозной недостаточностью (ХВН) — 54;
- 2) с хронической артериальной недостаточностью (ХАН) — 36;
- 3) с сахарным диабетом и гнойно-некротическими поражениями лица и стоп — 28 пациентов.

В диагностике применялись изучение макро- и микроциркуляции, ультразвуковое ангиосканирование дуплексным цветным картированием венозного и артериального кровотока, ангиография при артериальной патологии, чрескожное определение напряжения кислорода, состояние клапанов вен при венозной патологии, цитология ран, измерение площади ран и язв, микробный пейзаж. Больные, идентичные по полу, возрасту и тяжести сопутствующей патологии, разделены на контрольную группу, которым проводилась традиционная терапия, и основную, которые, помимо традиционного лечения, дополнительно получали активный метаболический препарат актовегин, обладающий выраженным эндотелиопротекторным действием с отчетливым улучшением микроциркуляции и трофики тканей с повышением насыщения кислородом тканей.

Контрольной группе назначалась аналогичная терапия без актовегина.

Схема метаболической терапии. Внутривенно 1200 мг актовегина 1 раз в сутки в течение 14 дней после операции с местным использованием геля или крема актовегина:

- в стадии экссудации раны использовали 20% гель актовегин толстым слоем;
- в стадии пролиферации и грануляции использовали повязку с 5% кремом актовегин.

После выписки из стационара пациенты находились под регулярным диспансерным наблюдением и принимали таблетированный актовегин по 200 мг 3 раза в сутки в течение 30 дней.

Анализ результатов лечения проводили по клиническим и инструментальным показателям:

- 1) стихание болевого синдрома;
- 2) уменьшение отека;
- 3) снижение перифокального воспаления и экзематозных проявлений;
- 4) изменение характера отделяемого;
- 5) появление грануляций и краевой эпителизации;
- 6) уменьшение площади язв и ран;
- 7) повышение напряжения кислорода в коже и микроциркуляции;
- 8) изменение характера отделяемого и цитологии в сторону регенераторного;
- 9) снижение микробной обсемененности;
- 10) заживление, эпителизация, рубцевание или полное приживление пересаженных кожных лоскутов.

При обследовании больных с ХВН выявлены горизонтальный патологический рефлюкс по коммуникантным венам у 42 (78%), вертикальный рефлюкс при декомпенсированной варикозной болезни — у 6 (11%), смешанный — у 6 (11%) пациентов. Малые язвы (до 2 см) в диаметре были у 6 (11%), средние (2–10 см) — у 38 (70%), большие (> 10 см) — у 10 (19%) пациентов.

Исходно среднее парциальное напряжение кислорода в коже вокруг язвы, измеряемое на расстоянии 1 см от края язвы, составило $36,5 \pm 5$ мм рт. ст. Микробный пейзаж был представлен смешанной аэробной и анаэробной флорой у 38%, золотистым стафилококком — у 45%, синегнойной палочкой — у 20%, бактероидами — у 7% пациентов. Цитологический некротический тип выявлен у 18%, дегенеративно-воспалительный — у 28%, воспалительный — у 30%, регенераторный — у 24% пациентов.

После очищения язв и ран от некротических тканей и появления грануляционной ткани 44 (81%) больных оперированы. Выполнены следующие оперативные вмешательства:

- 1) кроссэктомия — 10 (23%);
- 2) локальная перевязка перфорантных вен через мини-доступ — 8 (18%);

- 3) эндоскопическая субфасциальная диссекция перфорантных вен — 8 (18%);
- 4) эхосклеротерапия перфорантных вен — 18 (41%).

В контрольной группе ($n = 27$) проводилась традиционная терапия и местное лечение эластической компрессией и повязками (бетадин, метилурацил, левосин и др. индифферентные мази).

У 36 пациентов причиной трофических нарушений была хроническая артериальная ишемия нижних конечностей на почве облитерирующего атеросклероза и эндартериита. При ангиографии и УЗДС артерий нижних конечностей диагностированы окклюзии дистальнее паховой связки на различных уровнях с хронической ишемией IV ст. по Фонтейну–Покровскому. По показаниям у 34 (94%) больных выполнена коррекция магистрального кровотока: бедренно-дистальные шунтирования аутовеной 22 (35%) и эндоваскулярное стентирование 22 (65%) на фоне консервативной гемореологической, антикоагулянтной, дезагрегантной терапии. В послеоперационном периоде пациенты разделены на две группы по 18 человек, идентичные по полу, возрасту и тяжести сопутствующей патологии. Больным основной группы проводилось лечение актовегином по вышеприведенной схеме.

В контрольной группе — реологическая терапия плюс местное лечение мазями (бетадин, левомеколь, левосин и др. индифферентные мази).

Больных с длительно страдающими диабетической микроангио- и нейропатией с раневыми дефектами лица было 7 человек и язвами нижних конечностей — 21 пациент. Проводилась коррекция углеводного обмена, гемореологическая и нейротропная терапия, местное лечение — санационные некрэктомии, ультразвуковая ревизия ран в регенерационном режиме через день. Больные были разделены на основную и контрольную группы по 14 человек в каждой, идентичные по полу, возрасту и тяжести сопутствующей патологии. В основной группе дополнительно проводилась метаболическая терапия по вышеуказанной схеме, а в контрольной — традиционная.

Результаты и их обсуждение

При лечении по поводу трофических язв, вызванных ХВН, уменьшение площади раневых дефектов в основной группе наступило на 4–5-е сутки, а в контрольной группе — на 7–9-е сутки послеоперационного периода. Количество

экссудата уменьшалось с умеренного до скудного в обеих группах на 3–4-е сутки послеоперационного периода, причем качественно экссудат оценивался нами как серозный или серозно-геморрагический. Внешний вид ран — их дно было представлено грануляционной тканью в обеих группах. В основной группе болевого синдрома значительно уменьшился на 2–3-и сутки, в контрольной — на 5–6-е сутки. Появление грануляций и эпителизация краев раны в основной группе были отмечены на 5–6-е сутки, в контрольной — на 8–10-е сутки. На момент выписки хронические раны и язвы полностью зажили у 20 (74%) пациентов основной группы и у 15 (55%) пациентов контрольной группы. Через 4 нед. после выписки раны зажили в основной группе у всех (100%) больных, в контрольной у 24 (55,5%) пациентов.

При трофических язвах на фоне хронической артериальной ишемии уменьшение площади раневых дефектов в основной группе отмечено на 5–6-е сутки, а в контрольной — на 8–9-е сутки после операции. Выделение экссудата резко уменьшалось или прекращалось на 6–7-е сутки после начала метаболической терапии, в контрольной — на 8–10-е сутки. Эпителизация и появление грануляционной ткани отмечены на 6–7-е сутки у 11 (61%) пациентов основной группы и 6 (33%) — в контрольной. В основной группе болевого синдрома значительно уменьшился на 3–4-е сутки, в контрольной интенсивность уменьшилась лишь на 6–7-е сутки. На момент выписки хронические раны полностью зажили у 7 (38,8%) пациентов основной и у 3 (16,6%) контрольной групп. Через 4 нед. после выписки раны и язвы зажили у 12 (66,6%) в основной и у 8 (44,4%) человек в контрольной группе.

При хронических ранах и трофических язвах на фоне сахарного диабета уменьшение площади ран и язв отмечено в основной группе на 2–3-и сутки, а в контрольной — на 4–5-е сутки. Количество экссудата уменьшалось с умеренного до скудного в основной группе на 1–2-е и 2–3-и сутки в контрольной группе. В основной группе болевого синдрома значительно уменьшился на 2–3-и сутки послеоперационного периода, тогда как в контрольной группе его интенсивность уменьшилась лишь на 5–6-е сутки. Эпителизация краев раны в основной группе наблюдалась на 3–4-е сутки, в контрольной — на 5–6-е. На момент выписки хронические раны полностью зажили у всех 100% пациентов основной группы

Таблица 1. Показатели микроциркуляции до и после лечения

Показатель микроциркуляции (основная группа)	До лечения	После лечения	Показатель микроциркуляции (контр. группа)	До лечения	После лечения
М (средний арифметический показатель микроциркуляции)	4,1 ± 1,0	8,1 ± 1,0	М (средний арифметический показатель микроциркуляции)	4,0 ± 1,0	7,9 ± 1,0
Kv (коэффициент вариации)	12,19 ± 1,5	25,31 ± 1,5	Kv (коэффициент вариации)	13,07 ± 1,5	18,66 ± 1,5
δ	0,5 ± 0,5	2,0 ± 0,5	δ	0,6 ± 0,5	1,4 ± 1,0

и у 8 (57%) в контрольной группе. В течение первых 4 нед. после выписки раны зажили у 12 (85,7%) пациентов контрольной группы.

Во всех нозологических группах у пациентов, получавших актовегин, по сравнению с пациентами контрольных групп отмечалась нормализация процессов пролиферации и дифференцировки грануляционной ткани (коллагенообразование и новообразование сосудов), менее выраженная лейкоцитарная инфильтрация, активные процессы эпидермизации участков поражения кожи (рост эпителиального пласта на границе с грануляционной тканью) и достоверное улучшение микроциркуляции (табл. 1).

Клинический пример

Пациентка Ф., 72 года, страдает сахарным диабетом 2-го типа более 20 лет, целевой уровень гликированного гемоглобина 8,5%. Диабетическая макро- и микроангиопатия, дистальный тип. Трофическая язва резецированной правой стопы в течение 3 мес. (рис. 1) (после оперативного лечения — экзартикуляции 1 пальца с резекцией головки плюсовой кости по поводу влажной гангрены). Больная лечилась амбулаторно в поликлинике в течение месяца без эффекта.



Рис. 1. Трофическая язва больной Ф. при поступлении

Направлена в отделение гнойной хирургии в плановом порядке. При обследовании — клинико-биохимические показатели в пределах нормы, при УЗДС артерий нижних конечностей — окклюзия дистальных отделов ПББА и ЗББА. Больной при поступлении проводилась коррекция углеводного обмена инсулином, назначено местное лечение (ультразвуковая кавитация в регенерационном ре-

жиме через день, повязки с гелем Hydrosorb gel).

При поступлении больной была взята биопсия из раны (рис. 2).

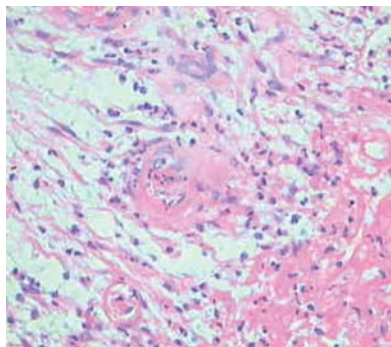


Рис. 2. Биопсия хронической раны больной Ф. при поступлении. Грануляционная ткань. Стенки мелких сосудов с выраженным плазматическим пропитыванием и некрозом, в их просвете — фибриновые тромбы. Лейкоцитарная инфильтрация окружающей грануляционной ткани. Грануляционная ткань отечная, с очагами некроза, со сниженным коллагенообразованием. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

Наряду с традиционным лечением больной назначен препарат актовегин в дозе 1200 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 14 дней. На 6-е сутки, после очищения раны, использовался гель актовегин толстым слоем под повязку. У больной через 2 нед. на фоне лечения (рис. 3) отмечена положительная динамика: размеры раны уменьшились, перифокального воспаления нет.



Рис. 3. Трофическая язва больной Ф. при выписке, на 14-е сутки после начала лечения

При выписке больной была взята биопсия раны (рис. 4).

После выписки больной было рекомендовано принимать амбу-

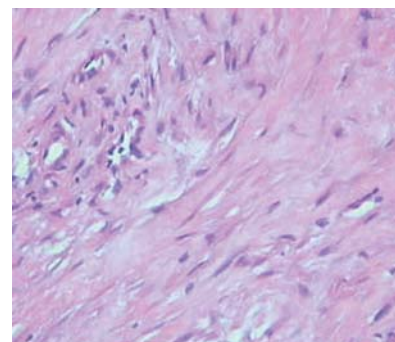


Рис. 4. Биопсия хронической раны больной Ф. при выписке. Зрелая соединительная ткань с нормально сформированными пучками коллагеновых волокон, небольшим числом фибробластов и с остатками участков созревающей грануляционной ткани с новообразованными сосудами и лимфомакрофагальной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

латорно актовегин по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в сутки в течение 30 дней, а местно использовать актовегин-гель. На фоне проведенной комплексной терапии размеры раневого дефекта значительно уменьшились, отмечена активная эпителизация (рис. 5, 6).



Рис. 5. Трофическая язва больной Ф. на 14-е сутки после выписки, на 28-е сутки от начала лечения



Рис. 6. Трофическая язва больной Ф. на 28-е сутки после выписки, на 42-е сутки от начала лечения

На 42-е сутки от начала лечения у больной формируется соединительнотканый рубец на месте трофической язвы резецированной правой стопы, раневой дефект значительно уменьшился в размерах. Результат лечения расценен как удовлетворительный.

Выводы

1. Актовегин достоверно улучшает показатели микроциркуляции в ране (средний показатель микроциркуляции выше на 0,2 пФ в группе пациентов, которые получали актовегин), напряжение кислорода в коже выше на 35–40% от исходного.
2. Применение актовегина в лечении ран и трофических язв различной этиологии позволяет ускорить заживление и улучшить его результаты.
3. Рекомендуемая схема применения актовегина у данной категории больных: внутривенно по 1200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней после операции. Далее таблетированная форма — актовегин по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в сутки в течение 30 дней.
4. Для местного лечения следует использовать гель в фазу экссудации, крем — в фазу регенерации 1–2 раза в сутки до полной эпителизации или рубцевания.

Литература

1. Влияние Актовегина на репарацию хронических ран различной этиологии / М.Д. Дибиров, Р.У. Гаджимурадов, О.Х. Халидов, М.Р. Какубава, М.В. Полянский // Фарматека. — 2015. — № 10. — С. 44–48.
2. Воздействие Актовегина на коллатеральную гемодинамику (по данным дуплексного сканирования) у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей / А.М. Зудин, И.Г. Учкин, Н.А. Талов, Е.В. Хмырова // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 32. — С. 2044–2048.
3. Гурьева И.В., Бегма И.В., Кузина И.В., Бегма А.Н., Светлова О.В. // Патогенетическое лечение актовегином нейроишемического болевого синдрома нижних конечностей при сахарном диабете // РМЖ. — 2009. — № 10.
4. Кривихин В.Т., Лобаков А.И., Чернобай А.В., Елисеева М.Е., Кривихин Д.В. Оценка эффективности применения Актовегина у больных с синдромом диабетической стопы, анализ отдаленных результатов // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. — 2013. — № 5 (48). — С. 23–27.
5. Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г., Карев М.А. Трофические язвы нижних конечностей — обзор проблемы // РМЖ. — 2009. — Т. 17, № 25 (364). — С. 1647–1662.
6. Светухин А.М., Земляной А.Б., Колтунов В.А. Отдаленные результаты лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Хирургия. — 2008. — № 7. — С. 8–10.
7. Токмакова А.Ю., Мыскина Н.А., Арбузова М.И. Физиология репарации тканей у больных с хроническими язвами нижних конечностей. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Сборник лекций для врачей / под ред. проф. М.Б. Анциферова. — М., 2003. — С. 75–94.
8. Andersen C.A. Diabetic limb preservation : defining terms and goals // J. Foot Ankle Surg. — 2010. — V. 1–2. — P. 106–107.
9. Nather A., Bee C.S., Huak C.Y., Chew J.L. et al. Epidemiology of diabetic foot infections // Plast. Reconstr. Surg. — 2006. — V. 117 (7). — P. 212–238.
10. Keast D.H., Bowering K., Evans A.W., MacKean G., Burrows C., D'Souza L. Measure: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment // Wound Rep. Reg. — 2004. — V. 12. — P. 1–17.

Сведения об авторах

Дибиров Магомед Дибирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: m.dibirov@yandex.ru

Гаджимурадов Расул Увайсович — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: rasuldok@rambler.ru

Халидов Омар Халидович — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: oma2010@yandex.ru

Какубава Максим Юрикович — к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: sigibert@mail.ru

Дибиров Тимур Магомедович — к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: m.dibirov@yandex.ru

— * —

Динамика микробиологического спектра местных инфекционных осложнений острого панкреатита

Мизгирев Д.В.^{1,2}, Кремлев В.В.², Селиванова А.Э.¹, Поздеев В.Н.^{1,2}, Воронцова А.С.², Дуберман Б.Л.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор — проф. Л.Н. Горбатова), Архангельск

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (главный врач — С.В. Красильников), Архангельск

Актуальность. Число осложненных форм острого панкреатита растет, увеличиваются его инфицированные формы. Нет единого представления о структуре возбудителей инфицированного панкреонекроза, при этом резистентность микроорганизмов к используемым антибиотикам достаточно высока. Научно-практический интерес представляет изучение динамики структуры микробного спектра у пациентов с местными осложнениями панкреатита.

Цель. Изучить динамику состава и антибиотикочувствительности микрофлоры местных осложнений панкреонекроза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных обследования 423 пациентов с местными осложнениями панкреатита. Изучены результаты микробиологических исследований материала, полученного из панкреатогенных скоплений (основная группа — 321 пациент, период с 2008 по 2016 г., группа сравнения — 102 пациента, период с 2003 по 2005 г.). У 101 пациента, которым выполнялись этапные вмешательства, произведены динамические микробиологические исследования биологического материала.

Результаты. Отмечено увеличение частоты инфицированности панкреатогенных скоплений с увеличением этиологической значимости грамотрицательных бактерий. Продемонстрировано, что чувствительность к часто используемым антибиотикам (цефалоспорины 3–4-го поколения, фторхинолоны) значительно снизилась, остаются наиболее эффективными тигецилин, ванкомицин, меропенем. С возрастанием длительности госпитализации в большинстве случаев наблюдается инфицирование очагов панкреатической деструкции грамотрицательной микрофлорой.

Выводы. Преобладающими в структуре микробиологического спектра являются грамотрицательные микроорганизмы, среди которых большое число условно-патогенных возбудителей с высокой антибиотикорезистентностью. С течением заболевания значимо чаще происходит смена грамположительной флоры на грамотрицательную. Отмечено снижение чувствительности неферментирующих грамотрицательных бактерий к антибиотику резерва меропенему. Наибольшую активность *in vitro* показал тигецилин.

Ключевые слова: некротический панкреатит, панкреатогенные скопления, панкреатическая инфекция, антибиотикорезистентность.

Dynamics of the microbiological spectrum of local infectious complications of acute pancreatitis

Mizgirev D.V.^{1,2}, Kremlev V.V.², Selivanova A.E.¹, Pozdeev V.N.^{1,2}, Vorontsova A.S.², Duberman B.L.^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (rector — prof. L.N. Gorbatoва), Arkhangelsk

² The State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region «First City Clinical Hospital named after E.E. Volosevich» (head doctor — S.V. Krasilnikov), Arkhangelsk

Actuality. The number of complicated and infected forms of acute pancreatitis is increasing. There is no certain information about the structure of pathogens causing peripancreatic infection, while the resistance of microorganisms to used antibiotics is quite high. It is of scientific and practical interest to study the structure and dynamic changes of the microbial spectrum of local complications of pancreatitis.

Objectives. To analyze dynamics of structure and antibacterial resistance of microflora, associated with local complications of necrotizing pancreatitis.

Materials and methods. A retrospective analysis of obtained data from 423 patients with local complications of pancreatitis was done. The results of microbiological researches of the material taken from pancreatic collections (main group — 321 patients, time period from 2008 to 2016, comparison group — 102 patients, time period from 2003 to 2005) were studied. Dynamic microbiological researches of biological material were performed in 101 patients who had staged surgical treatment.

Results. Increased incidence of infected peripancreatic collections was revealed, with prevalence of gram-negative bacteria. Significantly reduced sensitivity to frequently used antibiotics (3–4 generation cephalosporins, fluoroquinolones) was demonstrated; tigecycline, vancomycin, meropenem were the most effective *in vitro*. Infection of peripancreatic destruction sites with gram-negative microflora was associated with increased hospital stay.

Conclusions. Gram-negative microorganisms predominate in the structure of the microbiological spectrum, with large amount of opportunistic pathogens highly resistant to antibiotics. With the course of the disease, the gram-positive microflora changes to gram-negative microflora significantly more often. A decrease in the sensitivity of nonfermenting gram-negative bacteria to meropenem, as reserve antibiotic, was noted. Tigecycline was the most active *in vitro*.

Keywords: necrotizing pancreatitis, pancreatic collections, pancreatic infection, antibiotic resistance.

Введение

В настоящее время наблюдается тенденция к росту осложненных и деструктивных форм острого панкреатита [1–6]. Острый некротический панкреатит (ОНП), являясь первично неинфицированным, в 40–70% случаев сопровождается развитием местных осложнений [5, 7], инфицирование которых играет ключевую роль в течении и прогнозе заболевания, обуславливая развитие органной дисфункции, сепсиса и летального исхода [2–11]. С увеличением продолжительности стационарного лечения пациентов с ОНП возрастает частота нозокомальной и условно-патогенной инфекции, характеризующейся высокой резистентностью к антибиотикам [2, 6, 12].

Этиологическая структура возбудителей инфекционных осложнений ОНП, по данным разных авторов, сильно варьирует [12, 13]. В многочисленных исследованиях было показано, что источником инфицирования панкреатического некроза является кишечник [1, 5, 9, 12, 14]. Наиболее часто выявляемыми возбудителями панкреатической инфекции выступают бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), энтерококки, синегнойная палочка, *Bacteroides* spp. [1, 3, 5, 9, 10, 12]. Данные различных исследователей по видовому составу преобладающей микрофлоры разнятся, в качестве лидирующих возбудителей упоминаются неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) — *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. [2, 4, 10], грамотрицательные бактерии (ГОб) — *Klebsiella*, *E. coli* [9, 12], грамположительные бактерии [5, 6, 11, 15]. Противоречивы данные о встречаемости ассоциаций микроорганизмов при ОНП. Частота полимикробной инфекции при ОНП достигает 22,4–46,4% [1, 2, 5, 6, 10–12], при этом двухкомпонентные ассоциации преобладают над многокомпонентными [2].

Исследования, посвященные оценке смены видового состава возбудителей инфекционных осложнений ОНП, немногочисленны; при этом отмечается необходимость изучения как изменчивости микробиологического спектра в динамике развития панкреатита у отдельных пациентов, так и общих тенденций к смене микробиологической структуры панкреатической инфекции с течением времени [1, 2, 3, 5, 9, 12]. По данным большинства авторов, с течением заболевания отмечается смена грамотрицательной микрофлоры на грамположительную [1–3, 12], за последние годы этиологическая роль грамположительных ми-

кроорганизмов при ОНП в целом также возросла [3].

Подчеркивается роль чрескожных вмешательств (диагностическая пункция под контролем ультразвука, эндосонографии и компьютерной томографии) в определении инфицированности и антибиотикочувствительности [12, 16]. Преобладает частота выделения микроорганизмов непосредственно из очагов перипанкреатической инфекции по сравнению с исследованием других биологических жидкостей (кровь, моча) [2, 12].

Наибольший практический интерес представляет чувствительность возбудителей панкреатической инфекции к антибиотикам [4, 12], многими авторами отмечается высокий уровень антибактериальной резистентности НГОБ [3]. Препараты, назначаемые при инфекционных осложнениях ОНП, должны хорошо проникать в паренхиму поджелудочной железы и создавать терапевтические концентрации в очагах панкреатической деструкции [1, 8, 9, 15]. К ним относятся фторхинолоны, карбапенемы, цефалосприны 3–4-го поколений, метронидазол, клиндамицин, доксициклин [1, 2, 9, 15]. Научные данные об антибактериальной эффективности различных препаратов противоречивы. По мнению ряда авторов, в последние годы отмечается снижение чувствительности выделяемых микроорганизмов к цефалоспорином 3–4-го поколения, аминогликозидам [1, 3, 9, 15], в то же время резистентность к карбапенемам, несмотря на их достаточно частое использование, возросла незначительно [3, 5, 15]. Изучение временной динамики антибиотикорезистентности также представляет научно-практический интерес. Необходима ее динамическая оценка по мере увеличения периода применения препарата в практике и возрастания продолжительности стационарного лечения пациента [1–3, 8, 15].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики состава и антибиотикорезистентности возбудителей различных местных инфекционных осложнений ОНП.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование по результатам обследования и лечения 423 пациентов с различными местными осложнениями ОНП, проводившихся в два временных периода. У всех пациентов брали материал для микробиологического исследования при пункционных и дренирующих вмешательствах под контролем ультразвука или

компьютерной томографии, выполнявшихся по поводу панкреатогенных жидкостных скоплений (псевдокиста, абсцесс, оментобурит, забрюшинная флегмона).

В основную группу (1) вошли пациенты, пролеченные с 2008 по 2016 г. ($n = 321$, средний возраст $42,5 \pm 13,7$ года, 225 (70,1%) мужчин и 96 (29,9%) женщин), в этот период в клинике рутинно применялась методика этапного минимально-вазального пункционно-дренажного лечения осложнений ОНП. В данной группе выполнено 533 микробиологических исследования, из которых 350 произведены при первичном вмешательстве, у 101 пациента выполнены динамические микробиологические исследования материалов (пунктаты, отделяемое из полостей и дренажей, $n = 183$), которые брали при этапных вмешательствах. Группу сравнения (2) составили пациенты с осложнениями ОНП, находившиеся в клинике с 2003 по 2005 г., в период освоения и внедрения лапароскопических вмешательств под контролем лучевых методов исследования ($n = 102$, средний возраст $47,1 \pm 14,7$ года, 65 (63,7%) мужчин и 37 (36,3%) женщины). В этой группе выполнено 133 микробиологических исследования. Исследуемые группы не имели значимых различий по возрасту (критерий Манна-Уитни, $U = 15615,0$, $p = 0,511$) и полу ($\chi^2 = 1,456$, $p = 0,228$).

Типирование микроорганизмов до вида осуществляли бактериологическим методом на селективных питательных средах и автоматическом бактериологическом анализаторе SIEMENS MicroScan WalkAway 40 plus (с 2012 г.). Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона и методом серийных разведений. Ввиду различий в перечнях антибиотиков, применявшихся в разные временные периоды, оценка динамики антибиотикочувствительности проводилась для ограниченного спектра препаратов, различающегося для разных групп микроорганизмов.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета SPSS for Windows, версия 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Обработка вариационных рядов включала расчет средних величин (M), стандартного отклонения средней. При сравнении полученных показателей использовались непараметрические критерии χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, критерий U Манна-Уитни. Критический уровень значимости в исследовании принимался равным 95% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Нозологическая структура местных осложнений ОНП

Вид осложнения	Основная группа (1)		Группа сравнения (2)	
	абс.	%	абс.	%
Псевдокиста	61	17,4	36	27,1
Инфицированная псевдокиста	48	13,7	33	24,8
Панкреатогенный абсцесс	66	18,9	22	16,5
Оментобурсит	54	15,4	31	23,3
Флегмона забрюшинного пространства	119	34,0	10	7,5
Гематома	2	0,6	1	0,8
Итого	350	100,0	133	100,0

Результаты и обсуждение

Учитывая сроки выполнения исследования (2003–2016 гг.), для унификации местных осложнений использована классификация, принятая на IX Всероссийском съезде хирургов (Волгоград, 2000 г.). Нозологическая структура местных осложнений ОНП представлена в табл. 1.

Из 350 пунктов, полученных при первичных вмешательствах в основной группе, инфицированными оказались 246 (70,3%), в 104 (29,7%) случаях микроорганизмы не выделены. В группе сравнения при 133 микробиологических исследованиях возбудители верифицированы в 78 (58,6%) наблюдениях, в 55 (41,4%) жидкостных скоплениях микрофлора не обнаружена. Частота инфицированности местных осложнений ОНП, подвергнутых чрескожным диапневтическим вмешательствам, в основной группе значимо увеличилась ($\chi^2 = 5,912$; $p = 0,015$). Данный факт может быть связан с изменением стратегии лечения перипанкреатических скоплений (максимальный консерватизм при отсутствии клинико-лабораторных признаков инфицирования) и более широким применением пункционно-дренажных вмешательств и этапных чрескожных секвестрэктомий в ле-

чении распространенного гнойно-некротического парапанкреатита.

Частота выделения ассоциаций (табл. 2) в основной группе уменьшилась по сравнению с более ранним периодом ($\chi^2 = 14,943$; $p < 0,001$). Двухмикробные ассоциации преобладали над полимикробными в обеих группах.

Структура выделенной микрофлоры (табл. 3) состояла главным образом из представителей семейства *Enterobacteriaceae* и грамположительных микроорганизмов. В основной группе преобладающими представителями грамотрицательной микрофлоры явились *Klebsiella* spp. (48,7%) и *E. coli* (25,2%). Из грамположительных аэробов доминировали *Staphylococcus epidermidis* (27,3%), негемолитические стрептококки (9,1%) и *Enterococcus faecalis* (9,1%). Отмечено возрастание этиологической значимости ГОБ ($\chi^2 = 4,342$; $p = 0,037$). Значимое различие в частоте выявления анаэробов может быть связано с небольшим количеством выделенных штаммов ($n = 20$) и особенностями культивирования.

При изучении антибиотикочувствительности грамположительных микроорганизмов и ее динамики (табл. 4) выявлено, что наибольшая чувствительность в группе 1 была продемонстрирована к ван-

комицину (82,7%), амоксиклаву (79,4%), гентамицину (76,9%), максимальная резистентность — к цефтазидиму (68,4%) и цефтриаксону (58,8%). Оценка динамики антибиотикочувствительности к меропенему, имипенему, тигециклину, амикацину, цефтазидиму, цефепиму, тетрациклину, фосфомицину, амоксициллину у грамположительных микроорганизмов не представляется возможной вследствие малого количества наблюдений в группе 2.

Выявленное значимое увеличение чувствительности к гентамицину, ампициллину, оксациллину, эритромицину может быть объяснено тем, что указанные препараты в течение длительного времени не использовались в нашей клинической практике. Перечисленные антибиотики не имеют большого практического значения в неотложной панкреатологии вследствие недостаточного их проникновения в ткань поджелудочной железы и зоны некроза, однако сам факт увеличения чувствительности примечателен. В ряде исследований было продемонстрировано, что в случаях вывода препарата из клинического применения отмечается постепенный возврат чувствительности к нему [3]. Если принять во внимание число случаев проме-

Таблица 2. Частота выделения ассоциаций микроорганизмов

	Основная группа, абс. (%)	Группа сравнения, абс. (%)
Двухмикробные ассоциации	30 (12,2)	17 (21,8)
Полимикробные ассоциации	4 (1,6)	9 (11,5)
Всего ассоциаций	34 (13,8)	26 (33,3)

Таблица 3. Микробиологическая структура местных осложнений панкреатита

	Основная группа, абс. (%)	Группа сравнения, абс. (%)	χ^2	p
Энтерококки	24 (8,1)	17 (13,0)	2,445	0,118
Стафилококки	62 (21,0)	20 (15,2)	1,929	0,165
Стрептококки	35 (11,9)	23 (17,6)	2,500	0,114
ГОБ	119 (40,3)	39 (29,8)	4,342	0,037
НГОБ	23 (7,8)	11 (8,4)	0,045	0,833
Анаэробы	7 (2,4)	13 (9,9)	11,559	0,001
Грибы	14 (4,8)	5 (3,8)	0,184	0,668
Прочие	11 (3,7)	3 (2,3)	0,591	0,442
Всего	295 (100)	131 (100)		

Примечание: ГОБ — грамотрицательные бактерии; НГОБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Таблица 4. Динамика антибиотикочувствительности грамположительных микроорганизмов

	Группа	S, %	I, %	R, %	χ^2	p
Гентамицин	1	76,9	1,9	21,2	15,833	< 0,001
	2	33,3	20,8	45,8		
Ампициллин	1	64,3	7,1	28,6	21,515	< 0,001
	2	3,2	45,2	51,6		
Оксациллин	1	64,3	2,9	32,9	20,023	< 0,001
	2	0	14,3	85,7		
Азлоциллин	1	50,0	0	50,0	5,738	0,057
	2	66,7	20,0	13,3		
Цефазолин	1	53,8	0	46,2	2,585	0,275
	2	38,7	16,1	45,2		
Цефуросим	1	60,9	0	39,1	13,356	0,001
	2	10,0	15,0	75,0		
Цефотаксим	1	50,0	7,1	42,9	2,902	0,234
	2	20,0	13,3	66,7		
Ванкомицин	1	82,7	7,1	10,2	10,353	0,006
	2	50,0	31,3	18,7		
Эритромицин	1	75,6	2,4	22,0	23,7	< 0,001
	2	10,5	26,3	63,2		
Ципрофлоксацин	1	68,7	3,1	28,2	30,043	< 0,001
	2	23,8	33,3	42,9		
Цефоперазон	1	70,6	0	29,4	—	1,0*
	2	70,0	0	30,0		
Цефтриаксон	1	35,3	5,9	58,8	3,087	0,214
	2	66,7	0	33,3		

Примечание: * — точный критерий Фишера; S — чувствительны; I — умеренно чувствительны; R — резистентны.

жудочной чувствительности к ванкомицину (7,1% в основной группе и 31,3% в группе сравнения), различия между группами ($p = 0,006$) не будут выглядеть столь внушительно. Сохраняющаяся активность ванкомицина *in vitro* позволяет по-прежнему использовать его в качестве препарата резерва.

При оценке антибиотикочувствительности наиболее часто встречающейся группы микроорганизмов — ГОБ (табл. 5) — выявлено,

что максимальную активность показали карбапенемы (меропенем 78,6%, имипенем 73,8%), тигециклин (81,4%) и цефоперазон/сульбактам (69,2%). Резистентность к часто применяемым в практике цефалоспорином 3–4-го поколений превысила 40–50%. Анализ динамики чувствительности не показал значимых различий между группами. Лечение инфекций, вызванных ГОБ, представляет серьезную проблему ввиду ограниченности

выбора препаратов с достаточной активностью.

Представители группы НГОБ (табл. 6) показали наибольшую чувствительность к цефоперазону/сульбактаму (81,3%, промежуточная чувствительность 6,2%), к остальным цефалоспорином 3–4-го поколений резистентность была достаточно высокой, достигая 39,1–47,1% (цефтазидим, цефепим, цефтриаксон) с значительной долей промежуточной чувствительности (5,8–26,1%).

Таблица 5. Динамика антибиотикочувствительности грамотрицательных бактерий

	Группа	S, %	I, %	R, %	χ^2	p
Гентамицин	1	53,7	9	37,3	3,262	0,196
	2	42,9	23,8	33,3		
Ципрофлоксацин	1	49,3	7,4	43,4	4,618	0,099
	2	60	20	20		
Цефазолин	1	12,5	12,5	75	1,758	0,415
	2	37	7,4	55,6		
Ампициллин	1	16,1	14,3	69,6	2,527	0,283
	2	7,7	26,9	65,4		
Цефтриаксон	1	47,9	10,4	41,7	0,252	0,881
	2	46,2	15,4	38,5		
Оксациллин	1	28,6	0	71,4	—	0,111*
	2	0	0	100		
Цефуросим	1	17,6	0	82,4	5,994	0,05
	2	31,6	21,1	47,4		
Цефоперазон	1	37,8	10,8	51,4	1,816	0,403
	2	54,65	0	45,5		
Цефотаксим	1	42,6	5,3	52,1	1,841	0,398
	2	60	6,7	33,3		

Примечание: * — точный критерий Фишера; S — чувствительны; I — умеренно чувствительны; R — резистентны.

Чувствительность к тигециклину (66,7%, промежуточная 11,1%), так же как и в группе ГОБ, позволяет использовать этот препарат в качестве резервного.

Серьезную проблему представляет значительная резистентность НГОБ к карбапенемам: чувствительность к имипенему 43,8%, промежуточная чувствительность 12,5%; чувствительность к меропенему в основной группе 65,5%, промежуточная чувствительность 10,3%. Кроме того, при внутригрупповом сравнении антибиотикограмм в периоды 2008–2012 и 2013–2016 гг. отмечается значимое повышение резистентности к меропенему (табл. 7).

Анализ динамики устойчивости НГОБ к исследуемым антибиотикам не выявил значимых различий между группами. Микроорганизмы этой группы, основным представителем которой является *Pseudomonas aeruginosa* (87,0%), наиболее «проблемны» для подбора антибактериальной терапии.

Грибы, не являясь часто выделяемой группой микроорганизмов (4,8 и 3,8% в группах 1 и 2 соответственно), не показали значимых изменений чувствительности к противогрибковым препаратам (табл. 8). К применению могут быть рекомендованы нистатин и клотримазол.

Оценка суммарных данных антибиотикочувствительности в основной группе (рис. 1) выявила,

что такие препараты, как тигециклин, ванкомицин, меропенем, цефоперазон/сульбактам, являются наиболее эффективными *in vitro*. Значительная часть цефалоспоринов и фторхинолоны показали невысокую активность в отношении возбудителей перипанкреатической инфекции.

У 101 пациента, которым выполнялись этапные вмешательства по поводу местных осложнений ОНП, произведен анализ динамики инфицированности скоплений и видового состава выделяемой микро-флоры. Нозологическая структура, первоначально оценивавшаяся по классификации, принятой на IX Всероссийском съезде хирургов (Волгоград, 2000 г.), была также рассмотрена с позиций Атлантской классификации острого панкреатита, пересмотр 2012 г. (рис. 2, 3).

Выделение в Атлантской классификации таких местных осложнений ОНП, как острое некротическое скопление и острое жидкостное скопление, каждое из которых может быть как инфицированным, так и нет, позволяет более корректно охарактеризовать форму жидкостного образования. Выраженная секвестрация брюшинной клетчатки с формированием жидкостного компонента и наличием некрозов без тенденции к ограничению процесса при отсутствии в пунктате микрофлоры не может называться флегмо-

ной забрюшинного пространства, хотя, возможно, станет таковой впоследствии. Таким образом, характеризовать данную форму местного осложнения ОНП как флегмону забрюшинного пространства (классификация, принятая на IX Всероссийском съезде хирургов, Волгоград, 2000 г.) не вполне правомочно.

Анализ микробиологических исследований содержимого жидкостных и некротических скоплений в динамике показал, что с течением заболевания на фоне этапных пункционно-дренирующих вмешательств их инфицированность значительно возрастает за счет острых некротических скоплений, которые в нашем исследовании стали инфицированными у всех дренированных больных. Инфицированность острых жидкостных скоплений увеличилась незначительно — на 2% (рис. 3).

Оценка качественного изменения микрофлоры в инфицированных скоплениях проведена у 76 пациентов. У 61 больного инфицированность была подтверждена при первичном микробиологическом исследовании, у 15 — инфицирование произошло в течение заболевания. Смена грамположительной микрофлоры ($n = 38$) на грамотрицательную произошла в случаях (65,8%), тогда как грамотрицательные микроорганизмы ($n = 38$) сменились на грамположительные лишь у 4 больных (10,5%).

Таблица 6. Динамика антибиотикочувствительности неферментирующих грамотрицательных бактерий

	Группа	S, %	I, %	R, %	χ^2	p
Гентамицин	1	58,3	0	41,7	4,063	0,131
	2	16,7	16,7	66,7		
Ципрофлоксацин	1	28,6	0	71,4	1,364	0,506
	2	12,5	12,5	75,0		
Ампициллин	1	40,0	5,0	55,0	0,462	0,794
	2	33,3	0	66,7		
Цефоперазон	1	40	0	60	—	1,0*
	2	33,3	0	66,7		

Примечание: * — точный критерий Фишера; S — чувствительны; I — умеренно чувствительны; R — резистентны.

Таблица 7. Внутригрупповая динамика антибиотикочувствительности НГОБ к меропенему

Период	S, %	I, %	R, %	χ^2	p
2008–2012	86,6	6,7	6,7	6,457	0,04
2013–2016	42,9	14,2	42,9		

Примечание: S — чувствительны; I — умеренно чувствительны; R — резистентны.

Таблица 8. Динамика антибиотикочувствительности грибов

	Группа	S, %	I, %	R, %	χ^2	p
Нистатин	1	80,0	20,0	0	—	0,455*
	2	50,0	50,0	0		
Флуконазол	1	50,0	20,0	30,0	3,360	0,168
	2	0	0	100		
Клотримазол	1	75,0	25,0	0	—	0,505*
	2	50,0	50,0	0		

Примечание: * — точный критерий Фишера; S — чувствительны; I — умеренно чувствительны; R — резистентны.

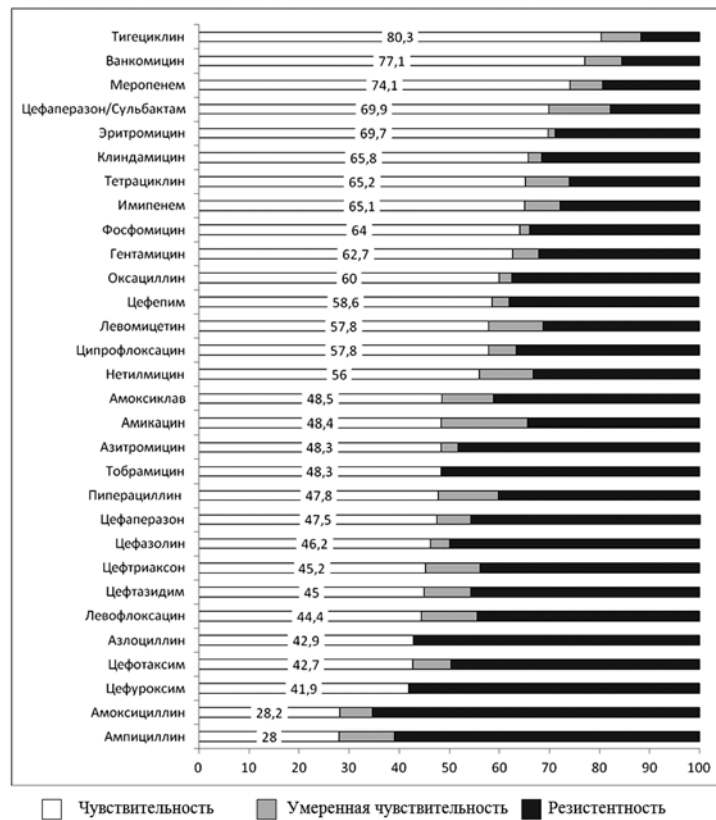


Рис. 1. Суммарная чувствительность выделенных микроорганизмов основной группы к антибиотикам

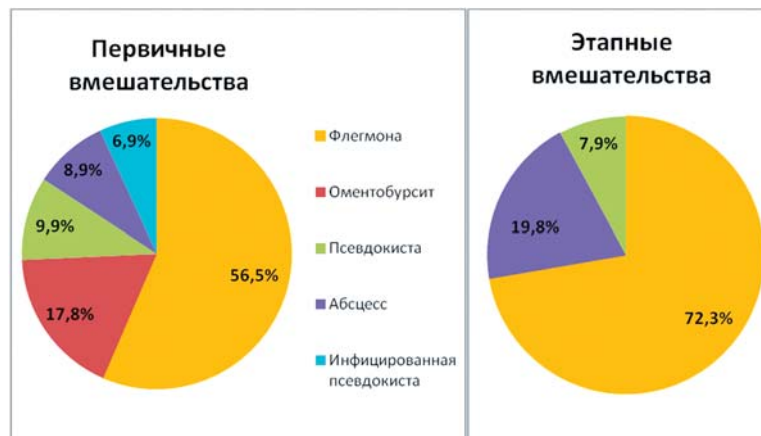


Рис. 2. Динамика форм местных осложнений панкреатита (классификация, принятая на IX Всероссийском съезде хирургов, Волгоград, 2000 г.)

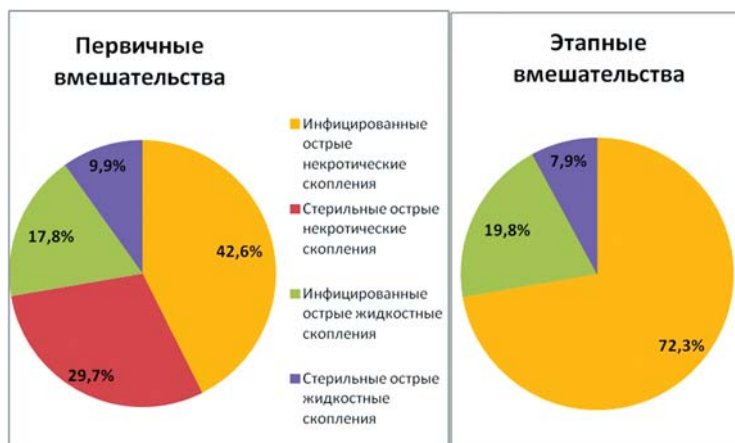


Рис. 3. Динамика инфицированности различных форм местных осложнений панкреатита по Атлантской классификации острого панкреатита, пересмотр 2012 г.

Таким образом, при изначально равном распределении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов мы наблюдали значимое преобладание грамотрицательной микрофлоры в динамике развития заболевания ($\chi^2 = 6,138$; $p = 0,013$), то есть смена видового состава возбудителей происходила в основном в сторону грамотрицательной микрофлоры. Данный результат нашего исследования не подтверждает выводы других исследователей [1–3, 12] о преимущественной смене микрофлоры на грамположительную с течением ОНП и увеличением сроков пребывания пациентов в стационаре.

Выводы

1. В структуре микрофлоры, выделенной из очагов перипанкреатической инфекции, преобладают грамотрицательные микроорганизмы, значимость которых возросла.
2. Мономикробная микрофлора выделялась значимо чаще по сравнению с ассоциациями микроорганизмов.
3. Наиболее часто выделяемым микроорганизмом при остром некротическом панкреатите явилась *Klebsiella* spp. (17,9%) — представитель условно-патогенной микрофлоры с высокой антибиотикорезистентностью.
4. С течением заболевания смена видового состава возбудителей происходила в основном в сторону грамотрицательных микроорганизмов.
5. Антибиотикорезистентность микрофлоры местных осложнений ОНП продолжает оставаться высокой, с значительным снижением чувствительности неферментирующих грамотрицательных бактерий к меропенему и повышением резистентности грамотрицательной микрофлоры к цефалоспоридам 3–4-го поколений до 39,1–47,1%.
6. При суммарной оценке антибиотикограмм наибольшую активность *in vitro* продемонстрировали тигециклин (80,3%), ванкомицин (77,1%), меропенем (74,1%), цефоперазон/сульбактам (69,9%).

Материалы, опубликованные в данной статье, не приведут к конфликту интересов. Данное исследование проведено без привлечения спонсоров. Опубликованные материалы получены в рамках исследования, одобренного комитетом по этике при Северном государственном медицинском университете (Архангельск), протокол заседания №02/4-15 от 08.04.2015.

Литература

1. Алиев С.А., Алиев Э.С., Омаров Т.И., Махмудов М.Г. Антибактериальная терапия инфицированного панкреонекроза: состояние проблемы и перспективы // Вестник хирургии. — 2014. — 173(5). — С. 105–111.
2. Винокуров М.М., Савельев В.В., Ушницкий И.Д. Антибиотикопрофилактика и терапия панкреонекроза в многопрофильном хирургическом стационаре // Вестник хирургии. — 2014. — 173(6). — С. 60–64.
3. Миллер С.В., Винник Ю.С., Телякова О.В., Перьянова О.В. Динамика этиологической структуры и антибиотикочувствительности микрофлоры инфицированного панкреонекроза // Анналы хирургии. — 2011. — 5. — С. 54–61.
4. Уртаев Б.М., Гришина О.В., Алиев Г.Н. и др. Выбор метода антибиотикопрофилактики при асептических формах деструктивного панкреатита // Хирург. — 2013. — 2. — С. 67–76.
5. Гельфанд Б.Р. Деструктивный панкреатит — принципы антимикробной терапии и профилактики // Инфекции в хирургии. — 2009. — 7(4). — С. 55–64.
6. Рязанов Д.Ю., Поталов С.А., Голдовский Б.М. Антибактериальная терапия инфицированного острого панкреатита // Медицина неотложных состояний. — 2012. — 41(2). — С. 38–40.
7. Истомин Н.П., Белов И.Н., Егоров М.С. и др. Применение лечебно-диагностического алгоритма для определения хирургической тактики у больных с панкреонекро-

зом // Хирург. — 2010. — 7. — С. 6–13.

8. Howard T.J. The Role of Antimicrobial Therapy in Severe Acute Pancreatitis // Surg. Clin. N. Am. — 2013. — 93(3). — P. 585–593.
9. Barshak M.B. Pancreatic infection // In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases / Eds. J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser. — 8th ed. — Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. — 2015. — Chap 78. — P. 969–978.
10. Garg P.K., Khanna S., Bohidar N.P. et al. Incidence, spectrum and antibiotic sensitivity pattern of bacterial infections among patients with acute pancreatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — 16(9). — P. 1055–1059.
11. Sleeman D., Levi D.M., Cheung M.C. et al. Percutaneous Lavage as Primary Treatment for Infected Pancreatic Necrosis // J. Am. Coll. Surg. — 2011. — 212(4). — P. 748–752.
12. Noor M.T., Radhakrishna Y., Kochhar R. et al. Bacteriology of Infection in Severe Acute Pancreatitis // J. Pancreas. — 2011. — 12(1). — P. 19–25.
13. Деллинджер Э.П. Инфекционные осложнения панкреатита // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003 (2). — С. 108–118.
14. Fritz S., Hackert T., Hartwig W. et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon // The Am. J. Surgery. — 2010. — 200(1). — P. 111–117.
15. Гельфанд Е.Б., Попов Т.В., Брюхов А.Н., Краснов В.Г. Клиническая эффективность антимикробных препаратов при панкреонекрозе // Инфекции в хирургии. — 2008. — 6(1). — С. 28–33.
16. Negm A.A., Poos H., Kruck E. et al. Microbiologic analysis of peri-pancreatic fluid collected during EUS in patients with pancreatitis: impact on antibiotic therapy // Gastrointest. Endosc. — 2013. — 78(2). — P. 303–311.

Сведения об авторах

Мизгирев Денис Владимирович — к.м.н., доцент кафедры хирургии Северного государственного медицинского университета, врач-хирург ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

Кремлев Валерий Владимирович — заведующий вторым хирургическим отделением ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

Селиванова Анастасия Эдуардовна — студентка 6-го курса лечебного факультета Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Поздеев Виктор Николаевич — к.м.н., ассистент кафедры хирургии Северного государственного медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

Воронцова Александра Сергеевна — заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

Дуберман Борис Львович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии Северного государственного медицинского университета, заведующий лабораторией миниинвазивной хирургии ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

———— * ————

Повторная реконструктивная операция у больного с «локальной» инфекцией протеза в отдаленном периоде после аорто-бедренного бифуркационного шунтирования

Дибиров М.Д., Хамитов Ф.Ф., Гаджимурадов Р.У., Маточкин Е.А., Гулаев О.Г.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва
Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва

Резюме. В статье описан клинический случай успешного лечения больного с локальной инфекцией аорто-бедренного бифуркационного сосудистого протеза с гнойным свищем в левой паховой области. После предоперационного обследования и подготовки в плановом порядке пациент оперирован. Выполнены резекция и удаление левой бранши протеза, перекрестное протезо-глубокобедренное шунтирование справа налево синтетическим армированным протезом PTFE 8 мм. В послеоперационном периоде гнойно-геморрагических осложнений не было. Раны на бедрах и в паховых областях зажили вторичным натяжением. Через 1 мес. выполнена контрольная МСКТ, на которой отмечается удовлетворительная проходимость синтетического протеза. Забрюшинных образований нет.

Ключевые слова: аорто-бедренное бифуркационное протезирование, инфекция синтетического сосудистого протеза, повторные операции на аорто-бедренном сегменте.

Re-reconstructive surgery in a patient with local infection of the prosthesis in the remote period after aorto-femoral bifurcation shunt

Dibirov M.D., Khamitov F.F., Gadjimuradov R.U., Matochkin E.A., Gulaev O.G.

Moscow State Medical Stomatological University n. a. A.I. Evdokimov, Moscow
Clinical Hospital named V.V. Veresaev, Moscow

This article describes a clinical case of successful treatment of patient with local infection aortofemoral-vascular bifurcation prosthesis with purulent fistula in the left inguinal region. After preoperative examination and preparation in a planned manner, the patient operated on. Performed: resection and removal of the left the jaws of the prosthesis, dentures. ç cross-gлубокowodnoi right-to-left shunting by synthetic prosthesis reinforced PTFE 8 mm. postoperative purulent-hemorrhagic complications was not. Wounds on the thighs and in the groin area healed by secondary intention. After 1 month test MSCT, which has satisfactory permeability of the synthetic graft. Retroperitoneal entities.

Keywords: aortofemoral-bifurcation prosthesis, infection of synthetic vascular prosthesis, reoperation for aorto-femoral segment.

Клинический пример

Больной К. 1949 г.р. доставлен в клинику 8 августа 2017 г. из Щелковской ЦРБ с жалобами на боли в области операционной раны в левой паховой области, обильное выделение гноя, повышение температуры тела до 38 °С. Из анамнеза: в 2012 г. больной был оперирован в ГКБ №81 с диагнозом: «Атеросклероз. Окклюзия подвздошных артерий с двух сторон. Окклюзия поверхностной бедренной артерии слева. Трофическая язва левой стопы. Критическая ишемия левой нижней конечности».

Была выполнена плановая операция — аорто-общебедренное бифуркационное шунтирование синтетическим протезом «BASCUTEK»

18–9–9 см. Послеоперационный период осложнился эвентрацией, что потребовало повторного ушивания передней брюшной стенки. Трофическая язва зажила в течение 2 нед. после операции, явления критической ишемии купировались, больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

В течение последующих 5 лет больной в клинику не обращался, хотя беспокоила «перемежающаяся» хромота через 400 м слева. В середине июля 2017 г. в левой подвздошной области появилось болезненное опухолевидное образование и с диагнозом «Ущемленная паховая грыжа слева» больной был госпитализирован 26 июля 2017 г. в хирургическое отделение

Щелковской ЦРБ и экстренно оперирован. На операции был вскрыт абсцесс левой паховой области с гнойным содержимым более 100 мл, в полости абсцесса находился сегмент левой бранши протеза. В последующие дни эпизодически из гнойной полости стала поступать алая кровь, и 08 августа 2017 г. больной был переведен.

При осмотре в отделении: состояние больного средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, температура тела 37,4°. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, пульс ритмичный с частотой 84 в минуту. Язык чистый, влажный. Брюшная стенка участвует в акте дыхания. Живот

при пальпации мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивается. Мочеиспускание безболезненное. Акт дефекации не нарушен.

Локальный статус. В левой паховой области дефект кожи размерами 7,0–5,0 см с неровными гиперемизированными отечными краями глубиной 5 см. Стенки раны покрыты фибрином и гнойным налетом, на дне раны визуализируется протез на протяжении 3 см, который также покрыт фибрином.

Местный статус. Правая нижняя конечность: кожные покровы обычной окраски, вены заполнены, чувствительность и двигательная активность в полном объеме, пульсация над браншей протеза в паховой области отчетливая, на подколенной артерии и на артериях стопы пульсация не определяется. Над браншей протеза выслушивается легкий систолический шум. Левая нижняя конечность: кожные покровы обычной окраски, вены заполнены, чувствительность и двигательная активность в полном объеме, движения в тазобедренном суставе болезненны. Пульсация над левой браншей протеза отчетливая, на подколенной и артериях стопы пульса нет, систолический шум над шунтом.

В лабораторных анализах лейкоцитоз до 11 тыс. со сдвигом формулы влево; посев крови на стерильность — стерильно; прокальцитониновая проба на сепсис — отрицательная; в посевах из раны выявили рост *Proteus mirabilis*, чувствительный к гентамицину и имипенему. УЗИ парапротезного пространства: жидкостных образований вокруг правой бранши и проксимальной трети левой бранши, а также левого дистального анастомоза не выявлено. КТ-исследование: бранши протеза плотно сращены с окружающими тканями, за исключением короткого участка в проекции левой паховой области. УЗДС артерий нижних конечностей: бифуркационный протез проходим, глубокие артерии бедра проходимы, окклюзия поверхностных бедренных артерий с двух сторон, подколенные артерии проходимы, слева — окклюзия ЗББА в верхней трети, справа — артерии голени проходимы, ЛПИ справа 0,7, слева 0,5. УЗДС брахиоцефальных артерий: стеноз правой ВСА — 30%, стеноз левой ВСА — 70%. ЭхоКГ: высокий коронарный резерв.

На основании жалоб, анамнеза и данных исследования выставлен *клинический диагноз*. Мультифокальный атеросклероз. Стенозы сонных артерий. Окклюзия подвздошных артерий, окклюзия по-

верхностных бедренных артерий. Операция: аорто-бедренное бифуркационное шунтирование протезом «Васкутек» в 2012 г. Дренированный абсцесс левой паховой области. Локальная инфекция левой бранши бифуркационного протеза (*Proteus mirabilis*). Учитывая наличие инфекции сосудистого протеза, дренированный абсцесс левой паховой области, высокий риск аррозивного кровотечения с летальным исходом, показана операция: удаление инфицированной левой бранши аорто-бедренно бифеморального протеза, перекрестное протезо-глубокобедренное шунтирование справа налево синтетическим армированным протезом РТФЕ 8 мм. При невозможности выполнения данного объема операции: линейное аорто-бедренное аутовенозное протезирование с возможной ампутацией нешунтируемой конечности.

Протокол операции

Забрюшинным доступом слева выделена левая бранша протеза у бифуркации, на этом уровне бранша протеза покрыта капсулой, окружена соединительнотканными рубцами, признаков воспаления и инфицирования нет, взят посев. Надпаховым доступом справа выделена правая бранша протеза, покрыта капсулой, окружена соединительнотканными рубцами, признаков воспаления и инфицирования нет, взят посев. На левом бедре выделена ГБА на 1 см ниже устья, проходима, пересечена, проксимальный конец ее перевязан. Выделен анастомоз протеза с ОБА слева, анастомоз снят. Артериотомическое отверстие ушито наглухо. Последовательно сформированы анастомозы с правой браншей протеза по типу конец в бок нитью пролен 6/0 и армированным протезом РТФЕ, слева между протезом и ГБА — по типу конец в конец нитью пролен 6/0. Протез проведен справа налево в клетчатку над симфизом. Пуск кровотока. Из забрюшинного доступа слева обойдена левая бранша протеза, пересечена и перевязана. Ушиты раны на бедрах, в надпаховой области справа, забрюшинное пространство слева. Дренирование послеоперационных ран. Из раны в надпаховой области слева произведено удаление левой бранши протеза на протяжении. Рана санирована растворами антисептиков, рыхло тампонирована с мазью левомеколь.

Вид длительно незаживающего свища с гнойным отделяемым в подвздошной и паховой области слева и схема операции показаны на рис. 1.

Интраоперационно и в послеоперационном периоде больному проводилась антибактериальная терапия раствором Аквапенем 500 мг + 500 мг 3 раза в сутки, внутривенно — метронидазол 500 мг 2 раза в день. На фоне антибактериальной, противовоспалительной, дезинтоксикационной терапии и перевязок раны активно гранулировались, очистились.

Больному 25 августа 2017 г. выполнена контрольная МСКТ-ангиография, на которой отмечается хорошая проходимость синтетического протеза. Забрюшинных образований нет (рис. 2).

С окончанием курса лечения в удовлетворительном состоянии пациент 11 сентября 2017 г. выписан.

При амбулаторном осмотре 10 октября 2017 г., через месяц после операции: раны в паховых областях и на животе зажили вторичным натяжением (рис. 3).

В настоящее время пациент ведет активный образ жизни.

Обсуждение

Результаты лечения при тотальном инфицировании аорто-бедренного бифуркационного протеза неутешительны, общая летальность, по данным разных авторов, составляет при этом 16,8–88,0% [1, 2]. В случае возникновения осложнений в раннем периоде смертность достигает 43–50%, поздних — 28,6% [3].

Активная хирургическая тактика лечения данной группы больных предусматривает обязательное раннее (до развития аррозивного кровотечения и сепсиса) удаление/резекцию инфицированного протеза с одномоментной или отсроченной реваскуляризацией конечности или ампутацией. Сторонников этой тактики большинство [4, 5]. Большинство авторов считают обязательным удаление инфицированного эксплантата [6].

Актуальным вопросом при хирургическом лечении больных с инфицированием аорто-бедренным синтетическим эксплантантом остается выбор материала нового протеза.

Так, Torsello и соавт. [7] использовали дакроновый протез, пропитанный желатином с рифампицином, для протезирования аневризм, вызванных золотистым стафилококком.

Также встречаются сообщения об удачном решунтировании через очаг воспаления с использованием аллотрансплантатов [8, 9]. Авторы, использующие эту методику, сообщают о недостаточной стойкости аллогraftов к инфекции [9, 10].

Использование эндартерэктомированных аутоартерий для замены

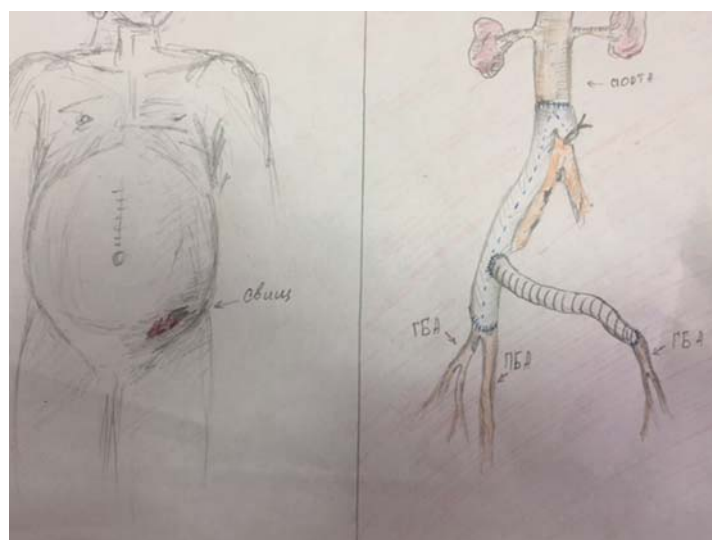


Рис. 1. Гнойная рана левой подвздошно-паховой области, схема операции

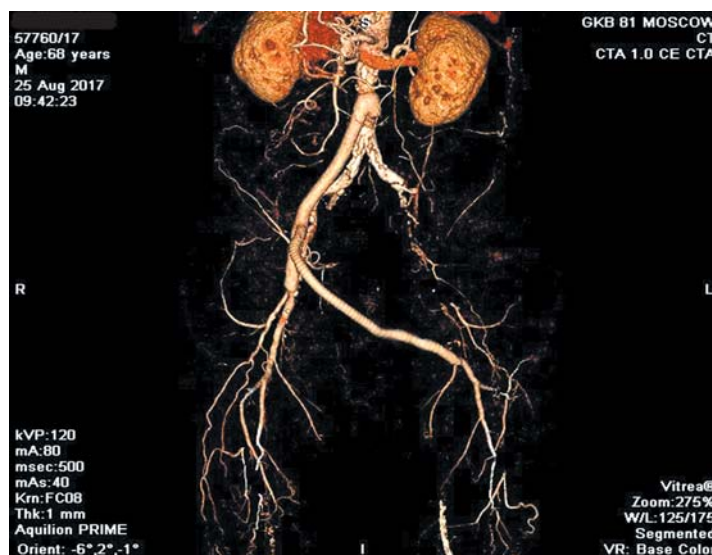


Рис. 2. Послеоперационная МСКТ-ангиография: хорошая проходимость синтетического армированного протеза



Рис. 3. Вид послеоперационных ран от 10 октября 2017 г.

инфицированного синтетического протеза встречается как самостоятельный метод [11], так и в случае, когда невозможно использовать аутовены нижних конечностей [12]. Для замены инфицированных в паховой области протезов аорто-и подвздошно-бедренного сегментов используют эверсированные поверхностные бедренные артерии этой же зоны.

Также различаются мнения о порядке выполнения этапов хирургического лечения при замещении инфицированного протеза: через очаг инфекции аутоотрансплантатом или экстраанатомически синтетическим шунтом.

Так, В.Л. Леманев и соавт. [3] осуществляют внеочаговое шунтирование и по возможности перевязывают на протяжении сосудов, с которыми анастомозирован вовлеченный в гнойный процесс синтетический имплантат. Вторым этапом, который производят через 2–3 нед. с момента прекращения кровотока по эксплантату, подлежащему удалению, захватывают стенку протеза в гнойной ране и путем тракции просто отрывают его от проксимального и дистального анастомозов. Некоторые авторы настаивают на одновременной экстраанатомической реконструкции и удалении инфицированного синтетического имплантата [14]. Но внеанатомическое шунтирование несет опасность развития синдрома перетока [3]. После удаления инфицированного синтетического аортобифemorального протеза для внеанатомического шунтирования использовали протез Googtex из политетрафлюороэтилена. В 16 описанных случаях неудач не было. Однако при лучших результатах в раннем послеоперационном периоде отдаленные результаты экстраанатомических шунтирований уступают анатомическим реконструкциям [15–17].

Обобщая немногочисленные данные литературы по данному вопросу, можно сделать вывод, что лучшие результаты получены при замене *in situ* на новый синтетический протез. Но имеющиеся в отдаленном периоде повторные инфицирования, несмотря на антибиотикотерапию, заставляют искать новые пути. Экстраанатомические шунтирования характеризуются высокой частотой тромбозов протезов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах. У трети выживших пациентов из-за ишемии требуется ампутация конечности. Наиболее стойкими к реинфицированию являются аутогенные материалы, а при их расположе-

нии *in situ* ишемических осложнений меньше.

Таким образом, по нашему мнению, методом выбора хирургического лечения больных с локальным инфицированием аорто-бедренно бифуркационного протеза является использование принципов активного хирургического лечения с удалением участка инфицированного синтетического протеза с одномоментной заменой на синтетический имплантат, активной до- и послеоперационной антибиотикотерапией, что и было выполнено в данном клиническом случае.

Конфликта интересов нет.

Литература

1. Белов Ю.В., Степаненко А.Б. Хирургическая тактика лечения послеоперационных тромбозов реконструированных артерий // Хирургия. — 1998. — № 11. — С. 4–8.
2. Щербюк А.Н., Индербиев Т.С., Ульянов Д.А., Васильев С.В. Повторные реконструктивные операции на аорте и артериях нижних конечностей // Хирургия. — 2002. — № 9. — С. 64–69.
3. Леманев В.Л., Михайлов И.П. Хирургическая тактика при инфицировании сосудистого протеза // Хирургия. — 1997. — № 3. — С. 10–12.
4. Bandyk D.F., Novotney M.L., Johnson B.L. et al. Use of rifampin-soaked gelatin-sealed polyester grafts for *in situ* treatment of primary aortic and vascular prosthetic infections // J. Surg. Res. — 2001. — V. 95. — № 1. — P. 44–49.
5. Baker M., Uflacker R., Robison J.G. Stent graft infection after abdominal aortic aneurysm repair: a case report // J. Vasc. Surg. — 2002. — 36(1). — P. 180–183.
6. Hart J.P., Eginton M.T., Brown K.R., Seabrook G.R., Lewis B.D., Edmister C.E. Jr. et al. Operative strategies in aortic graft infections: is complete graft excision always necessary? // Ann. Vasc. Surg. — 2005. — 19(2). — P. 154–160.
7. Gabriel M., Pukacki F., Dzieciuchowicz L., Oszkinis G., Chelinski P. Cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infections // European J. of Vascular and Endovascular Surgery. — 2004. — 27(6). — P. 590–596.
8. Biro G., Szeberin Z., Nemes A., Acsady G. Cryopreserved homo-graft and autologous deep vein replacement for infrarenal aorto and iliaco-femoral graft infection: early and late results // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). — 2011. — 52(2). — P. 169–176.
9. Harris P.L., Vallabhaneni S., Dea-granges P., Becquemin J.P., van Marrewijk C., Laheij R.J. Incidence and risk factors of late rupture, conversion and death after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms. The EUROSTAR experience / EUROSTAR collaborators // J. Vasc. Surg. — 2000. — 32 (4). — P. 739–749.
10. Muller B.T., Wegener O.R., Grabitz K., Pillny M., Thomas L., Sandmann W. Mycotic aneurysms of the thoracic and abdominal aorta and iliac arteries: experience with anatomic and extra-anatomic repair in 33 cases // J. Vasc. Surg. — 2001. — 33. — P. 106–113.
11. Seeger J.M., Pretus H.A., Welborn M.B., Ozaki C.K., Flynn T.C., Huber T.S. Long-term outcome after treatment of aortic graft infection with staged extra-anatomic bypass grafting and aortic graft removal. (discussion 459–60) // J. Vasc. Surg. — 2000. — 32. — P. 451–459.
12. Benjamin M.E., Cohn E.J. Jr, Purtil W.A., Hanna D.J., Lilly M.P., Flinn W.R. Arterial reconstruction with deep leg veins for the treatment of mycotic aneurysms // J. Vasc. Surg. — 1999. — 30(6). — P. 1004–1015.
13. Mayer D., Hasse B., Koelliker J., Enzler M., Veith F.J., Rancic Z., Lachat M. Long-term results of vascular graft and artery preserving treatment with negative pressure wound therapy in Szilagyi grade III infections justify a paradigm shift // Ann. Surg. — 2011. — 254(5). — P. 754–759, discussion 760.
14. McKinsey J.F. Extra-Anatomic Reconstruction // Surgical Clinics of North America. — 1995. — 75 (4,5). — P. 731–740.
15. Oderich G.S., Panneton J.M., Bower T.C., Cherry K.J. Jr, Rowland C.M., Noel A.A. et al. Infected aortic aneurysms: aggressive presentation, complicated early outcome, but durable results // J. Vasc. Surg. — 2001. — 34. — P. 900–908.
16. Frankini A.D., Lichtenfels E., Frankini A., Frankini T. Extra-anatomic arterial bypass of the aortoiliac segment: 15-year experience // J. Vasc. Bras. — 2007. — V. 6. — № 3. — Porto Alegre.
17. Torsello G., Sandmann W. et al. In situ replacement of infected vascular prostheses with rifampin-soaked vascular grafts: Early results // J. Vasc. Surg. — 1993. — 17. — P. 768–773.

Сведения об авторах:

Дибиров Магомед Дибирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Хамитов Феликс Флюорович — д.м.н., профессор, заведующий отделением сосудистой хирургии Городской клинической больницы им. В.В. Вересаева, Москва

Гаджимурадов Расул Увайсович — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Маточкин Евгений Александрович — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург в отделении сосудистой хирургии Городской клинической больницы им. В.В. Вересаева, Москва

Гулаев Олег Георгиевич — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург в отделении сосудистой хирургии Городской клинической больницы им. В.В. Вересаева, Москва

———— * ————

Компрессионные анастомозы никелид-титановыми кольцами при перитоните

Дибиров М.Д., Исаев А.И., Чупалов М.О.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва
Кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
(ректор — член-корр. РАН, проф. О.О. Янушевич)

Резюме. Применение компрессионного межкишечного анастомоза у больных ургентной абдоминальной хирургической патологией уменьшило несостоятельность межкишечного анастомоза в три раза. В подавляющем большинстве случаев применение компрессионного межкишечного анастомоза с помощью никелид-титановых колец в условиях распространенного перитонита оправданно.

Ключевые слова: компрессионные анастомозы, никелид-титановые кольца, перитонит.

Compression anastomoses with nikelid-titanium rings in peritonitis

Dibirov M.D., Isaev A.I., Chupalov M.O.

Moscow State Medical Stomatological University n. a. A.I. Evdokimow, Moscow
Department of surgical diseases and clinical angiology of the dental faculty
of the MSMSU n. a. A.I. Evdokimov

(rector — corresponding member of Russian Academy of Sciences, professor O.O. Yanushevich)

Summary. Application kompressionnogo of intestinal anastomosis in patients with urgent surgical abdominal pathology managed sniziti insolvent of intestinal anastomosis three times. The vast majority of cases, the application of kompressionnogo of intestinal anastomosis using nikolicristanovic rings in conditions of widespread peritonitis is justified.

Keywords: compression anastomosis, nikelid-titanium rings, peritonitis.

Введение

Несостоятельность анастомозов и риск ее развития являются краеугольным камнем резекционной хирургии полых органов. В настоящее время наиболее распространенной и широко применяемой методикой наложения анастомозов является техника мануального способа одноили двухрядного швов анастомоза, что позволяет использовать ее повсеместно, в том числе при условии перитонита [Савельев В.С., 2006]. Однако данные методики, к сожалению, имеют ряд недостатков. К последним следует отнести увеличение площади ишемии кишечной стенки в области формирования швов, что приводит к росту зоны некроза и риску несостоятельности. Другим вариантом течения процесса заживления следует считать формирование выраженного, избыточного воспалительного перифокального вала, что приводит к заживлению анастомоза по типу вторичного, особенно в условиях распространенного перитонита. К настоящему моменту в литературе имеется более 500 описаний различных способов кишечного шва [Boschung U., 2003], каждый из которых при анализе авторских публикаций следует считать оптимальным и повсеместно востребованным. Но абсолютной надежно-

сти мануального традиционного шва за более чем столетнюю историю изучения не удалось достичь ни экспериментально, ни тем более на практике [Boschung U., 2003; Бочула О.Н., 2012; Mehmood Y., 2012].

Как альтернативу традиционной мануальной техники можно рассмотреть аппаратные методики формирования различных соустьев пищеварительного тракта, что, однако, также не гарантирует надежности и приводит к увеличению стоимости операции в условиях оплаты ОМС при ургентных вмешательствах, особенно на фоне неблагоприятных интраабдоминальных факторов [Шевелилов В.В., 2015; Бородин Н.А., 2015].

Основные требования к межкишечному анастомозу общеизвестны: достаточная ширина, биологическая и механическая прочность, первичная проходимость, соответствие принципам асептичности. Кроме того, наложение анастомоза должно быть легковоспроизводимым в любых условиях и доступно широкому кругу хирургов [Шуркалин Б.К., Горский В.А., 2004].

Последние десятилетия ознаменовались активным поиском и апробацией новых методик реализации вышеуказанных требований формирования соустьев, в хирургическую практику были

внедрены различные варианты компрессионных анастомозов полых органов. Для реализации этого были использованы никелид-титановые кольца с памятью формы, устройства по типу «пуговка Мерфи», биофрагментирующие кольца, магнитные анастомозы, компрессионные шователи кишечника (КСК) на основе титана ВТ-1 [Власов А.А., 2015], а также использована возможность дополнительного укрепления линии шва клеевыми субстанциями на основе цианокрилатов и других адгезивов [Горский В.А., 2012].

Активно пропагандируемый рядом авторов способ бесшовного компрессионного анастомоза, выполненный имплантатами из никелида титана, надежен, герметичен, технически прост, а также функционален и легко воспроизводим, что может быть реализовано даже в условиях дефицита экспертного уровня хирургических кадров [Kuśnierz K., 2015; Nudelman I., 2005]. Крайне важным аспектом следует считать способность никелид-титановых колец осуществлять дозированность давления в зависимости от толщины компрессируемых тканей, что, безусловно, значительно расширяет показания к их внедрению и использованию [Jiang Z.W., 2006; Nudelman I., 2005;

Kuśnierz K., 2015]. Одним из нюансов применения таких методов анастомозирования следует считать исключение возможности геморрагий зоны соустья, отсутствие тяжелых анастомозитов, а также риска формирования стриктур в отдаленном периоде. Фармако-экономическая целесообразность использования никелид-титановых анастомозов очевидна ввиду дешевизны устройства и затраты только одной атравматической нитки, что в сочетании с простотой и быстротой наложения надежного герметического шва делает компрессионную методику формирования соустьев кольцами на основе никелида титана крайне эффективной и легко доступной [Гиберт Б.К., 2007; Спирев В.В., 2008; Боцула О.Н., 2012; Kuśnierz K., 2015].

Таким образом, проблема профилактики послеоперационных осложнений после формирования межкишечных анастомозов является актуальной и требует дальнейшего изучения в сравнительном аспекте, тем более у лиц с высоким риском или на фоне распространенных форм перитонита.

Цель

Целью работы явилось внедрение компрессионного анастомоза с использованием никелид-титановых колец с памятью формы у пациентов с необходимостью выполнения резекционных вмешательств на кишечнике на фоне распространенных форм перитонита.

Материал и методы

За период с 2011 по 2016 г. на базах кафедры нами выполнено 76 операций наложения межкишечных анастомозов никелид-титановыми кольцами в условиях распространенного перитонита.

Используемый в нашей работе компрессионный имплантат Зиганьшина–Гюнтера представлял собой трехвитковую проволоку из никелид-титановой овальной формы с диаметром проволоки до 2 мм. Подобные конструкции из никелид-титановой проволоки, закрученной многослойно и эллипсообразно, следует рассматривать как своеобразный «золотой стандарт» в создании компрессионных анастомозов [Kuśnierz K., 2015]. Данная конструкция соединила в себе простоту, надежность и эффективность, что удовлетворяет практически всем требованиям, предъявляемым к анастомозу. Эффект первичной проходимости при этом обеспечивается за счет рассечения ущемленных внутри устройства тканей с помощью специального инструментария либо с помощью

проведения тонкого зонда диаметром 3–4 мм. В ходе работы применялись импланты с температурой восстановления памяти формы в пределах от +10 до +250 °С. При применении гипотермии от 0 до +10 °С витки проволоки легко подвергались деформации с разведением последних на расстояние до 7–8 мм друг от друга, а после согревания *in vivo* при соприкосновении с тканями принимали исходную форму. Особенностью восстановления исходной формы является создание постоянной и равномерной компрессии соединяемых тканей с обеспечением этого эффекта на сроки до 7–10 сут. После выпадения кольца создается анастомоз шириной 3–4 см. Окончательная компрессия и восстановление памяти формы реализуются при температуре тела в течение 30 с, создается длительная и безопасная компрессия на участки соединяемых тканей. Время восстановления первоначальной формы после извлечения из хладагента и соприкосновения с тканями составляет 30 с, что значительно сокращает этап формирования соустья.

Во всех случаях нами была использована унифицированная техника формирования соустьев путем наложения импланта. После выполнения резекционного этапа на противобрыжечных участках определялись места формирования соустья, после чего проводилось сближение участков двух петель кишечника с накладыванием швов-держалок между последними. Фенестрация кишечной стенки выполнялась нами на расстоянии не более 4–6 мм с фиксацией углов узловыми швами для облегчения введения импланта. В сформированные отверстия вводился предварительно охлажденное с параллельно разведенными витками компрессионное устройство с позиционированием в просвете кишечника. На фоне повышения окружающей температуры никелид-титановое кольцо приобретает исходную форму, тем самым формируя компрессию стенок кишки — будущие стенки анастомоза. Проходимость соустья обеспечивалась путем рассечения тканей в окне устройства специальными ножницами с внутренней выемкой для безопасной фенестрации. Дефект стенок анастомозированных кишок герметизировался наложением серозно-мышечных одиночных швов. Через 8–10 сут кольцо прорезывается, выпадает в просвет кишки и выходит естественным путем.

Оперативные пособия, выполненные по поводу распростра-

ненного перитонита, сводились в 5 наблюдениях к резекциям ранее сформированного гастроэнтероанастомоза при его несостоятельности, резекциям участка тонкой кишки с межкишечным соустьем у 36 пациентов по поводу некроза кишечной стенки различного происхождения, а также илеотрансверзо- или колостомий у 35 больных. В трех наблюдениях подобные анастомозы выполнялись по протоколу *damage control surgery* ввиду крайней тяжести состояния оперируемых больных.

Особо следует обратить внимание на преобладание лиц пожилого и старческого возрастов (более 66%), что указывает на фактор коморбидности патологии, тяжести общего состояния и снижение адаптивных резервов организма.

Тяжесть состояния по АРАСНЕ-II исходно определялась в диапазоне 16–20 баллов у 37 (49%) пациентов, 21–25 — у 30 (39%), более 26 отмечалась у 9 (12%) больных. Анализ исходного уровня органной дисфункции позволил выявить недостаточность одного органа у 35 (46%) пациентов, двух — у 25 (33%), а полиорганная дисфункция 3 и более органов и систем регистрировалась у 16 (21%) пациентов, что, безусловно, расценивалось как неблагоприятный прогностический критерий. Из 76 пациентов у 27 (35%) в течение первых суток прокальцитонинный тест был выше 10 и отмечалось повышение концентрации С-реактивного пептида в сочетании с симптомами SIRS.

Результаты и их обсуждение

Все операции выполнялись по неотложным показаниям, под эндотрахеальной анестезией и с обязательным послеоперационным лечением в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Всем пациентам интраоперационно выполнялось формирование от одного до двух компрессионных анастомозов. Длительность формирования энтероэнтеростомы сокращалась пропорционально росту опыта проводимых вмешательств согласно *learning curve* (кривой обучения) с 8,5 мин при первых операциях до 1 мин 27 с при операциях по концепции *damage control surgery*. При этом среднее значение составило $2,6 \pm 0,98$ мин. Во всех наблюдениях мы придерживались строго стандартизированной техники, описанной выше.

Все оперативные пособия оканчивались страховочным дренированием брюшной полости, согласно НКР и действующим нормативным

документам, руководствуясь тяжестью и степенью распространённости перитонита. Также во всех наблюдениях при СКН выполнялась раздельная назогастральная и назоюнональная интубация двухпросветным зондом для декомпрессии проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта, а также профилактики пареза в раннем послеоперационном периоде и нутритивной коррекции. При этом при планировании релапаротомии брюшная полость не ушивалась; формировалась лапаростома с последующей санацией в сроки до 48 ч с момента первичного вмешательства.

Принимая во внимание характер экссудата, тяжесть перитонита, временную экспоненту до момента операции (как правило, длительность догоспитального этапа превышала 24 ч), у более чем половины больных ($n = 42$; 55%) выполнялись программированные санации кратностью от 3 до 5 раз, Мср $3,23 \pm 0,79$.

Релапаротомии по требованию также имели место у 16 (21%) пациентов. Решение о выполнении последней принималось по состоянию воспалительного процесса органов брюшной полости, локализации источника в левой половине, тяжести состояния, явлений SIRS и абдоминального сепсиса.

У 42 (55%) пациентов при оценке тяжести и органной дисфункции по шкале APACHE-II и сумме баллов выше 15 проводились сеансы экстракорпоральной детоксикации: высокообменный плазмаферез (18)

и длительная, от 24 до 48 ч, гемофильтрация (24). Наряду с экстракорпоральной детоксикацией через назоэнтеральный зонд у всех больных в сроки 48–72 ч проводились энтеральный лаваж с прокинетиками, энтеросорбция и нутриционная поддержка, а также медикаментозная стимуляция перистальтической активности. В тяжёлых случаях резистентного к терапии пареза выполнялись сеансы транскutánной резонансной стимуляции перистальтической активности последовательно на все «заинтересованные» отделы пищеварительного тракта [Бобринская И.Г., 2016].

Оценка адекватности выполненных компрессионным способом соустьев проводилась по клиническим данным, характеру и количеству экссудата по страховочным дренажам, а также во время повторных вмешательств. В послеоперационном периоде в первые 3–5–7 сут выполнялись рентгенологический и ультразвуковой мониторинг брюшной полости с контролем локализации никелид-титанового кольца.

В анализируемой группе больных несостоятельность анастомоза развилась у 2 (2,6%) пациентов, при этом причиной недостаточности соустья явились технические ошибки во время выполнения первичных операций из-за излишней мобилизации культи с последующим развитием ее ишемии и некрозом. Следует указать на наличие подобных технически обусловленных осложнений на этапе освоения метода (первые 2–3 вмешательства

ва), чего в последующем удалось избежать прецизионностью техники и накоплением достаточного опыта правильного позиционирования импланта. Процент недостаточности анастомоза в 2,6% при перитоните следует учитывать как хороший результат, т.к. несостоятельность при операциях на тонкой и ободочной кишках при перитоните достигает, по разным статистикам, 8,7–18%.

Нами проводился анализ осложнений по классификации D. Dindo, P. Clavien [2004] (табл. 1), при этом, с учетом наличия лапаростомы у подавляющего количества больных раневые осложнения не рассматривались в выполненной работе. Из групп малых осложнений следует выделить 2 случая паралитического илеуса, успешно курированных консервативно, как возможное проявление синдрома энтеральной недостаточности с применением всего спектра лекарственной стимулирующей терапии, нутритивной коррекции и энтерального лаважа через установленные на операциях назоэнтеральные зонды.

Среди больших осложнений у исходно коморбидно отягощенной группы пациентов следует обратить внимание на указанные ранее случаи несостоятельности, а также декомпенсацию органной патологии, что требует постоянного мультидисциплинарного курирования и принятия решения.

В ходе наблюдения и лечения отмечено 11 летальных исходов,

Таблица 1. Распределение хирургических осложнений (по Dindo D., Demartines N., Clavien P., 2004)

Характеристика осложнений	Количество (абс.)
<i>1-я степень</i>	
Нагноение послеоперационной раны	Не анализировалось (см. комментарий в тексте)
<i>2-я степень</i>	
Пневмония	4
Лихорадка	7
Паралитический илеус (консервативное ведение)	2
Всего «малых» осложнений (сумма степеней 1 + 2)	13 (17%)
<i>3-я степень (3А+В)</i>	
Внутрибрюшное кровотечение	–
Несостоятельность анастомоза	2
Острые язвы кишечника с перфорацией	1
Абсцессы брюшной полости	–
Острая ранняя спаечная кишечная непроходимость	1
<i>4-я степень</i>	
Печеночно-почечная недостаточность	3
Острый инфаркт миокарда	1
ТЭЛА	1
Всего «больших» жизнеугрожающих осложнения (сумма степеней 3 + 4)	9 (12%)
<i>5-я степень</i>	
Прогрессирование перитонита как причина смерти	2
Острый инфаркт миокарда	2
Прогрессия полиорганной недостаточности	Σ смертей 11 7
Σ осложнений	33 (43%)

при этом 9 (12%) больных имели тяжесть перитонита и органной дисфункции по APACHE-II более 20 баллов, 2 пациента были с тяжестью состояния до 20 баллов. Непосредственными причинами летальных исходов у большинства оперированных нами больных явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность (7 человек, 9,2%); в 2 наблюдениях отмечены явления вялотекущего перитонита как основная причина смерти (при состоятельности сформированного соустья); в 2 случаях — острый инфаркт миокарда. Таким образом, общая летальность составила 14,5%, что, принимая во внимание исходную тяжесть исследуемой группы больных, не противоречит общепринятым значениям смертности (до 15–20% и выше) [Анисимов А.Ф., 2007]. При этом не следует пренебрегать временным фактором оказания помощи, на что еще в 1926 г. указывал С.И. Спасокукоцкий: «При перитонитах операция в первые часы дает до 90%

выздоровлений, в первый день — 50%, позже третьего дня — всего 10%» [Анисимов А.Ф., 2007].

Дополнительно нами проводился макро- и микроскопический анализ ранее выполненных соустьев при наступлении летального исхода, при том что 8 из 11 смертей наступили в сроки более 3 сут с момента формирования энтероэнтеростомии. Визуально дефектов обнаружено не было, а микроскопически, помимо нейтрофильной лейкоцитарной инфильтрации, отмечалось увеличение фибробластов и фиброцитов как свидетельство активации регенераторных процессов. Сроки отторжения импланта в среднем составляли до $7,8 \pm 1,4$ сут, при этом никелид-титановые кольца отторгались из организма самостоятельно.

Заключение

Проблема профилактики несостоятельности кишечных анастомозов, несмотря не более чем вековое изучение, остается актуальной и в настоящее время. При-

менение новых технологий, в том числе устройств из никелида титана с эффектом памяти формы, при формировании межкишечных соустьев при явлениях распространенного тяжелого перитонита позволяет снизить риск развития несостоятельности до уровня менее 3%, а также ускорить время операции, что у коморбидных пациентов с прогностически неблагоприятным исходом по шкале APACHE-II позволяет добиваться улучшения результатов лечения.

Выводы

1. Применение компрессионного межкишечного анастомоза у больных ургентной абдоминальной хирургической патологией позволило снизить несостоятельность межкишечного анастомоза в 3 раза.
2. В подавляющем большинстве случаев применение компрессионного межкишечного анастомоза с помощью никелид-титановых колец в условиях распространенного перитонита оправданно.

Сведения об авторах

Дибиров Магомед Дибирович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Исаев Али Исаевич — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Чупалов Магомед Омарович — к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

———— * ————

Нутриционная поддержка и метаболическая терапия в профилактике органной и полиорганной дисфункции при перитоните и панкреонекрозе

Дибиров М.Д., Исаев А.И., Магомедалиев А.М., Кадиева Ш.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

Резюме. Подавляющее большинство пациентов, поступающих в стационар в экстренном порядке с распространенным перитонитом и панкреонекрозом, изначально имеют метаболические нарушения и белково-энергетическую недостаточность различной степени тяжести. Практически у всех больных с тяжелой формой острого панкреатита и распространенным перитонитом развивается синдром кишечной недостаточности, который усугубляет эндогенную интоксикацию, может быть одной из причин синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности, что создает предпосылки для поиска новых методов профилактики и лечения данной патологии. Применение предложенной методики ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки способствует улучшению трофического статуса, уменьшению степени выраженности эндогенной интоксикации, снижению количества послеоперационных осложнений и летальности.

Ключевые слова: синдром кишечной недостаточности, синдром внутрибрюшной гипертензии, энтеральная терапия, нутриционная поддержка.

Nutrition support and metabolic therapy in the prevention of organ and multiple organ dysfunction in peritonitis and pancreatonecrosis

Dibirov M.D., Isaev A.I., Magomedaliev A.M., Kadieva Sh.A.

Moscow State Medical Stomatological University n. a. A.I. Evdokimov, Moscow

Abstract. The overwhelming majority of patients entering the hospital in an emergency with widespread peritonitis and pancreatonecrosis initially have metabolic disorders and protein — energy deficiency of varying severity. Almost all patients with severe acute pancreatitis and common peritonitis develop an intestinal insufficiency syndrome, which aggravates endogenous intoxication, may be one of the causes of the syndrome of systemic inflammatory response, multiple organ failure, which creates prerequisites for searching for new methods of prevention and treatment of this pathology. The use of the proposed method of early enteral therapy and nutritional support contributes to the improvement of trophic status, a decrease in the degree of endogenous intoxication, a reduction in the number of postoperative complications and lethality.

Keywords: syndrome of intestinal insufficiency, syndrome of intra-abdominal hypertension, enteral therapy, nutritional support.

Актуальность

При абдоминальной системной воспалительной реакции наряду с эндотоксикозом важную роль в прогнозе играют синдром гиперметаболизма и кишечной недостаточности. С развитием тяжелой белково-энергетической недостаточности синдром кишечной недостаточности приводит к усугублению гиперметаболизма и транслокации микробов в лимфатическое русло и портальный кровоток, приводя состояние пациента к критической точке.

Патогенез

Ведущим патогенетическими механизмами, осложняющими течение перитонита и панкреонекроза, являются синдром кишечной недо-

статочности (СКН) и внутрибрюшной гипертензии (ВБГ), при которых резко нарушаются функции кишечника: моторная, секреторная, всасывательная, иммунная, барьерная. СКН и ВБГ играют ведущую роль в развитии эндогенной интоксикации, синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной дисфункции, абдоминального сепсиса и летальности. При СКН и ВБГ отмечается выраженная гипоксия, уплощение, гипотрофия и атрофия кишечных ворсин, что приводит к нарушению кишечного барьера и бактериальной транслокации. Критическим является повышение ВБД свыше 20–25 мм рт. ст., при котором начинается активная транслокация кишечной флоры в зону панкреонекроза, забрюшин-

ную клетчатку, портальную систему, лимфатические сосуды и узлы.

Коррекция всех звеньев этиологии и патогенеза перитонита и панкреонекроза является существенным моментом, который влияет на исход заболевания.

Таким образом, можно достоверно предположить, что терапия, направленная на профилактику и лечение СКН и ВБГ, коррекцию метаболических и энергетических нарушений путем ранней нутриционной поддержки, приводит к реальному снижению осложнений и летальности при тяжелом панкреонекрозе и распространенном перитоните.

Основные принципы лечения гнойного перитонита, которые были сформулированы в 1926 г. М. Kirs-

chener, до настоящего времени являются основополагающими.

1. Ранняя лапаротомия и релапаротомия.
2. Устранение источника перитонита.
3. Удаление экссудата.
4. Подавление инфекции.
5. Адекватное дренирование брюшной полости.

С 1926 г. изменения произошли в показателях к санационным релапаротомиям, в выборе антибактериальных препаратов и модификациях к дренированию брюшной полости. Для эффективной борьбы с интраабдоминальной инфекцией необходимо иметь четкое представление о микробном пейзаже и чувствительности. При выборе препарата при тяжелых формах перитонита необходимо ориентироваться на антибактериальный препарат с максимально широким спектром активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. На сегодняшний день этому требованию отвечают карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем) в достаточных дозах.

Кроме антибактериальной терапии, при лечении перитонита необходимо иметь в виду и иммунологический статус, тяжесть эндотоксикоза, профилактику и лечение органических дисфункций, SIRS, абдоминального сепсиса.

Цель исследования

Определение возможности коррекции синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма путем энтеральной и метаболической терапии при абдоминальной системной воспалительной реакции.

Материалы и методы

Было обследовано и пролечено 105 пациентов с системной воспалительной реакцией при тяжелой степени панкреонекроза ($n = 60$) и распространенном гнойном перитоните ($n = 45$, рис. 1). Контрольная группа составила 80 и 60 аналогичных пациентов соответственно. Тяжесть состояния при поступлении по шкале APACHE-II

у 72% больных была $17 \pm 3,2$ балла, у 28 — $14,3 \pm 2,5$ балла. Моложе 60 лет было 40 (57%) больных, 66–74 года — 35 (35%) больных, старше 75 лет — 30 (25%) больных. Степень эндотоксикоза III степени, по В.К. Гостищеву, было у 50% больных, II степени — у 20%.

Белково-энергетическая недостаточность и вторичный иммунодефицит при поступлении выявлены у 67% больных, через 3–5 сут после поступления — у 100% больных. На 5–6-е сутки у больных с гнойным перитонитом, несмотря на оперативное лечение, отмечается тяжелая гипопроотеинемия, органические и полиорганные дисфункции различной степени тяжести, SIRS и абдоминальный сепсис у 16% больных.

Виды оперативных вмешательств.

1. Лапаротомия, санация очага и брюшной полости, назоэнтеральная и назогастральная интубация — 45.
2. Программные санации брюшной полости — 8 (18%) из 45.
3. Лапароскопическая санация брюшной полости и сальниковой сумки при ферментативном перитоните и сальниковом бурсите — 35 (58%) из 60.
4. Пункция и дренирование жидкостных скоплений брюшной полости и сальниковой сумки при панкреонекрозе — 20 (33%) из 60.
5. Пункция и дренирование плевральной полости при реактивных плевритах — 12 (20%) из 60.
6. Эндоскопический гемостаз при стресс-повреждениях желудка и двенадцатиперстной кишки — 8 (7%) из 105.
7. Длительная вено-венозная гемофильтрация — 16 (14%) из 105.

Всем больным основной группы с перитонитом интраоперационно проводилась назогастральная и назоинтестинальная интубация, а при остротуперитоните по поводу панкреонекроза в начальный отдел тонкой кишки во время ЭГДС устанавливался нипельный зонд с внутрен-

ним диаметром 2 мм. Дополнительно проводилась катетеризация перидурального пространства для длительной терапии. В отделении реанимации всем больным сразу же начинался кишечный лаваж раствором из кристаллоидов 300–500 мл, вазелинового масла 100 мл, сернокислой магнезии и хилака форте по 100 мл.

Дополнительно в комплекс лечения основной группы включали внутривенное введение актовегина 1200 мг/сут, а при тяжелом панкреонекрозе — дополнительно внутривенно 1200 мкг/сут октреотида (по 600 мкг 2 раза/сут). На 2–3-е сутки количество вводимого энтерального раствора увеличивали на 500 мл/сут. С 3-х суток начинали нутриционную поддержку изокалорийческой энтеральной смесью.

В контрольной группе проводилась традиционная терапия без энтеральной поддержки низкими дозами (300 мкг/сут) октреотида.

Изучены динамика СКН и ВБГ у 100 пациентов с перитонитом и тяжелым панкреонекрозом. Выделяют три стадии СКН, по В.С. Савельеву (2008), и четыре степени ВБГ, по Б.С. Гельфанду и соавт. (2008), которые определяют характер лечебных мероприятий и уровень летальности:

- 1-я стадия (рефлекторная) — угнетение моторики и всасывания жидкости без нарушения всасывания газов; с 1-й стадией СКН в исследуемой группе больных не было;
- 2-я стадия (промежуточная) — резкое нарушение всасывания жидкости и газов, растяжение кишки, венозный стаз в стенке кишки, размножение микрофлоры у 66 (66%) больных;
- 3-я стадия (терминальная) — тяжелые нарушения микроциркуляции и резкий отек стенки кишки, развивается SIRS и панкреатогенный сепсис; 3-я стадия диагностирована у 34 (34%) больных.

У всех 245 больных в динамике производилось измерение внутрибрюшного давления. Для

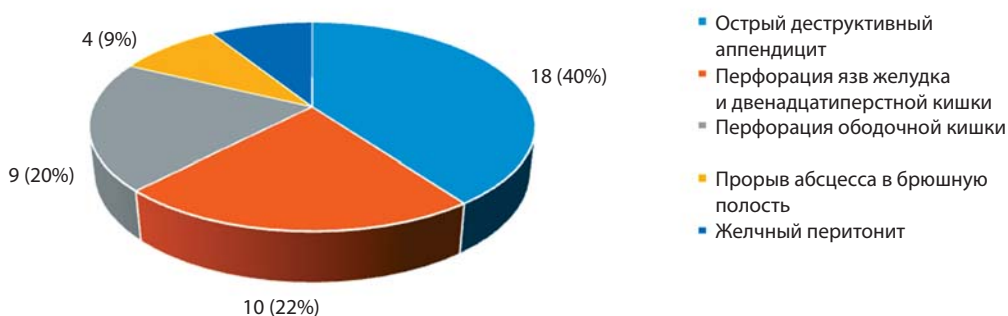


Рис. 1. Этиология распространенного перитонита, $n = 45$

Таблица 1. Исходная степень ВБГ

Степень	Количество	Основная группа	Контрольная группа	Итого
I степень (ВБД 12–15 мм рт. ст.)		38	42	80 (33%)
II степень (ВБД 16–20 мм рт. ст.)		37	44	81 (33%)
III степень (ВБД 21–25 мм рт. ст.)		31	28	59 (24%)
IV степень (ВБД более 26 мм рт. ст.)		13	12	25 (10%)
Всего		105	140	245 (100%)

регистрации интраабдоминальной гипертензии нами был использован отечественный аппарат — измеритель низких давлений «Тритон 500/75». В норме внутрибрюшное давление не превышает 10–11 мм рт. ст. При анализе результатов использовалась классификация внутрибрюшной гипертензии по степеням, предложенная Б.Р. Гельфандом и соавт. (табл. 1).

Как видно из таблицы, у 84 (34%) больных имелось очень высокое внутрибрюшное давление.

Перфузионное давление брюшной полости (ПДБП) является одним из важных показателей кровоснабжения кишечника, который вычисляется по стандартной формуле для полостей организма и представляет собой разницу среднего артериального и внутрибрюшного давления (ПДБП = среднее артериальное давление – внутрибрюшное давление). Исходные средние величины перфузионного давления в основной группе составили $62,9 \pm 1,5$ мм рт. ст.; в контрольной группе — $69,4 \pm 2,5$ мм рт. ст.

При лечении интраабдоминальной ургентной патологии хирургам необходимо постоянно помнить два высказывания J.L. Meakins и T. Marshall (1986).

1. Недренируемый кишечник — двигатель полиорганной недостаточности.
2. Недренируемый кишечник — абсцесс в брюшной полости и причина SIRS и сепсиса.

При лечении распространенного перитонита и тяжелого панкреонекроза важное значение имеет профилактика органных и полиорганных дисфункций «органов-мишеней». Профилактика проводилась по следующей схеме.

1. Быстрая ликвидация пареза кишечника (кишечный лаваж, перидуральная блокада, очистительные клизмы).
2. Эффективная стартовая антибактериальная терапия (фторхинолоны II–III поколения, цефалоспорины III–IV порядка).
3. Профилактика и активная детоксикация путем проведения эффективных экстракорпо-

ральных методов детоксикации и энтеросорбции.

4. Поддержка центральной гемодинамики и улучшение микроциркуляции для снижения объема и тяжести некроза (инфузионная терапия, дофамин, антикоагулянты).
5. Иммуностимуляция (галавит, полиоксидоний, иммуноглобулины, габриглобин, пентаглобин).
6. Антиоксидантная терапия (мексидол внутривенно).
7. Защита печени (гептрал, гепамерц), почек (почечные дозы дофамина), дыхательной системы (небулайзерная терапия).

Из многолетнего анализа клинико-лабораторных и лучевых методов в процессе лечения более 800 больных с острым панкреатитом нами установлено, что вводимая адекватная доза октреотида имеет существенное значение в обрыве ферментативного каскада. Если при легкой степени достаточно дозы 300 мкг/сут, то при средней степени необходимо ввести внутривенно 600 мкг/сут, а при тяжелой — 1200 мкг/сут.

Важной составной частью профилактики и лечения больных с эндотоксикозом является энтеросорбция и длительная вено-венозная гемофильтрация.

Энтеросорбция. В качестве сорбента использовали порошковые продукты свеклы из сублимированного сырья. Порошковый продукт столовой свеклы готовят согласно ТУ 9199-013-00353158-97, сертификат на продукт №77.72.10.916.П.05042, энергетическая ценность продукта 316,4 ккал/100 г. Оптимальное сохранение состава и свойств сырья, высокую гигроскопичность и сорбционную активность, физическую форму высокодисперсного порошка обеспечивают технологии его изготовления с использованием сублимации (Патенты РФ 2136182 и 2154969). Использованная смесь продуктов содержит 46% углеводов, 32% аминокислот из расчета сырого протеина, 7% лигнина, 2% биологически активных веществ,

0,7–1,0% пектинов при емкости по протопектинам до 20%, что позволяет восполнять утилизированные пектины при диссоциации в кишечнике. Также в использованной смеси содержатся бетаин, флавоноиды, йод, калий, натрий, кальций, магний, марганец, железо, цинк, медь, кобальт, бета-каротин, витамины В₁, В₃, В₆, Н, С, К, мезоинозит. Сорбционную активность каждого продукта определяют большая сорбирующая поверхность за счет физической формы порошка высокой дисперсности, гидрофильность не менее 1/10 за счет сублимации, наличие пектинов и протопектинов. Пектины являются пробиотиками и, образуя гидрофильный гель, стимулируют моторику кишечника при его парезе. Нутритивные возможности пектинов определяются пищевой ценностью по углеводам, белкам, провитаминам, витаминам и макроэлементам.

Длительная вено-венозная гемофильтрация. При тяжести по АРАСНЕ-II больше 15 баллов и эндотоксикозе, по В.К. Гостищеву, III степени у 16 (14%) больных проведены суточные сеансы гемофильтрации.

Результаты

В основной группе в первые сутки средний уровень ВБД был $14,2 \pm 1,0$ мм рт. ст., на третьи сутки — $14,5 \pm 0,9$ мм рт. ст., на пятые сутки — $12,1 \pm 0,7$ мм рт. ст., на седьмые сутки — $9,3 \pm 0,8$ мм рт. ст.

В контрольной группе на первые сутки средний уровень ВБД составил $16,9 \pm 1,1$ мм рт. ст., на третьи сутки — $17,3 \pm 0,8$ мм рт. ст., на пятые сутки — $14,3 \pm 0,8$ мм рт. ст., на седьмые сутки — $11,9 \pm 0,6$ мм рт. ст. (рис. 2).

При наличии назоэнтеральной интубации, проведении лаважа, энтеросорбции внутрибрюшное давление снижается и нормализуется быстрее, чем в контрольной группе.

Всем больным определялся уровень перфузионного давления брюшной полости. Динамика изменений средних значений перфузионного давления брюшной полости представлена на рис. 3.

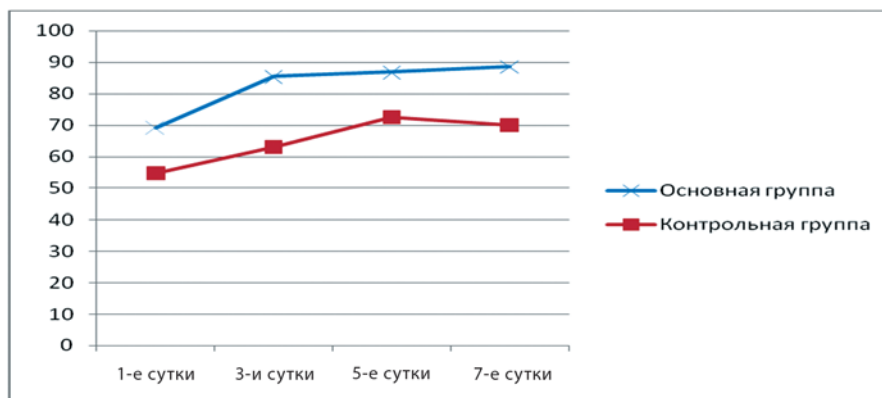


Рис. 2. Динамика средних значений ВБД (мм рт. ст.)

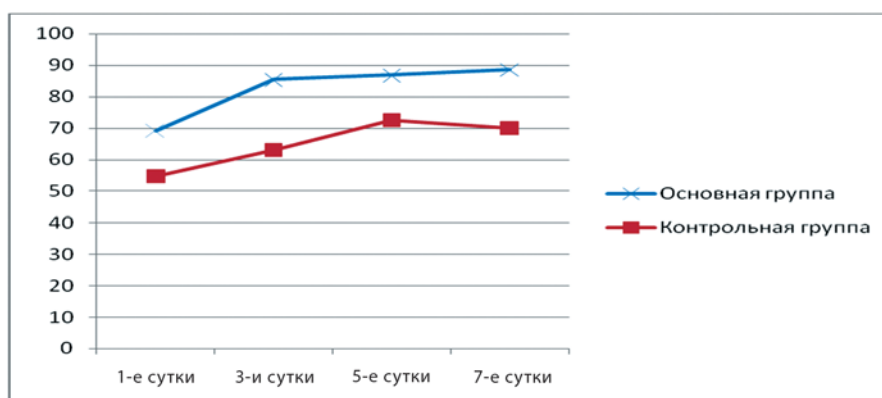


Рис. 3. Динамика средних величин перфузионного давления брюшной полости

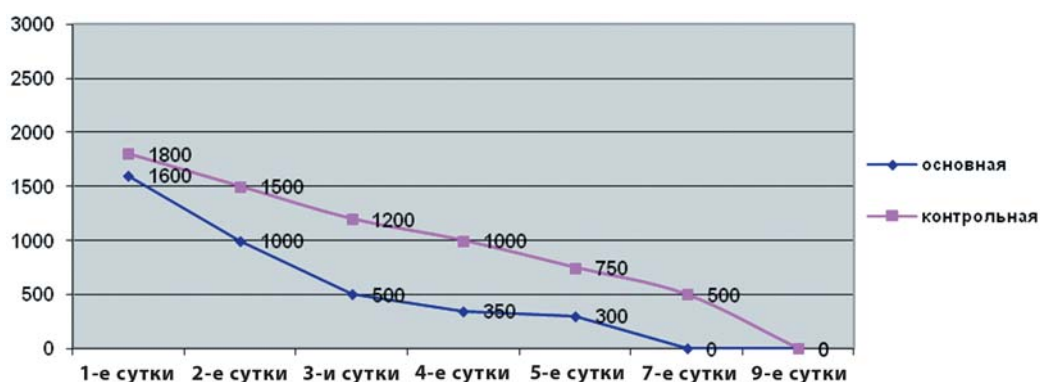


Рис. 4. Динамика расчета застойной жидкости

Средние величины перфузионного давления брюшной полости в основной группе составили в 1-е сутки послеоперационного периода $69 \pm 1,5$ мм рт. ст., на 3-и сутки — $85,3 \pm 2,5$ мм рт. ст., на 5-е сутки — $86,8 \pm 2,0$ мм рт. ст., на 7-е сутки — $88,5 \pm 2,5$ мм рт. ст.

В контрольной группе средние величины перфузионного давления брюшной полости составили в 1-е сутки $54,6 \pm 1,5$ мм рт. ст., на 3-и сутки — $62,9 \pm 3,5$ мм рт. ст., на 5-е сутки — $72,4 \pm 2,0$ мм рт. ст., на 7-е сутки — $69,9 \pm 1,5$ мм рт. ст.

При всех измерениях показатели микроциркуляции оказались значительно лучше в основной группе по сравнению с показателями в контрольной группе.

В основной группе в течение 3 сут парез и СКН разрешился у 88% больных, позже — у 12%. В контрольной группе в течение первых 3 сут парез и СКН разрешился у 57%, позже — у 42%.

Маркером эффективности лечения и ликвидации пареза кишечника является сброс по желудочному зонду, динамика приведена на рис. 4.

Полное восстановление функции кишечника на 5–7-е сутки в основной группе отмечен у 100 (95,2%), контрольной — 117 (83,6%) человек (табл. 2).

Снижение соматометрических показателей в послеоперационном периоде отмечено у всех пациентов, однако у пациентов, которым, помимо базисной терапии, прово-

дилась ранняя энтеральная терапия и нутриционная поддержка, характер регресса этих показателей был менее выражен, чем в группе сравнения (табл. 3).

На первые сутки после операции отмечено снижение уровня общего белка в контрольной группе до $51,3 \pm 2,9$ г/л, в основной группе — до $50,8 \pm 2,3$ г/л. На третьи сутки после операции на фоне энтерального питания в основной группе определялось повышение показателей общего белка до $55,4 \pm 3,7$ г/л, а в контрольной группе сохранялись показатели общего белка на уровне $53,1 \pm 3,2$ г/л. На 5-е сутки после операции показатели общего белка достигали уровня $57,3 \pm$

Таблица 2. Проявление первых перистальтических шумов, отхождения газов и первого самостоятельного стула

Группы	Перистальтические шумы, сут					Отхождение газов, сут					Первый самостоятельный стул, сут				
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е
Основная	54	32	15	1	—	54	32	15	1	—	—	51	29	19	1
Контрольная	—	42	36	27	12	—	—	42	33	25	—	—	41	33	19

Таблица 3. Динамика соматометрических показателей в послеоперационном периоде у исследуемых больных

Показатели		При поступлении	1-е сутки		10-е сутки	
			I	II	I	II
ИМТ, кг/м ²		27,5 ± 1,5	27,4 ± 2,5	26,0 ± 3,0	28,3 ± 2,5	27,4 ± 2,4
ОП, см		27,4 ± 2,3	27,7 ± 4,6	28,4 ± 6,6	25,8 ± 4,5	27,5 ± 4,9
КЖСТ, мм		24,4 ± 7,6	24,8 ± 7,5	24,7 ± 7,9	22,1 ± 6,4	23,7 ± 7,0
ОМП, см		19,5 ± 3,4	19,9 ± 3,5	20,3 ± 3,7	18,8 ± 3,4	19,9 ± 2,2
Ручная динамометрия, кг	м	31,8 ± 4,5	31,6 ± 9,5	32,1 ± 7,5	36,5 ± 4,4	41,8 ± 6,1
	ж	23,6 ± 9,5	22,3 ± 8,4	22,9 ± 6,4	26,6 ± 3,6	29,8 ± 4,5

Примечание: I — контрольная группа, II — основная подгруппа.

Таблица 4. Изменения биохимических показателей и эндотоксикоз при тяжелом состоянии на 7-е сутки после начала лечения

Параметры	Контрольная группа	Основная группа
Общий белок, г/л	54,5 ± 4,6	60,1 ± 3,52
Альбумин, г/л	19,6 ± 5,6	22,1 ± 2,49
Билирубин, мкмоль/л	49,5 ± 28,7	28,5 ± 7,9
Прямая фракция, мкмоль/л	30,1 ± 19,2	19,2 ± 10,7
Непрямая фракция, мкмоль/л	19,9 ± 10,6	11,0 ± 2,2
АСТ, ммоль/л	60,0 ± 11,2	61,0 ± 3,3
АЛТ, ммоль/л	63,7 ± 13,9	52,4 ± 5,25
Калий, ммоль/л	2,4 ± 0,5	3,5 ± 0,4
Натрий, ммоль/л	142,2 ± 3,6	138,0 ± 2,1
Глюкоза, моль/л	12,5 ± 8,0	9,3 ± 7,9
Креатинин, мкмоль/л	390,0 ± 332,8	145,7 ± 30,2
Мочевина, моль/л	18,1 ± 5,4	8,3 ± 2,4
Лейкоциты, ×10 ⁹	12,2 ± 3,7	30,2 ± 2,5
Коагулограмма		
АЧТВ, с	30,0 ± 3,6	34,2 ± 2,6
Тромбиновое время, с	11,5 ± 2,4	11,8 ± 2,1
Протромбиновое время, с	13,0 ± 2,5	13,8 ± 1,4
МНО	2,32 ± 0,8	2,1 ± 0,07

± 2,9 г/л, а в контрольной группе — 53,5 ± 3,2 г/л. На 7-е сутки общий белок в основной группе соответствовал 60,1 ± 2,7 г/л, а в контрольной группе — 54,5 ± 3,7 г/л (рис. 5).

Параллельно с восстановлением перистальтики и функций кишечника снижались тяжесть состояния и эндотоксикоз (табл. 4).

Результаты исследования отчетливо продемонстрировали эффективность проводимого лечения в основной группе больных, о чем также свидетельствуют данные энтеробиопсии (рис. 6, 7).

В основной группе абдоминальный сепсис развился у 10 пациентов (9,5%), в контрольной — у 23 (17,8%), умерло в основной группе 8 пациентов (7,6%), в контрольной — 22 (15,7%).

Таким образом, своевременная патогенетическая терапия, эффективная антибактериальная и детоксикационная терапия, лик-

видация синдрома кишечной недостаточности раствором, содержащим электролиты, пробиотики и уменьшение внутрибрюшной гипертензии позволяет в 2 раза улучшить результаты лечения перитонита и снизить развитие сепсиса и летальности при распространенном перитоните и тяжелой форме панкреонекроза.

Выводы

При поступлении больных с распространенным перитонитом и тяжелым панкреонекрозом:

- 1) необходима радикальная хирургическая санация очага инфекции при перитоните;
- 2) при панкреонекрозе, перитоните показана лапароскопическая или под УЗ-контролем санация и адекватное дренирование на фоне внутривенного введения больших доз октреотида по 600 мкг 2 раза в сутки;

- 3) необходимо начинать антибактериальную терапию фторхинолонами и цефалоспоридами II–III поколений с метронидазолом, а в особо тяжелых случаях — карбапенемами;
- 4) для профилактики и лечения СКН и купирования ВБГ больным в экстренном порядке во время операции или эндоскопически устанавливается назоэнтеральный зонд для лаважа растворов в кишечнике, нутриционной поддержки; для стимуляции кишечника проводится длительная перидуральная блокада и механическая стимуляция очистительными клизмами;
- 5) при выраженном эндотоксикозе II–III степени и тяжести состояния больше 15 баллов по АРАСНЕ-II целесообразно провести экстракорпоральные методы детоксикации (плаз-

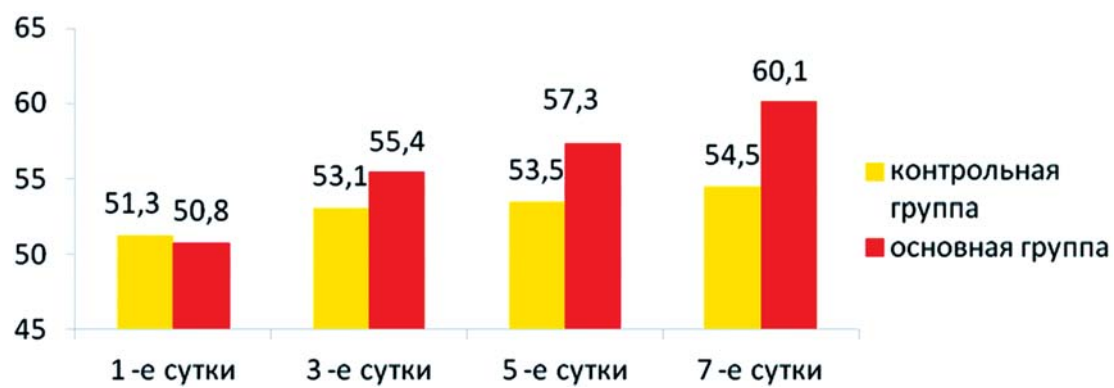


Рис. 5. Динамика изменений общего белка в исследуемых группах

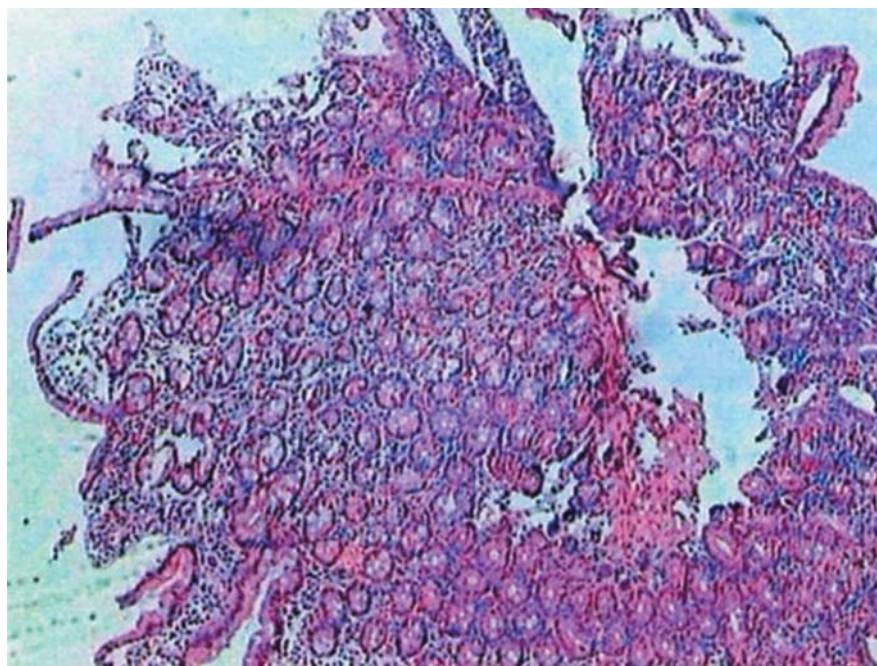


Рис. 6. Резкая дегенерация энтероцитов до начала лечения

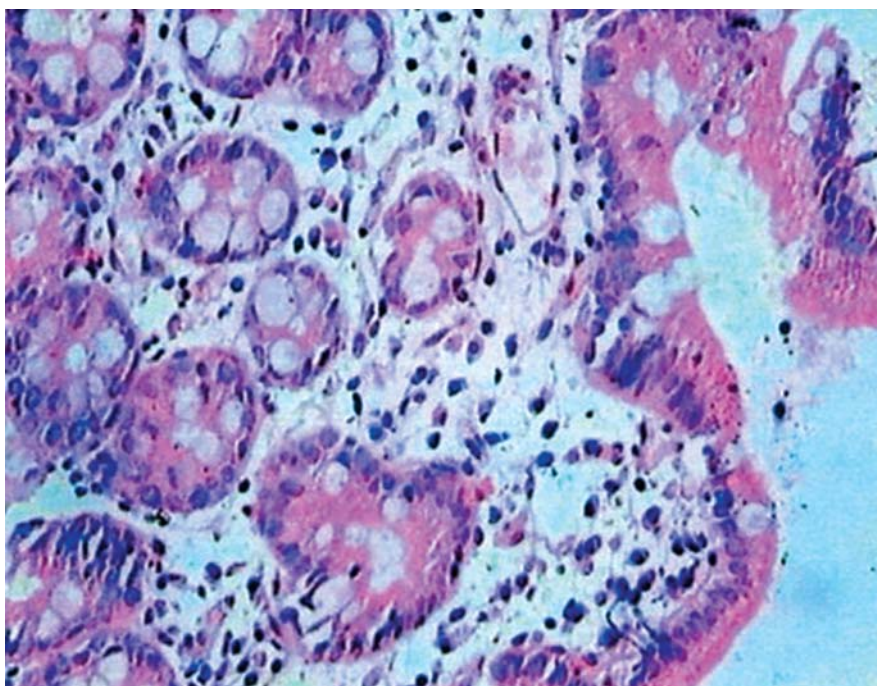


Рис. 6. Резкая дегенерация энтероцитов до начала лечения

моферез, длительная гемо-
филтрация).

Литература

1. *Алексеев С.А.* Абдоминальный хирургический сепсис. — Минск: Юнипак, 2005. — 256 с.
2. *Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А.* Место эффективных методов в протоколе интенсивной терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости // Вестн. интенсивной терапии. — 2005. — № 5. — С. 24–27.
3. *Голиков С.И., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А.* Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 276 с.
4. *Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдодовенко А.Л.* Перитонит. — М.: ГЭОТАР-мед, 2002. — 238 с.
5. *Петухов В.А., Сан Д.А., Миронов А.В.* Эндотоксинавая агрессия и дисфункция эндотелия при синдроме кишечной недостаточности в экстренной хирургии органов брюшной полости: причинно-следственные связи // Анналы хирургии. — 2006. — № 5. — С. 27–33.
6. *Савельев В.С., Лубянский В.Г., Петухов В.А.* Дисметаболические последствия синдрома кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии // Анналы хирургии. — 2005. — № 6. — С. 39–42.
7. *Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др.* Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. — 2005. — № 4. — С. 30–37.
8. *Савельев В.С., Петухов В.А.* Перитонит и эндотоксинавая агрессия. — М., 2012. — 326 с.
9. *Хрупкин В.И., Алексеев С.А.* Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса // Вестник хирургии. — 2004. — № 2. — С. 46–49.

Сведения об авторах

Дибиров Магомед Дибирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Исаев Али Исаевич — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Магомедалиев Абдула Магомедалиевич — к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Кадиева Шарипат Абдулжалиловна — ординатор ГБУ РД ГКБ № 1, Махачкала

———— * ————

Активность карбапенемов в отношении грамотрицательных возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций

Кузьменков А.Ю., Азовскова О.В.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

Резюме. Представленная работа является ретроспективной и основана на данных, полученных в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности за период с 1997 по 2015 г. Всего в настоящее исследование было включено 5118 пациентов с установленным фактом наличия нозокомиальной хирургической инфекции. В отношении грамотрицательных возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций была получена информация об *in vitro* активности имипенема и меропенема. Было выявлено статистически значимое снижение активности имипенема и меропенема в отношении *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* с течением времени и отмечена вариабельность показателей между федеральными округами. Для *E. coli* доля нечувствительных изолятов за 2009–2015 гг. статистически значимо не превысила уровень 1997–2002 гг. Доля нечувствительных к меропенему изолятов *E. coli* в 2009–2015 гг. значимо возросла по сравнению с предыдущим периодом. С учетом сохраняющейся тенденции к снижению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и выявленной вариабельности показателей между федеральными округами необходимо уделять в дальнейшем максимальное внимание как организации мониторинга антибиотикорезистентности по федеральным округам, так и мероприятиям по предотвращению роста устойчивости микроорганизмов в целом.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, хирургия, антибиотикорезистентность, карбапенемы.

Activity of carbapenems against gram-negative pathogens causing hospital-acquired surgical infections

Kuzmenkov A. Yu., Azovskova O. V.

Smolensk State Medical University, Smolensk

Abstract. The article is based on the data collected in the prospective multicenter epidemiological studies of antibiotic resistance for the time period from 1997 to 2015 years. A total of 5118 patients with the established fact of presence of hospital-acquired surgical infection were included in the current study. Information about *in vitro* activity of imipenem and meropenem against gram-negative pathogens causing hospital-acquired surgical infections was received. There was statistically significant decrease activity of imipenem against *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* for the time period from 1997 to 2015 years, also variability of this indicator between federal districts was noted in our study. For *E. coli* the proportion of non-susceptible isolates in 2009–2015 did not significantly exceed the level of 1997–2002 years. The rate of non-susceptible to meropenem isolates of *E. coli* in 2009–2015 years significantly increased compared with the previous period. Taking into account tendency to decrease susceptibility of pathogens to antibiotics and variation of this indicator among federal districts, maximum attention should be paid to monitoring of antibiotic resistance of this pathogens, and measures for prevention of growth of resistance of microorganisms in general.

Keywords: hospital-acquired infections, healthcare-associated infections, surgical wards, antimicrobial resistance, carbapenems.

Введение

Общезвестно, что в случае возникновения нозокомиальной хирургической инфекции пациенты нуждаются в лечении, основными моментами которого является хирургическое вмешательство и антибиотикотерапия [1, 2]. Для повышения эффективности антибиотикотерапии антимикробные препараты должны назначаться незамедлительно после уточнения диагноза и до получения результатов бактериологического исследования [3]. Выбор стартовой антибиотикотерапии описан в соответствующих рекоменда-

циях, а после получения микробиологических данных и данных об антибиотикорезистентности режим антибиотикотерапии может быть скорректирован. Одними из препаратов первого ряда, используемых для лечения нозокомиальной хирургической инфекции, являются карбапенемы [4, 5]. В то же время мировая тенденция роста устойчивости к антимикробным препаратам затронула и данную группу препаратов, что создает проблемы при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными аэробными микроорганизмами из семейства энтеробактерий и груп-

пы неферментирующих бактерий (*A. baumannii* и *P. aeruginosa*).

Цель исследования

Проанализировать фармакодинамические параметры карбапенемов в отношении грамотрицательных возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций в Российской Федерации.

Материалы и методы

Исследование является неинтервенционным ретроспективным и основано на данных, полученных в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических

исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) за период с 1997 по 2015 г. Всего в исследование было включено 5118 пациентов с установленным фактом наличия нозокомиальной хирургической инфекции из 37 городов Российской Федерации. Все полученные данные были агрегированы и разбиты на три временных периода: 1997–2002 гг., 2003–2008 гг., 2009–2015 гг. В отношении грамотрицательных возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций была получена информация об *in vitro* активности имипенема (значения показателей минимальных подавляющих концентраций — МПК, мг/л). Затем были рассчитаны показатели МПК50, мг/л, и МПК90, мг/л, процент резистентных (Р) и умеренно резистентных изолятов (УР), а также 95% ДИ.

Все расчеты были проведены на свободно распространяемом языке программирования R. Для категориальных переменных проводился расчет абсолютной (количество) и относительной частоты (%), а также 95% доверительного интервала (95% ДИ) для относительной частоты по методу Уилсона. Непрерывные переменные описывались как медиана с первым и третьим квартилем — Ме (Кв1; Кв2). Все статистические тесты являлись

двусторонними. При проверке гипотез использован уровень значимости $\alpha = 0,05$. Для сравнения качественных переменных применялся точный критерий Фишера с использованием процесса Монте-Карло. В случае сравнения более двух групп полученные значения вероятности ошибки первого рода были откорректированы с помощью поправки Холма.

Результаты

В исследуемой группе у 5118 пациентов было выделено 6298 изолятов. Среди обследованных пациентов мужчины составили 61,77% ($n = 3163$), женщины — 38,23% ($n = 1955$). Возрастные характеристики в зависимости от пола распределились следующим образом: медиана возраста мужчин составила 48 (34; 59) лет, медиана возраста женщин составила 53 (39; 67) лет.

Из структуры полученного клинического материала суммарно по всем городам большинство изолятов было выделено при развитии раневой инфекции (табл. 1).

Среди всех грамотрицательных микроорганизмов первое место по частоте выделения заняли изоляты *P. aeruginosa* — 19,63%, второе — *E. coli* (9,80%), третьим и четвертым по частоте выделения явились *A. baumannii* и *K. pneumoniae* (9,29 и 7,48% соответственно). Структура всех выделенных микроорганизмов представлена в табл. 2.

Таким образом, в дальнейшее исследование было включено 1236 изолятов *P. aeruginosa*, 617 изолятов *E. coli*, 585 изолятов *A. baumannii*, 471 изолят *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* — 191 изолят, *E. cloacae* — 185 изолятов, в отношении которых была получена информация об *in vitro* активности имипенема.

На рис. 1 продемонстрировано изменение показателей минимальных подавляющих концентраций (МПК50 и МПК90) имипенема для изучаемых микроорганизмов по трем периодам (1997–2002 гг., 2003–2008 гг., 2009–2015 гг.).

Для *A. baumannii* значения МПК50 и МПК90 к 2009–2015 гг. возросли на пять и семь разведений соответственно (16 и 64 мг/л). Для изолятов *P. aeruginosa* значения МПК50 и МПК90 к 2009–2015 гг. возросли на два разведения каждое (16 и 128 мг/л соответственно).

Для *E. cloacae* значение МПК50 к 2009–2015 гг. уменьшилось на одно разведение по сравнению с 1997–2002 гг., в то же время значение МПК90 оставалось на прежнем уровне (1 мг/л). Значения МПК50 и МПК90 для *E. coli* к 2003–2008 гг. уменьшились на одно разведение каждое и оставались неизменными в 2009–2015 гг. (0,125 и 0,25 мг/л соответственно). Для *K. pneumoniae* значение МПК90 к 2009–2015 гг. возросло на четыре разведения (8 мг/л), значение МПК50 к 2009–2015 гг. уменьшилось на одно разведение и составило 0,125 мг/л. Показатели МПК50 и МПК90 для *P. mirabilis* возросли к 2009–2015 гг. на одно и два разведения соответственно (1 и 4 мг/л).

Таким образом, *in vitro* активность имипенема в отношении изолятов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* уменьшается с течением времени.

Таблица 1. Структура полученного клинического материала

Материал	Количество	%
Раневое отделяемое	4960	78,76
Отделяемое по дренажу	334	5,30
Перитонеальная жидкость	281	4,46
Биоптат	274	4,35
Абсцесс	271	4,30
Кровь	154	2,44
Синовиальная жидкость	7	0,11
Аутопсийный материал	5	0,08
Всего	6298	100

Таблица 2. Наиболее частые возбудители нозокомиальных хирургических инфекций с 1997 по 2015 г.

Микроорганизм	Количество	%	95% ДИ
<i>S. aureus</i>	2203	34,98	33,81–36,17
<i>P. aeruginosa</i>	1236	19,63	18,66–20,62
<i>E. coli</i>	617	9,80	9,09–10,56
<i>A. baumannii</i>	585	9,29	8,6–10,03
<i>K. pneumoniae</i>	471	7,48	6,85–8,15
<i>E. faecalis</i>	252	4,00	3,54–4,51
<i>P. mirabilis</i>	191	3,03	2,64–3,49
<i>E. cloacae</i>	185	2,94	2,55–3,38
<i>E. faecium</i>	132	2,10	1,77–2,48

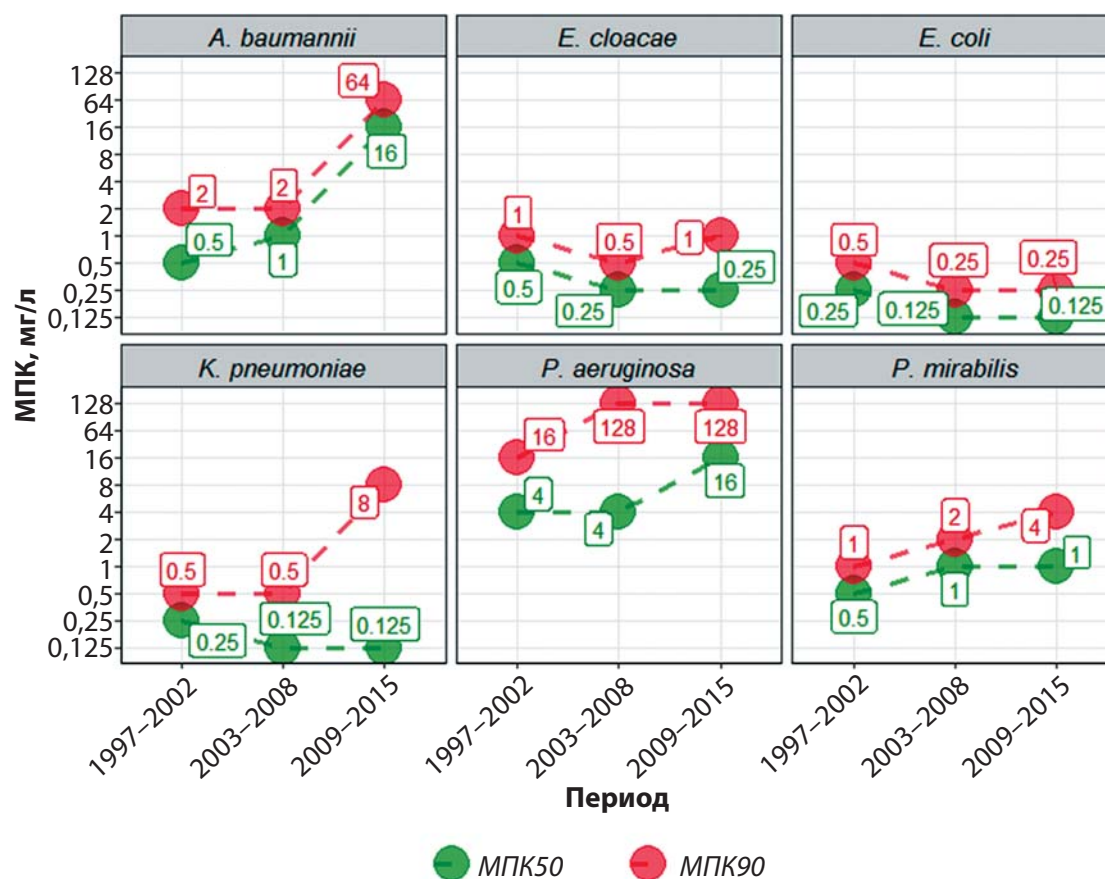


Рис. 1. Изменение МПК50, мг/л, и МПК90, мг/л, имипенема по периодам

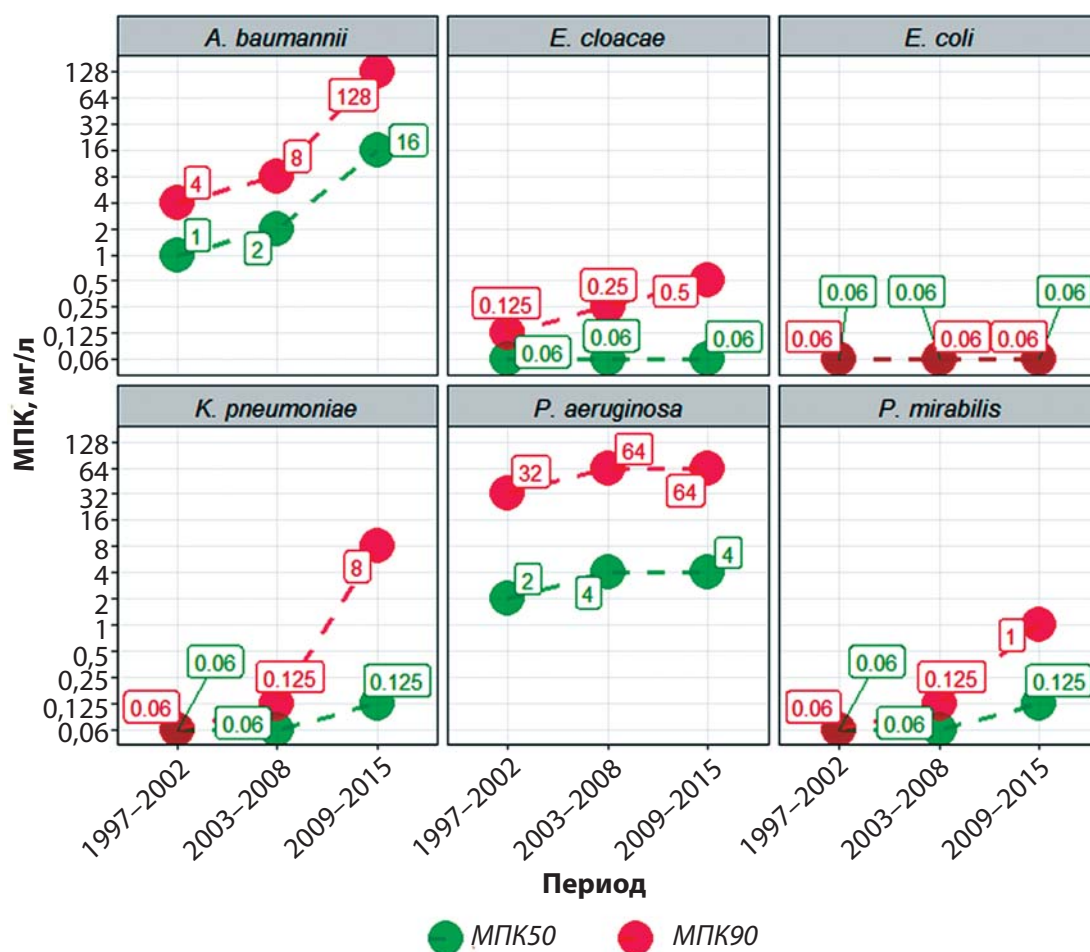


Рис. 2. Изменение МПК50, мг/л, и МПК90, мг/л, меропенема по периодам

На рис. 2 продемонстрировано изменение показателей минимальных подавляющих концентраций (МПК50 и МПК90) меропенема для изучаемых микроорганизмов по трем изучаемым периодам. Для *A. baumannii* значения МПК50 и МПК90 к 2009–2015 гг. возросли на четыре и пять разведений соответственно (16 и 128 мг/л). Для изолятов *P. aeruginosa* значения МПК50 и МПК90 к 2009–2015 гг. возросли на одно разведение каждое (4 и 64 мг/л соответственно).

Для *E. cloacae* значение МПК50 оставалось неизменным, в то же время значение МПК90 к 2009–2015 гг. возросло на два разведения (0,5 мг/л). Значения МПК50 и МПК90 для *E. coli* оставались неизменными на протяжении изучае-

мых временных периодов (0,06 мг/л каждое). Для *K. pneumoniae* значения МПК50 и МПК90 к 2009–2015 гг. возросли на одно и семь разведений каждое (0,125 и 8 мг/л). Показатели МПК50 и МПК90 для *P. mirabilis* возросли к 2009–2015 гг. на одно и четыре разведения соответственно (0,125 и 1 мг/л).

Таким образом, *in vitro* активность меропенема в отношении изолятов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* уменьшается с течением времени.

На рис. 3 отображена доля и 95% ДИ Р + УР к имипенему изолятов (интерпретированные значения МПК) по трем изучаемым периодам. Следует отметить, что все 185 протестированных изолятов *E. cloacae* были чувствительны

к имипенему. При попарном сравнении доли Р + УР изолятов *A. baumannii* были выявлены статистически значимые различия между 1997–2002 и 2009–2015 гг., а также между 2003–2008 и 2009–2015 гг. ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Частота выделения нечувствительных изолятов *P. aeruginosa* статистически значимо различалась между всеми исследуемыми периодами ($p < 0,0001$ при всех сравнениях). Для изолятов *E. coli* статистически значимые различия были выявлены между 2003–2008 и 2009–2015 гг. ($p = 0,02$). Значимых различий не было выявлено между 1997–2002 и 2003–2008 гг. ($p = 0,48$), а также между 1997–2002 и 2009–2015 гг. ($p = 1,00$), мощность критерия Фишера при этом не превышала 37%.

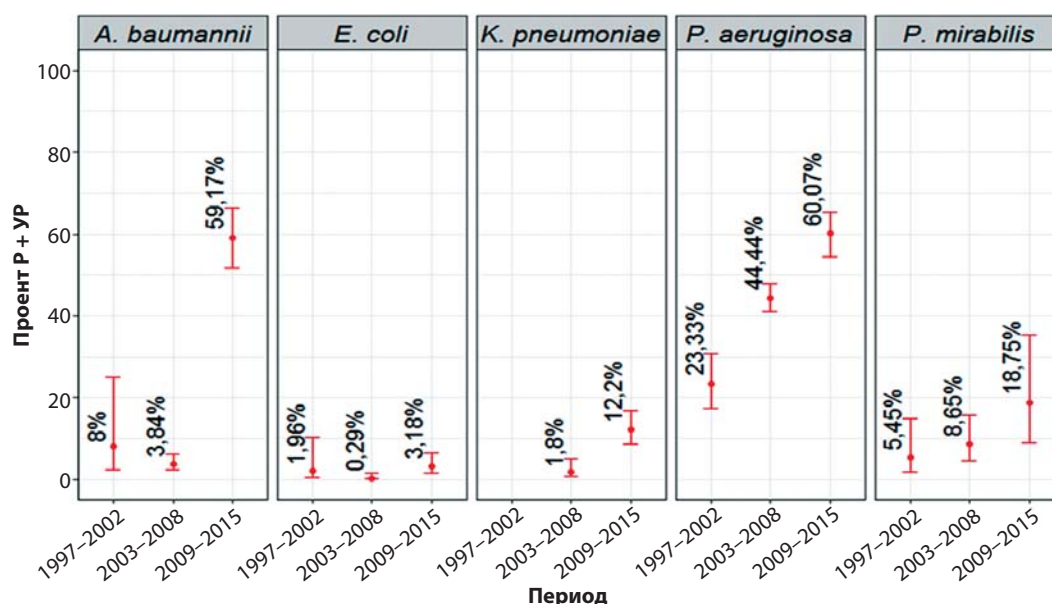


Рис. 3. Доля резистентных и умеренно резистентных изолятов к имипенему по периодам

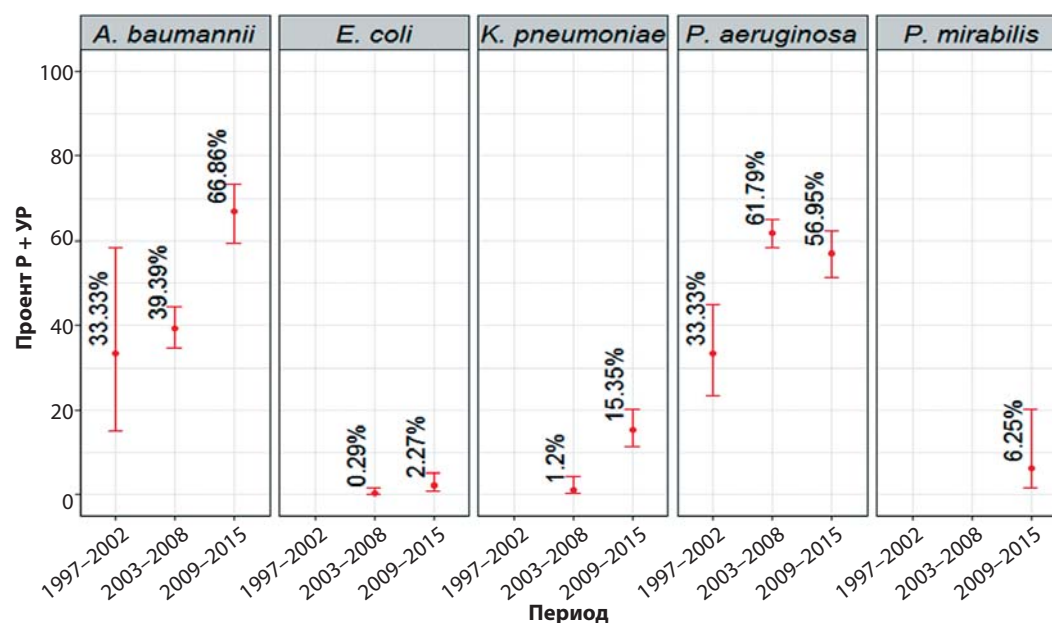


Рис. 4. Доля резистентных и умеренно резистентных изолятов к меропенему по периодам

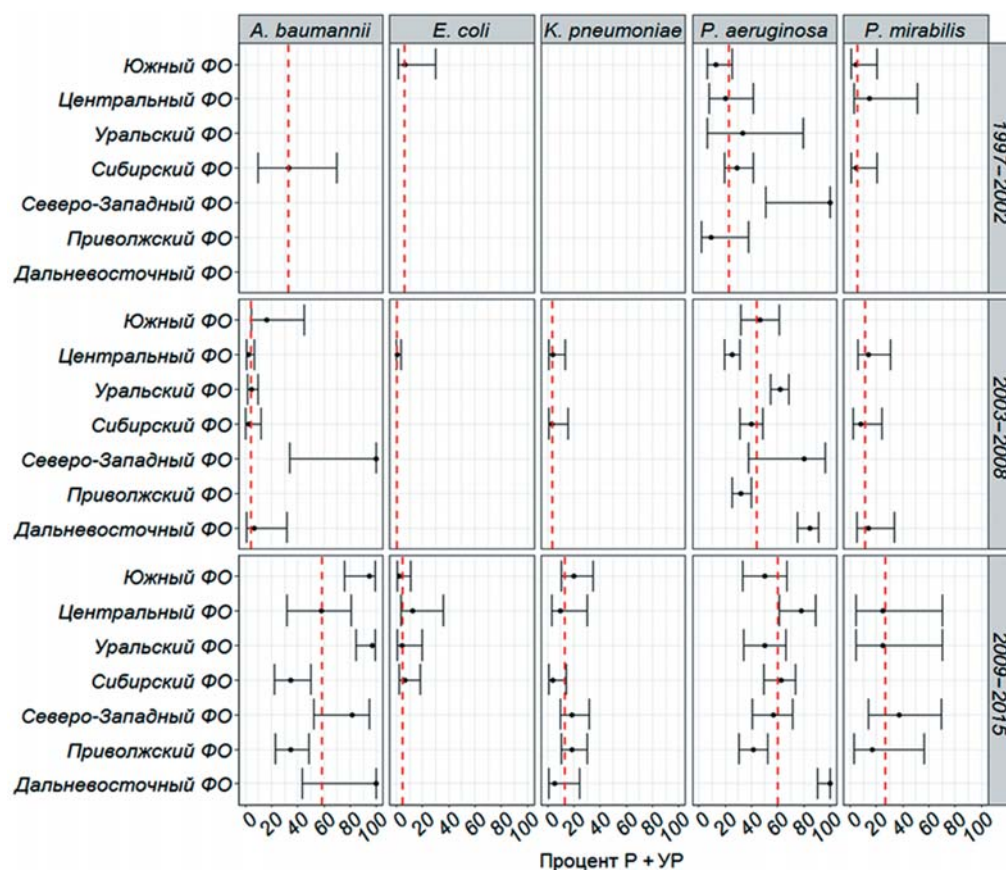


Рис. 5. Доля резистентных и умеренно резистентных изолятов к имипенему в различных федеральных округах (красными пунктирными линиями обозначена доля по всем федеральным округам)

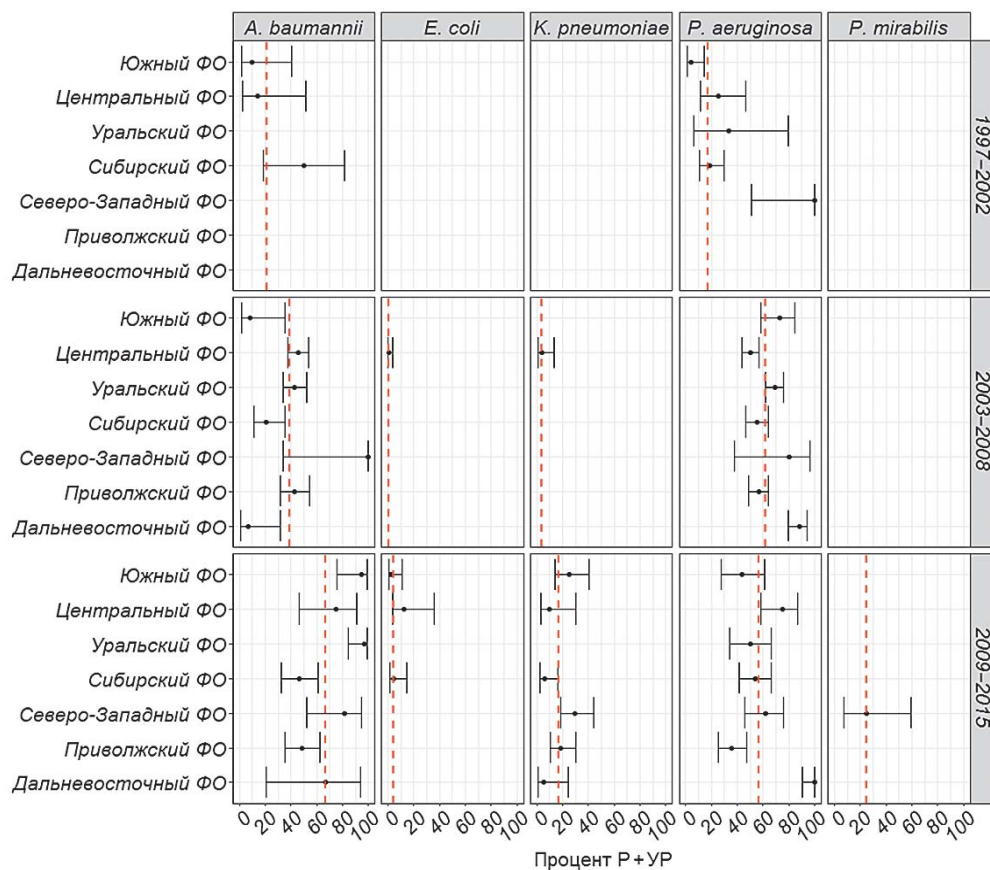


Рис. 6. Доля резистентных и умеренно-резистентных изолятов к меропенему в различных федеральных округах (красными пунктирными линиями обозначена доля по всем федеральным округам)

Доля Р + УР изолятов *K. pneumoniae* статистически значимо менялась между 2003–2008 и 2009–2015 гг. ($p < 0,0001$). Доля нечувствительных изолятов *P. mirabilis* статистически значимо не менялась между всеми исследуемыми периодами, однако мощность критерия Фишера не превысила 62%. Таким образом, нельзя сделать однозначного заключения об отсутствии роста доли Р + УР изолятов.

На рис. 4 отображена доля и 95% ДИ Р + УР к меропенему изолятов (интерпретированные значения МПК) по трем изучаемым периодам. При попарном сравнении доли нечувствительных изолятов *A. baumannii* были выявлены статистически значимые различия между 1997–2002 и 2009–2015 гг. ($p = 0,042$), а также между 2003–2008 и 2009–2015 гг. ($p < 0,0001$). Частота выделения нечувствительных изолятов *P. aeruginosa* статистически значимо различалась между 1997–2002 и 2009–2015 гг., а также между 1997–2002 и 2003–2008 гг. ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Для изолятов *E. coli* статистически значимые различия были выявлены между 2003–2008 и 2009–2015 гг. ($p = 0,035$). Доля Р + УР изолятов *K. pneumoniae* статистически значимо менялась между 2003–2008 и 2009–2015 гг. ($p < 0,0001$).

На рис. 5 представлена доля нечувствительных к имипенему изолятов в различных федеральных округах. Наиболее заметный рост доли Р + УР изолятов по всем федеральным округам наблюдался для *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Следует отметить, что в Южном и Уральском федеральных округах доля Р + УР изолятов *A. baumannii* за 2009–2015 гг. достигает 94,74% (95% ДИ: 75,35–99,06%) и 96,88% (95% ДИ: 84,26–99,45%) соответственно, а доля нечувствительных изолятов *P. aeruginosa* за 2009–2015 гг. достигает максимума в Дальневосточном федеральном округе (100%; 95% ДИ: 90,36–100%). Для всех остальных микроорганизмов вариabельность между федеральными округами не столь существенна.

На рис. 6 представлена доля нечувствительных к меропенему изолятов в различных федеральных округах. Доли Р + УР изолятов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* значительно увеличились во всех федеральных округах. Как и в случае с имипенемом, доля Р + УР изолятов *A. baumannii* достигает максимума в Южном и Уральском федеральных округах (94,74%; 95% ДИ: 75,36–99,06% и 96,88%; 95% ДИ: 84,26–99,45% соответственно), а доля нечувствительных изо-

лятов *P. aeruginosa* за 2009–2015 гг. достигает максимума в Дальневосточном федеральном округе (100%; 95% ДИ: 90,36–100%). Для всех остальных микроорганизмов, как и в случае с имипенемом, вариabельность между федеральными округами не столь существенна.

Обсуждение результатов исследования

В рамках проведенного нами исследования было выявлено статистически значимое снижение активности имипенема и меропенема в отношении *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* с течением времени, особенно существенно снижение в отношении *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, для которых также наблюдалась наибольшая вариabельность показателей между федеральными округами. Для изолятов *E. coli*, несмотря на значимые различия между 2003–2008 и 2009–2015 гг., доля нечувствительных к имипенему изолятов за 2009–2015 гг. статистически значимо не превысила уровень 1997–2002 гг. Доля Р + УР к меропенему изолятов *E. coli* также демонстрировала значимый рост к 2009–2015 гг. по сравнению с предыдущим периодом. Статистически значимое снижение активности имипенема в отношении *P. mirabilis* доказано не было ввиду малой мощности критерия Фишера. Схожие результаты продемонстрированы в публикациях российских авторов. Так, согласно исследованию МАРАФОН, доля устойчивых к имипенему нозокомиальных изолятов за 2013–2014 гг. составила для *A. baumannii* и *P. aeruginosa* — 65,70 и 55,70% соответственно, а для *E. coli*, *K. pneumoniae* — 0,5 и 9,6% соответственно. Доля устойчивых к меропенему изолятов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* составила 65,70 и 42,90% соответственно, а для *E. coli*, *K. pneumoniae* — 0,7 и 9,1% соответственно [6, 7]. По данным отчета EARS-Net за 2015 г., в европейских странах доля устойчивых к карбапенемам изолятов *Acinetobacter* spp. варьирует от 0,00% в Бельгии до 93,50% в Греции. Доля устойчивых к карбапенемам изолятов *P. aeruginosa* варьирует от 0,00% в Исландии до 66,30% в Румынии. Доля устойчивых к карбапенемам изолятов *E. coli* варьирует от менее 0,01% (в большинстве европейских стран) до 1,90% в Румынии и 1,20% в Греции. Доля устойчивых изолятов *K. pneumoniae* варьирует от 0,00% в большинстве европейских стран до 61,90% в Греции [8]. Уровень устойчивости изолятов *A. baumannii* и *P. aeruginosa*

к карбапенемам при нозокомиальных инфекциях хирургического профиля в Российской Федерации несколько ниже соответствующих максимальных значений в европейских странах. В то же время уровень устойчивости изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* несколько выше, чем минимальные значения в европейских странах, однако в целом все равно остается на достаточно низком уровне.

Выводы

Проанализировав фармакодинамические параметры имипенема и меропенема в отношении грамотрицательных возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций в Российской Федерации, нами было выявлено статистически значимое снижение активности имипенема и меропенема в отношении *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* с течением времени. С учетом сохраняющейся тенденции к снижению чувствительности микроорганизмов и выявленной вариabельности показателей между федеральными округами, необходимо уделять в дальнейшем максимальное внимание как организации мониторинга антибиотикорезистентности по федеральным округам, так и мероприятиям по предотвращению роста устойчивости микроорганизмов в целом.

Литература

1. Stevens D., Bisno A., Chambers H. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America // Clin. Infect. Dis. — 2014. — V. 59. — № 2. — P. 10–52.
2. Turina M., Cheadle W. Management of established surgical site infections // Surg. Infect. — 2006. — V. 7. — № 3. — P. 33–41.
3. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М.: Боргес, 2011. — 98 с.
4. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей / С.Н. Козлов, Р.С. Козлов. — М.: МИА, 2017. — 400 с.
5. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанда, В.А. Кубышкина, Р.С. Козлова, Н.Н. Хачатрян. — М.: МИА, 2015. — 109 с.
6. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю.

и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2017. — Т. 19. — № 1. — С. 42–48.

7. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотера-

пия. — 2017. — Т. 19. — № 1. — С. 37–41.

8. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) / ECDC. — Stockholm: ECDC, 2015. — 118 p.

Сведения об авторах

Кузьменков Алексей Юрьевич — аспирант кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

Азовскова Ольга Васильевна — к.м.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

E-mail: oazovskova@gmail.com

———— * ————

Послеоперационные инфекционные осложнения: профилактика и лечение в условиях нарастающей резистентности микроорганизмов

Хачатрян Н.Н., Карсотьян Г.С., Исаев А.И., Дибиров Т.М.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

Резюме. Выбор антибактериального препарата для лечения послеоперационных раневых осложнений является сложным в условиях глобального роста резистентных штаммов. MRSA-штаммы можно заподозрить при наличии факторов риска — высокого уровня резистентности по данным локального мониторинга, предыдущих госпитализаций или оперативных вмешательств, тяжелых сопутствующих заболеваний. Чувствительность грамположительных патогенов к ванкомицину постепенно смещается в сторону повышения минимальной подавляющей концентрации препарата, что приводит к неэффективности лечения. Представлены современные эффективные препараты с анти-MRSA-активностью для лечения больных с послеоперационными раневыми осложнениями при наличии факторов риска резистентной флоры.

Ключевые слова: послеоперационные раневые осложнения, резистентность, факторы риска, метициллинрезистентные стафилококки, антибиотики, антибактериальная терапия.

Postoperative infectious complications: prophylaxis and treatment in the era of increasing microbial resistance

Khachatryan N.N., Karsot'yan G.S., Isaev A.I., Dibirov T.M.

Moscow State Medical Stomatological University n. a. A.I. Evdokimov, Moscow

Summary. Antibiotic selection for empiric treatment of post-surgical wound infection is reasonably challenging in the era of global growth of resistant strains. A suspicion of MRSA is warranted when any risk factor is present — high local prevalence, previous hospitalization or surgery, severe comorbidities et al. Gram-positive pathogens susceptibility to vancomycin has gradually shifted towards higher minimal inhibition concentration (MIC) values which may result in treatment failure. Modern effective drugs with anti-MRSA activity are presented for the treatment of patients with post-surgical wound infections in the presence of risk factors.

Keywords: postoperative wound complications, resistance, risk factors, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, antibiotics, antibacterial therapy.

Профилактика и лечение послеоперационных инфекционных осложнений остается нестареющей проблемой хирургии в связи с сохраняющимся высоким уровнем осложнений и огромными экономическими затратами на их лечение.

Послеоперационные осложнения возникают после любых оперативных вмешательств и существенно ухудшают результаты лечения больных хирургического профиля.

Сохраняющийся высокий уровень осложнений связан прежде всего с глобальной проблемой — ростом резистентных штаммов микроорганизмов во всем мире.

Микробный спектр при инфекции области хирургического вмешательства представлен преимущественно грамположительной флорой, среди которой особенно важна роль резистентных штаммов стафилококка.

По данным нашей клиники, микробный спектр при инфекции

области хирургического вмешательства на примере больных с абдоминальной патологией представлен грамположительной флорой, но имеется высокий уровень и грамотрицательных энтеробактерий (рис. 1).

По данным международного многоцентрового рандомизированного исследования RELIEF [28], в котором принимала участие наша клиника, наиболее частыми возбудителями осложненных инфекций кожи и мягких структур, в том числе и при инфекции области хирургического вмешательства, являлись стафилококки (MSSA, MRSA) (рис. 2).

Согласно данным Европейского наблюдательного исследования REACH [25], у 1001 из 1995 (50,2%) пациентов выделена микробная флора. Из них грамположительная флора составила 70,1%, но и грамотрицательная флора была выделена в 34% случаев в виде монокультуры или в ассоциациях (рис. 3).

Таким образом, наиболее вероятные возбудители осложненных инфекций кожи и мягких тканей (ИМКТ):

- 1) грамположительные возбудители (до 70% случаев):
 - *Staphylococcus aureus* (MRSA, MSSA);
 - коагулазонегативные стафилококки;
 - *Streptococcus pyogenes*;
 - другие стрептококки;
 - энтерококки;
- 2) грамотрицательные возбудители (до 25-30% случаев):
 - *Pseudomonas aeruginosa*;
 - *E. coli*;
- 3) анаэробы.

Неудовлетворительные результаты лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей связаны в значительной степени с выделением метициллин-резистентного стафилококка. В связи с неадекватным лечением уровень общей смертности и смертности по при-

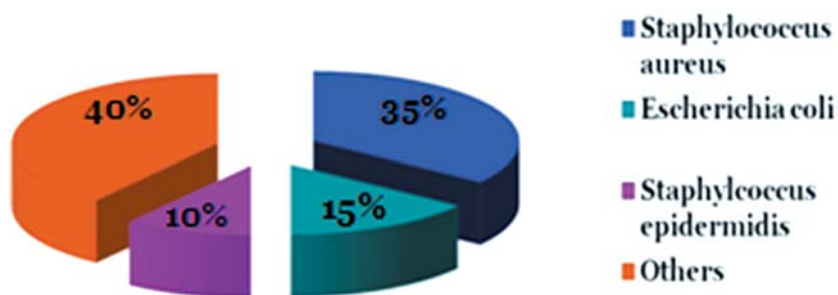


Рис. 1. Структура возбудителей послеоперационных осложнений

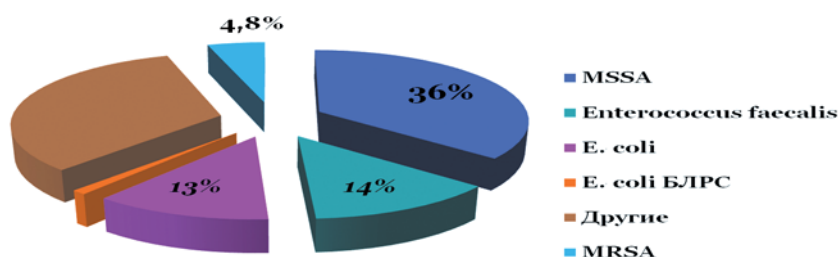


Рис. 2. Наиболее частые возбудители осложненных инфекций кожи и мягких структур (RELIEF)

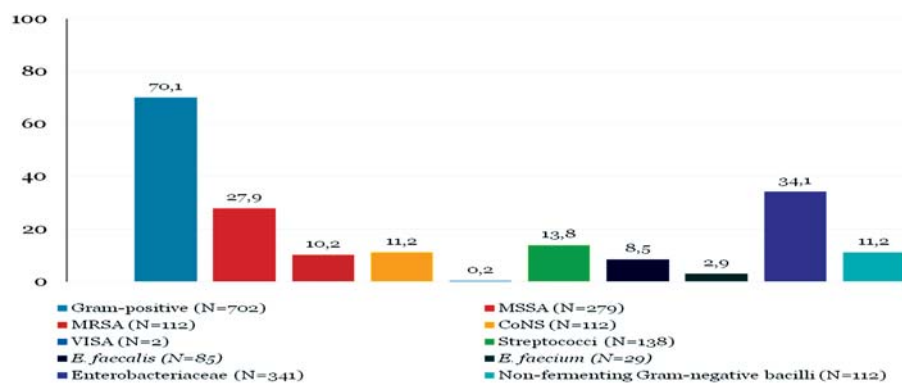


Рис. 3. Распределение возбудителей ИКМТ в Европейском международном наблюдательном исследовании REACH 2010–2011

чине инфекции возрастает [13, 20, 30, 33, 45].

По данным анализа мониторинга, проводимого в различных стационарах [50], уровень резистентности различается в разных странах и разных стационарах в стране (табл. 1).

У нас в клинике наблюдается невысокий уровень резистентности к стафилококку (18,5%), в группе больных с инфекцией области хирургического вмешательства — 25%.

Антибактериальная терапия считается неадекватной и требует модификации, если:

- в выбранном режиме нет активности в отношении предполагаемого возбудителя;
- нет активности в отношении подтвержденного возбудителя в связи с резистентностью — возникает нежелательное явление;
- возникает нежелательное взаимодействие с другими применяемыми препаратами;
- нет необходимости в антибактериальной терапии (инфекция может быть разрешена только хирургическим способом и не требует назначения антибиотиков).

По данным зарубежных авторов, более 20% пациентов с инфекцией кожи и кожных структур получают неадекватную внутривенную стартовую антибиотикотерапию [37] (рис. 4).

При этом наибольшее количество больных с неадекватным лечением — больные с грамотрицательной и смешанной флорой. Больные с инфекцией области хирургического вмешательства составляют 24,6%.

Примечательно, что больные с тяжелыми формами инфекции, как правило, получают недостаточное, а больные с легкой формой — избыточное лечение [39] (рис. 5).

Таблица 1. Уровень MRSA в структуре инфекций кожи и мягких тканей в различных странах

Страна	Локальная резистентность, %	В исследовании, %
Китай	40	10
Италия	29	30,8
Мексика	33	100
Россия (Москва)	18,5	25
Россия (Санкт-Петербург)	67,3	56
Сингапур	24	21,4
Великобритания	14	23

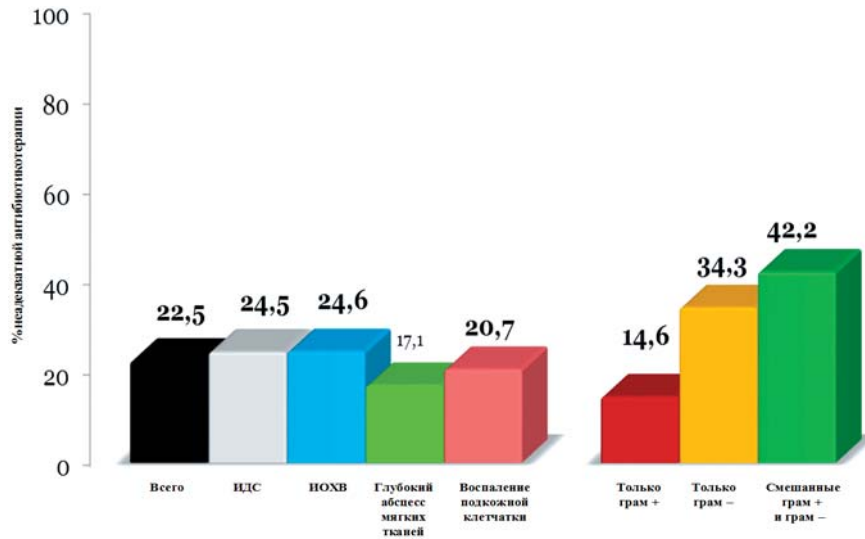


Рис. 4. Распределение больных с неадекватной стартовой антибактериальной терапией

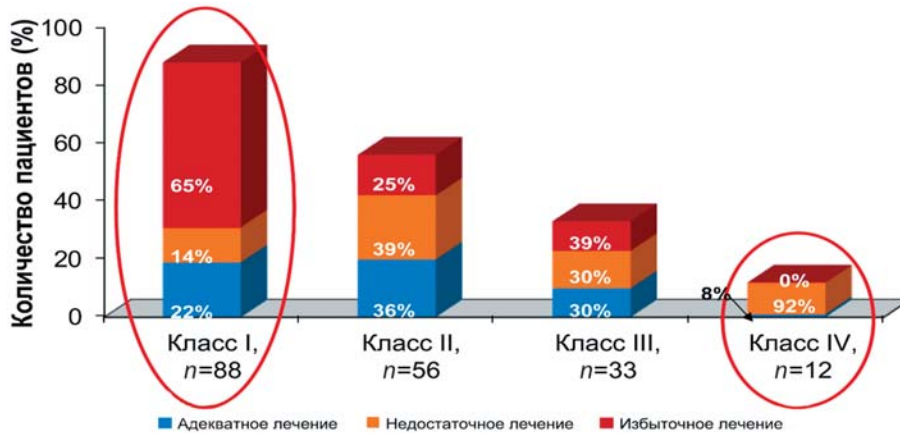


Рис. 5. Адекватность антибактериальной терапии в зависимости от степени тяжести инфекции

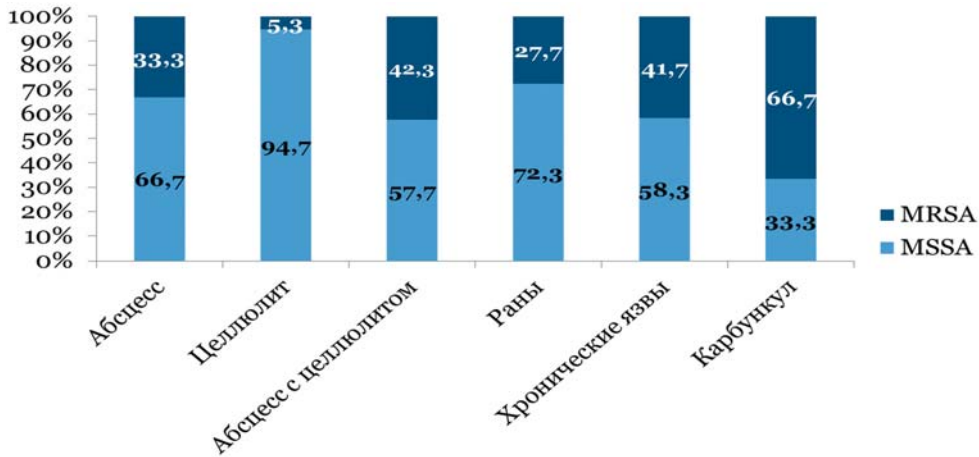


Рис. 6. Соотношение MRSA и MSSA при различных формах инфекции кожи и мягких тканей

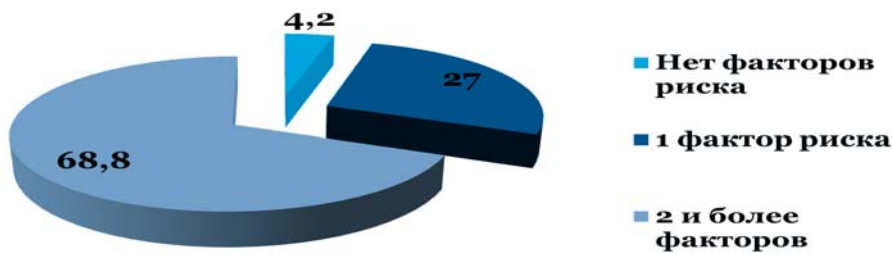


Рис. 7. Факторы риска и развитие MRSA-инфекции (в %)

Имеются многочисленные исследования по факторам риска резистентной флоры, позволяющие заподозрить наличие резистентного штамма у больного с инфекцией области хирургического вмешательства.

К наиболее значимым факторам риска относятся пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, предшествующая антибактериальная терапия, пребывание в стационаре и проведение инвазивных манипуляций, тяжелые сопутствующие заболевания [32, 49].

У больных сахарным диабетом в 5 раз чаще развиваются осложнения. Риск MRSA существенно повышается у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

По данным интернационального исследования [50], уровень метициллин-резистентных стафи-

лококков при инфекции области хирургического вмешательства составляет 27,7% (рис. 6).

При наличии двух и более факторов риска вероятность MRSA возрастает до 68,8% (рис. 7).

Распределение больных в зависимости от степени риска резистентной флоры представлено в таблице стратификации риска Carmelli и изложено в Российских национальных рекомендациях по хирургическим инфекциям кожи и мягких тканей (2015) (рис. 8, 9).

Частота инфекции после операции зависит от типа оперативного вмешательства [22] (табл. 2).

С 1960-х годов появились первые работы по антибиотикопрофилактике. В настоящее время периоперационная антибиотикопрофилактика широко используется во всех клиниках для профилактики осложнений в группах больных,

перенесших условно чистые и контаминированные операции. Больные, перенесшие чистые операции, нуждаются в профилактике при наличии факторов риска неблагоприятного течения послеоперационного периода.

Режимы антибиотикопрофилактики представлены в Национальных клинических рекомендациях по хирургическим инфекциям кожи и мягких тканей (2015) (табл. 3).

Для лечения больных с хирургической инфекцией кожи и мягких тканей, вызванной MRSA-штаммами, на сегодняшний день наиболее широко используются два препарата — ванкомицин и линезолид.

Ванкомицин не обладает хорошей пенетрацией в мягкие ткани (9–14% проникновения в мышцы и подкожный жир), кроме того, пенетрация уменьшается в зависимости от степени воспалитель-



Рис. 8. Группы пациентов по наличию факторов риска MRSA

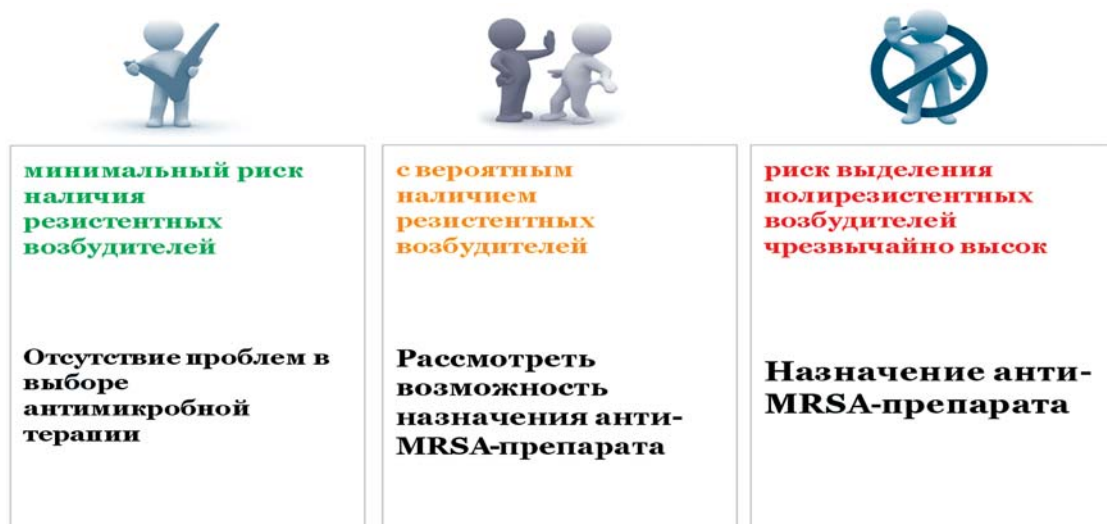


Рис. 9. Выбор эмпирической антимикробной терапии у больных с ИКМТ

Таблица 2. Частота инфекционных осложнений при различных типах оперативных вмешательств

Операции	Риск послеоперационных инфекционных осложнений	Целесообразность профилактики
Чистые	Менее 2–5	+/-
Условно чистые	7–10	+
Загрязненные	12–20	+
Грязные	30–40	Антибактериальная терапия

Таблица 3. Режимы периоперационной антибиотикопрофилактики осложнений

Тип операции	Режим профилактики
Экстренные и плановые операции, затрагивающие брюшную полость, грудную клетку, мочеполовые органы, включая эндопротезирование	Цефазолин 2 г Цефуросим 1,5 г
Экстренные и плановые операции на органах брюшной полости и малого таза	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г Цефазолин 2 г +/- метронидазол 0,5 г Цефуросим 1,5 +/- метронидазол 0,5 г
Торакальные операции, включая кардиохирургические	Цефазолин 2 г Цефуросим 1,5 г
Урологические операции	Ципрофлоксацин 500 мг Офлоксацин 400 мг Левифлоксацин 50 мг Цефуросим 1,5 г

ного процесса в тканях и наличия сопутствующих заболеваний (сахарный диабет и др.) [16, 23, 25, 26, 47]. Число случаев нефротоксичности увеличивается при повышении остаточной концентрации ванкомицина [17, 34, 38].

В течение многих лет ванкомицин оставался препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой. Токсичность препарата, непрерывное повышение уровня минимальной подавляющей концентрации, а также появление в последние годы штаммов с промежуточной устойчивостью к ванкомицину стимулировали поиск новых препаратов. Первые штаммы с промежуточной устойчивостью к ванкомицину появились в 1996 г. в Японии, резистентные штаммы — в 2002 г. в США.

При анализе девяти крупных рандомизированных исследований было выявлено, что линезолид является более эффективным, чем

ванкомицин, при лечении хирургических инфекций, вызванных грамположительной флорой, включая и метициллин-резистентные штаммы стафилококка [53].

Но линезолид, являясь необратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы, противопоказан при одновременном применении с адреномиметиками (псевдоэфедрин, эпинефрин, добутамин), дофаминиметиками (дофамин) и у пациентов с неконтролируемой гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом. Кроме того, у препарата имеется побочное действие в виде тромбоцитопении.

Все изложенное стимулировало поиск новых эффективных и безопасных препаратов для лечения инфекции в мягких тканях.

На сегодняшний день имеется ряд эффективных препаратов для лечения инфекций области хирургического вмешательства (рис. 10).

Эффективность нового препарата из группы гликопепти-

дов телаванцина была доказана в двойных слепых международных рандомизированных исследованиях ATLAS 1 (0017) и ATLAS 2 (0018) с участием 129 центров в 21 стране. Было доказано, что препарат в дозировке 10 мг/кг веса 1 раз в сутки имеет равную эффективность с ванкомицином в дозировке 1 г 2 раза в сутки у больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей. При этом тенденция в сторону большей эффективности в результате применения телаванцина наблюдалась во всех анализируемых популяциях, в наибольшей степени была выражена в подгруппе MRSA, но статистически значимое различие достигнуто не было.

Быстрое бактерицидное действие препарата, активность против штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину, действие на микробные биопленки, более низкая частота нежелательных явлений, связанных с инфузией препарата, отсутствие необходи-



Рис. 10. Новые анти-MRSA-препараты для лечения хирургических инфекций

мости терапевтического мониторинга позволяют рекомендовать препарат как более эффективную и более безопасную альтернативу ванкомицину у больных с MRSA-инфекцией, осложненной бактериемией.

Но препарат необходимо с осторожностью применять при почечной недостаточности. Так, при клиренсе креатинина меньше 50 мл/мин препарат можно назначать только в случае, если польза превышает потенциальный риск.

Недавно зарегистрированный в России (апрель 2017 г.) новый липогликопептидный антибиотик для лечения больных с осложненной инфекцией кожи и мягких тканей далбавагин обладает уникальной фармакокинетикой. Средний период полувыведения препарата составляет 15,5 дней. Доказана эф-

фективность препарата в дозировке 1500 мг в виде однократной внутривенной инфузии или двукратной: 1000 мг в первый день и 500 мг на 8-й день. Эффективность в конце лечения (14–15-й дни) сопоставима с эффективностью ванкомицина/линезолида. В связи с тенденцией к ранней выписке больных из стационара препарат может быть использован для лечения длительно незаживающих ран и у особых категорий больных с негативным отношением к лечению.

Структурные изменения в молекуле оксазолидинонов позволили создать новый препарат тедизолид с активностью в отношении грамположительных возбудителей, включая MRSA, в 4–32 раза выше линезолида. Потенциал к развитию резистентности также снизился в 16 раз, при этом внутриклеточная

кумуляция препарата повысилась в 10 раз по сравнению с линезолом.

Тедизолид активнее в отношении стафилококков, стрептококков и энтерококков, включая ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE), пенициллин-резистентные пневмококки, метициллин-резистентные коагулазонегативные стафилококки (MRSA).

По результатам международных многоцентровых рандомизированных исследований ESTABLISH-1 и ESTABLISH-2, было доказано, что 6-дневный курс лечения тедизолидом не уступает по эффективности 10-дневному курсу лечения линезолом (рис. 11).

Частота больных с тромбоцитопенией была достоверно ниже в группе больных, получавших тедизолид, по сравнению с группой

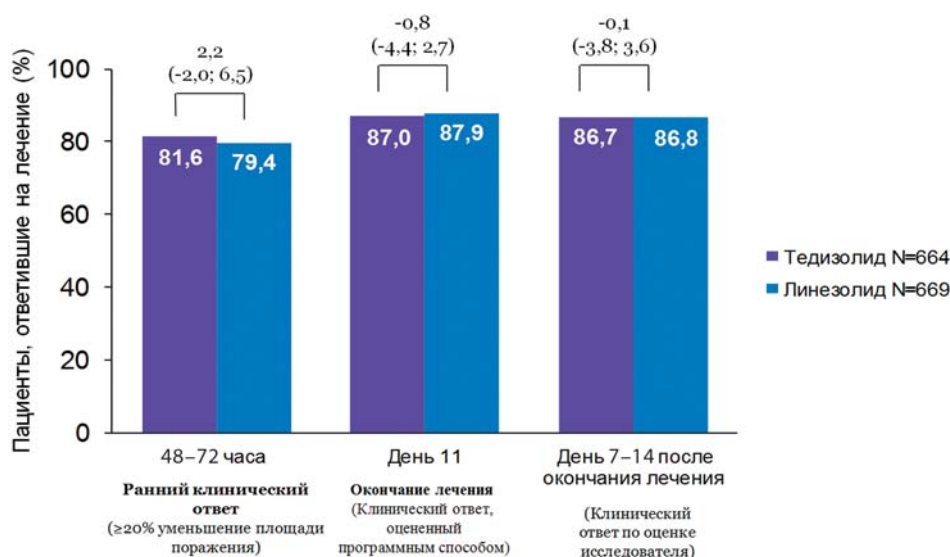
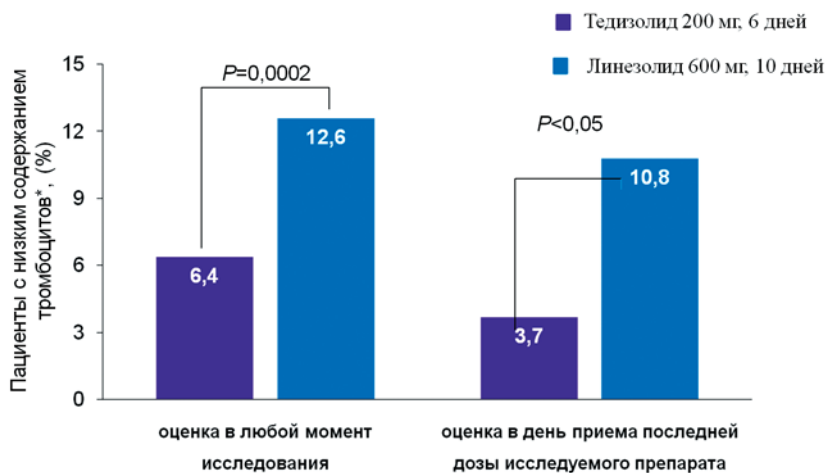


Рис. 11. Оценка клинической эффективности тедизолида и линезолида в лечении больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей



На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2 в популяции для оценки безопасности

Shorr EF. et al., AAC 2015;59(2):864–871.

Рис. 12. Частота тромбоцитопении у больных с инфекцией кожи и мягких тканей, получавших тедизолид и линезолид

больных, получавших линезолид, как при оценке в день приема последней дозы активного препарата (3,7% на 7-й день для тедизолида и 10,8% на 11-й день для линезолида, $p < 0,05$), так и во время всего периода исследования (6,4% и 12,6%, соответственно, $p = 0,0002$) (рис. 12).

Тедизолид продемонстрировал прогнозируемую фармакокинетику у особых групп больных: с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени, у пожилых и коморбидных больных.

Заключение

Лечение послеоперационных раневых осложнений (инфекции области хирургического вмешательства) является сложной задачей в условиях глобального роста резистентных штаммов. Выбор препарата для антибактериальной терапии напрямую зависит от результатов локального мониторинга в стационаре. При высоком уровне MRSA в стационаре и у больных с факторами риска резистентной флоры возможно назначение препаратов с анти-MRSA-активностью в качестве эмпирической терапии.

Литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия. Практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М.: Литерра, 2006. — 168 с.
2. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / под ред. И.И. Затевахиной, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 912 с.
3. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — 761 с.
4. Дибиров М.Д. Диабетическая ангиопатия // В кн.: Сосудистая хирургия. — ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 458 с.
5. Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии // Хирургия. — 2011. — № 5. — С. 56–61.
6. Земляной А.Б., Юсупов И.А., Кисляков В.А. Состояние цитокиновой системы при гнойно-некротических и рецидивирующих гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы и возможности иммуномодуляции // Трудный пациент. — 2011. — № 10. — С. 36–43.
7. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2011. — № 13. — С. 322–334.
8. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ) / Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. — Смоленск, 2009.
9. Никулин А.А., Вухнич А.В. Обзор рекомендаций Британского общества по антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) во внебольничных условиях // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 4–21.
10. Справочник по антимикробной терапии / под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. — Смоленск, 2013. — 480 с.
11. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. — М.: Боргес, 2012. — 92 с.
12. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. — М., 2015.
13. Anderson D.J., Kaye K.S., Chen L.F., Schmader K.E., Choi Y., Sloane R., Sexton D.J. Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study // PloS One. — 2009. — V. 4:e8305
14. Anderson D.J., Podgorny Kelly, Berrios-Torres Sandra I. et al. Strategies to prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals // Infection control and Hospital Epidemiology. — 2014. — V. 35 (2). — С. 66–89.
15. Bahebeck J., Sobgui E., Loic F., Nonga B.N., Mbanya J.C., Soso M. Limb-threatening and life-threatening diabetic extremities: clinical patterns and outcomes in 56 patients // J. Foot Ankle Surg. — 2010. — V. 49 (1). — С. 43–46.
16. Borner K., Hahn F., Koeppel P. et al. Concentrations of vancomycin in human bone // J. Chemother. — 1989. — V. 1 (4). — С. 588–589.
17. Cano E.L., Haque N.Z., Welch V.L., Cely C.M., Peyrani P., Scerpella E.G., Ford K.D., Zervos M.J., Ramirez J.A., Kett D.H. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database // Clin. Therap. — 2012. — V. 34 (1). — С. 149–157.
18. Carmelli Y., Lidji S.K., Shabta E., Navon-Venezia S., Schwaber M.J. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2011. — V. 70 (3). — С. 367–372.
19. Carmelli Y. The role of carbapenems. The predictive factors for multi-drug resistant gram-negatives. — 2006.
20. Chastre J., Blasi F., Masterton R.G., Rello J., Torres A., Welte T. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. // J. Clin. Microbiol. Infect. — 2014. — V. 20 (4). — С. 19–36.
21. Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L. et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection // N. Engl. J. Med. — 1992. — V. 326. — С. 281–286.
22. Cruse P.J.E. Wound infections: epidemiology and clinical characteristics. — CT: Appleton and Lange, 1988.
23. Daschner F.D., Frank U., Kummel A., Schmidt-Eisenlohr E., Schlosser V., Spillner H., Schuster B., Schindler M. Pharmacokinetics of vancomycin in serum and tissue of patients undergoing open-heart surgery // JAC. — 1987. — V. 19. — С. 359–362.
24. Dunne Michael W., Puttagunta Sailaja, Giordano Philip et al. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection // Clinical Infectious Disease. — 2016. — V. 62. — С. 545–551.
25. Garau J., Osterman H., Medina J. et al. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010–2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study // Clinical Microbiology and Infection. — 2013. — March.

26. Garazzino S. et al. // Clin. Pharmacokinet. — 2008. — V. 47 (12). — P. 793–805.
27. Graziani A.L., Lawson L.A., Gibson G.A., Steinberg M.A., MacGregor R.R. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone // AAC. — 1988. — V. 32. — P. 1320–1322.
28. Gyssens I.C., Dryden M., Kujath P. et al. Efficacy of IV/PO moxifloxacin and IV piperacillin/tazobactam followed by PO amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of major abscess: results of the RELIEF study. — ECCMID, 2009. — Poster 1786.
29. Harris A.D., Calfee D.P., Salgado C.D. et al. Strategies to prevent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus transmission and Infection in acute care hospitals // Update Infection control and Hospital Epidemiology. — 2014. — V. 35 (2). — P. 108–133.
30. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J., Kollef M.H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting // Chest. — 2000. — V. 118. — P. 146–155.
31. Itani K.M., Dryden M.S., Bhattachatyaa et al. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus // Am. J. Surg. — 2010. — V. 199 (6). — P. 804–816.
32. Khachatryan N.N., Dizengof I.M., Smirnov G.G. Linezolid in the complex treatment of soft tissue infections coinfecting by HIV // Intensive Care and Emergency Medicine. — Brussels, 2007. — March.
33. Kollef M.H. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting // Crit. Care. — 2001. — V. 5. — P. 189–195.
34. Kullar R., Davis S.L., Taylor T.N., Kaye K.S., Rybak M.J. Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort // Pharmacotherapy. — 2012. — V. 32 (3). — P. 195–201.
35. Labreche M.J., Lee G.C., Attridge R.T. et al. Treatment failure and costs in patients with methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) skin and soft tissue infections: a South Texas Ambulatory Research Network (STAPNet) study // J. Am. Board. Fam. Med. — 2013. — V. 26. — P. 508–517.
36. Leaper David, Mc Brain Andrew J., Kramer Alex et al. Healthcare associated infection: novel strategies and antimicrobial implants to prevent surgical site infections // Review Ann. R. Coll. Surg. Engl. — 2010. — P. 92.
37. Lipsky B.A., Moran G.J., Vo L. et al. A prospective, multicenter, observational study of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients: clinical characteristics, medical treatment, and outcomes // BMC. Infect. Dis. — 2012. — V. 12. — P. 227.
38. Lodise T.P., Patel N., Lomaestro B.M., Rodvold K.A., Drusano G.L. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients // CID. — 2009. — V. 49. — P. 507–514.
39. Marwick C. et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 2011. — V. 66. — P. 387–397.
40. Mediavilla J.R., Liang C., Matherma B., Kreiswirth B.N. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus // Curr. Opin. Microbiol. — 2012. — V. 15. — P. 588–595.
41. Mendes Rodrigo E., Sader Helio S., Duncan L. et al. Resistance surveillance and epidemiology: MRSA, VRE and other grampositives. — ECCMID, 2017.
42. Moran G.J., Fang E. et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin structure infections (ESTABLISH-2): a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial // Lancet Infect Dis. — 2014. — V. 6. — S. 1473–3099.
43. Patrick Marra F., McKay Chong M. et al. Increased incidence of skin and soft tissue infections and associated antimicrobial use: a population-based study // Antimicrob. Agents Chemotherapy. — 2012. — V. 56. — P. 6243–6249.
44. Prokocimer P., De Anda C., Fang E. et al. Tedizolid phosphate versus linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. The ESTABLISH 1 Randomised Trial // JAMA. — 2013. — V. 309 (6). — P. 559–569.
45. Shorr A.F. et al. Blood transfusion and nosocomial infection: another brick in the wall // Crit. Care Med. — 2006. — V. 34. — P. 700–706.
46. Sievert D.M., Rudrik J.T., Patel J.B. et al. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in the United States. 2002–2006 // Clin. Infect. Dis. — 2008. — V. 46 (5). — P. 668–674.
47. Skhirtladze K., Hutschala D., Fleck T., Thalhammer F., Ehrlich M., Vukovich T., Müller M., Tschernko E.M. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery // AAC. — 2006. — V. 50. — P. 1372.
48. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Published by Oxford 107 University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America.
49. Suaya J., Eisenberg D.F., Fang C., Miller L.G. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the U.S. // PLoS One. — 2013. — V. 8 (4). — P. 600–657.
50. Trinh Thrang D., Zasowski Evan J., Clayers Kimberly C., Dryden M., Shlyapnikov S., Bassetti M., Cornelutti A., Khachatryan N., Rybak M. International validation of a risk assessment tool for MRSA acute bacterial skin and skin structure infections. — ECCMID, 2017.
51. Weigelt J., Kaafarani H.M., Itani K.M. et al. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical site infections // Am. J. Surg. — 2004. — V. 188. — P. 760–766.
52. White B., Seaton R.A. Complicated skin and soft tissue infections: literature review of evidence for experience with daptomycin // Infection and Drug Resistance. — 2011. — V. 4. — P. 115–127.
53. Yue J., Dong B.R., Yang M., Chen X., Wu T., Liu G.J. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections // Evid. Based. Child Health. — 2014. — V. 9 (1). — P. 103–166.

Сведения об авторах

Хачатрян Нана Николаевна — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: nanakh@yandex.ru

Карсотьян Григорий Сергеевич — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: grigkars@yandex.ru

Исаев Али Исаевич — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: aliisaev79@mail.ru

Дибиров Тимур Магомедович — к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: m.dibirov@yandex.ru

———— * ————
