

ISSN 2072-9367



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

№ 2 (41) 2019

Частина 1

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ
ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Стан кровотоку нижньої кінцівки у хворих на діабетичну стопу
з ознаками сепсису в залежності від рівня виразності
склерозу Менкеберга**

**Клінічна оцінка сепсис-1 і сепсис-3 у хворих
на гостру хірургічну абдомінальну патологію**

**Особливості протікання і лікування
невідмежованого інфікованого панкреанекрозу**

**Варіанти перебігу ранового процесу
у хворих із синдромом діабетичної ступні
на тлі вакуумної терапії**

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ, ЛЕКЦІЇ

**Диагностика и тактика ведения некротизирующего фасциита
в свете последних рекомендаций**



Державний заклад
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
Міністерства охорони здоров'я України»

90 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ



Ми завжди відкриті до співпраці та пишаємося досягненням колег, які пройшли підготовку в нашій академії – видатних лікарів, науковців, організаторів охорони здоров'я.

Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
професор Никоненко О. С.

ISSN 2072-9367

№ 2 (41), 2019

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Ресстраційне свідоцтво
КВ №14053-3024Р
від 19.05.2008 р.

Засновник:
ДЗ «Запорізька медична
академія післядипломної освіти
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства
освіти і науки України
06.03.2015 № 261
журнал включено до Переліку
наукових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора
і кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО
МОЗ України»
Запоріжжя

Протокол № 3 від 6.04.2019 р.

Адреса для листування:
Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, за зміст рекламних
матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей
можливий за згодою редакції
та з посиланням на джерело

СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад
«Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Березницький Я. С. (Дніпро)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Н. С. (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Малекас А. (Каунас, Литва)
Владіміров О.О. (Лондон, Великобританія)	Масія Ж.
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	(Барселона, Іспанія)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Імшенецька Т. О.
Гук І. І. (Відень, Австрія)	(Мінськ, Білорусь)
Гусаков О. Д. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Коваленко В. М. (Київ)	Ничитайло М. Ю. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)	Русин В.І. (Ужгород)
Кошля В. І. (Запоріжжя)	Усенко О. Ю. (Київ)
Лаврик А.С. (Київ)	Фомін П. Д. (Київ)
Лазоришинець В. В. (Київ)	Фуркало С. М. (Київ)
Лашкул З. В. (Запоріжжя)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
Леонов В. П. (Томск, Росія)	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

© «Сучасні медичні технології», 2019
www.zmapo-journal.com.ua



Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Каширін В. О.

Зміст

4 Оригінальні дослідження

- 4 Стан кровотоку нижньої кінцівки у хворих на діабетичну стопу з ознаками сепсису в залежності від рівня виразності склерозу Менкеберга
Шаповал С. Д., Савон І. Л., Трибушний О. В., Максимова О. О., Смирнова Д. О., Седун Д. Є.
- 11 Мікробний спектр і раціональна антибактеріальна терапія в лікуванні інфікованих форм некротичного панкреатиту
Ярешко В. Г., Поталов С. О., Філімонова І. В., Міхєєв Ю. О., Марусій А. І.
- 17 Вплив мікробного пейзажу на розвиток деструктивних форм бешихи
Василевська Л. А.
- 20 Експериментальне обґрунтування ефективності трансплантації стовбурових клітин кордової крові при хронічному ураженні міокарду
Габрієлян А. В., Доманський Т. М.
- 25 Оцінка динаміки запального процесу у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки
Маланчук В. О., Сидоряко А. В.
- 29 Сепсис как причина летальных исходов после ампутации нижней конечности на уровне бедра вследствие гангрены у больных синдромом диабетической стопы
Капшитарь А. В., Капшитарь А. А.
- 36 Тактичні та технічні аспекти комплексного лікування хворих на гострий деструктивний холецистит, ускладнений перитонітом і біліарним сепсисом
Запорожченко Б. С., Кравець К. В., Бондарець Д. А., Зубков О. Б., Кіпрічнікова К. П.
- 40 Варіанти перебігу ранового процесу у хворих із синдромом діабетичної ступні на тлі вакуумної терапії
Герасимчук П. О., Шідловський В. О., Фіра Д. Б.
- 45 Клінічна оцінка сепсис-1 і сепсис-3 у хворих на гостру хірургічну абдомінальну патологію
Матвійчук Б. О., Король Я. А., Патер Я. З., Бохонко Р. Л., Цимбала О. П.
- 49 Хірургічне та інтервенційне лікування вторинної панкреатичної інфекції
Криворучко І. А., Бойко В. В., Мушенко Є. В., Дроздова А. Г.
- 56 Інфекції, спричинені ізолятами *pseudomonas aeruginosa* у хворих відділення гнійно-септичної хірургії
Бєсєдін О. М., Косульников С. О., Сторубель Л. М., Карпенко С. І., Тарнопольський С. О., Кравченко К. В., Кудрявцев А. С., Синиця К. О., Пундік Г. М., Карпенко Л. І.
- 61 Особливості протікання і лікування невідмежованого інфікованого панкреанекрозу
Русин В. І., Філіп С. С., Болдіжар О. О., Румянцев К. Є., Куценко О. Ю.
- 65 Діагностика та лікування деструктивних форм гострого панкреатиту
Міщенко В. В., Грубник В. В., Пустовойт П. І., Горячий В. В., Величко В. В., Вододюк Р. Ю.
- 72 Морфометричний та морфофункціональний стан лейкоцитів периферичної крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу
Желіба М. Д., Богачук М. Г., Покидько М. І., С. Д. Хіміч С. Д.

77 Огляди літератури, лекції

- 77 Диагностика и тактика ведения некротизирующего фасциита в свете последних рекомендаций
Косульников С. О., Лисничая В. Н., Бєсєдін А. М., Карпенко С. І., Тарнопольський С. А., Кравченко К. В., Кудрявцев А. С.

Contents

4 Original research

- 4 Condition of the blood flow of lower limb in patients with diabetes foot syndrome with signs of sepsis, in dependence on the level of Monckeberg's sclerosis
Shapoval S. D., Savon I. L., Trybushnyj O. V., Maksymova O. O., Smyrnova D. O., Sedun D. J.
- 11 Microbial spectrum and rational antibacterial therapy in treatment of infected forms of necrotic pancreatitis
Yaresko V. G., Potalov S. O., Filimonov I. V., Mikheev Y. O., Marousi A. I.
- 17 The microbial landscape action on development destructive erysipelas forms
Vasilevskaya L. A.
- 20 Experimental justification of the effectiveness of cord blood stem cell transplantation in chronic myocardial injury
Gabrielyan A. V., Domansky T. M.
- 25 Evaluation of dynamics of inflammatory process in patients with flegmones of shell-facial plants
Malanchuk V. A., Sidoryako A. V.
- 29 Sepsis as a cause of fatal cases after the lower limbs amputation at the hip level due to gangrene in patients with a diabetic foot syndrome
Kapshitar A. V., Kapshitar A. A.
- 36 Tactical and technical aspects of complex treatment of patients with acute destructive cholecystitis complicated with peritonitis and biliary sepsis
Zaporozhchenko B. S., Kravets K. V., Bondarets D. A., Zubkov O. B., Kirpichnikova K. P.
- 40 The wound process variants course in patients with diabetic foot syndrome in the vacuum therapy background
Gerasymchuk P. O., Shidlovskiy V. O., Fira D. B.
- 45 The clinical evaluation of sepsis-1 and sepsis-3 in patients with acute surgical abdominal pathology
Matvijchuk B. O., Korol Y. A., Pater Y. Z., Bokhonko R. L., Tsybala O. P.
- 49 Surgical and intervention treatment of secondary pancreatic infections
Krivoruchko I. A., Boyko V. V., Mushenko Y. V., Drozdova A. G.
- 56 Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* isolates in patients of Surgical Infections Department
Besedin O. M., Kosulnikov S. O., Storubel L. M., Karpenko S. I., Tarnopolsky S. O., Kravchenko K. V., Kudryavtsev A. S., Sinitza K. O., Pundik G. M., Karpenko L. I.
- 61 Flowing and treatment features of infected unlimited pancreanecrosis
Rusin V. I., Filip S. S., Boldizhar A. A., Rumyantsev K. E., Kucenko O. Yu.
- 65 Diagnosis and treatment of destructive forms of acute pancreatitis
Mishchenko V. V., Hrubnyk V. V., Pustovoyt P. I., Horyachyy V. V., Velychko V. V., Vododyuk R. Yu.
- 72 Structural analysis of morphometric and morphofunctional state of immunocompetent blood cells in case of purulent-inflammatory diseases of soft tissues on the background of type 2 diabetes
Zheliba M. D., Bogachyuk M. G., Pokidko M. I., Khimich S. D.

77 Reviews of literature, lectures

- 77 Diagnosis and management of necrotizing fasciitis in the light of the recent recommendations
Kosulnikov C. O., Lisnichaya V. N., Besedin A. M., Karpenko S. I., Tarnopolsky S. A., Kravchenko K. V., Kudriavtsev A. S.

С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, О. В. Трибушний, О. О. Максимова, Д. О. Смирнова, Д. Є. Седун
 Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
 Запоріжжя, Україна

S. D. Shapoval, I. L. Savon, O. V. Trybushnyj, O. O. Maksymova, D. O. Smyrnova, D. J. Sedun
 State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
 Zaporizhzhia, Ukraine

СТАН КРОВОТОКУ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ СТОПУ З ОЗНАКАМИ СЕПСИСУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ВИРАЗНОСТІ СКЛЕРОЗУ МЕНКЕБЕРГА

Condition of the blood flow of lower limb in patients with diabetes
 foot syndrome with signs of sepsis, in dependence on the level of
 Monckeberg's sclerosis

Резюме

Окклюзія периферичних артерій та мікросудинні порушення є важливими факторами, які сприяють виникненню проблем з нижніми кінцівками у хворих на цукровий діабет (ЦД). Склероз Менкеберга (артеріосклероз) діагностується, як випадкова знахідка при проведенні рентгенографії верхніх або нижніх кінцівок, але може бути обтяжуючим фактором при синдромі системної відповіді та сепсису у хворих на синдром діабетичної стопи (СДС).

Мета дослідження. Проаналізувати стан кровотоку нижньої кінцівки у хворих на діабетичну стопу з ознаками сепсису в залежності від рівня виразності склерозу Менкеберга.

Матеріали та методи. Обстежено 75 хворих на ЦД, з приводу СДС. 11 (14,7%) пацієнтів страждали на ЦД I типу, середня тривалість якого склала $16,41 \pm 3,85$ років, 64 (85,3%) пацієнта мали ЦД II типу, з тривалістю $12,25 \pm 2,54$ років. Вік пацієнтів з ЦД I типу дорівнював $35 \pm 5,72$ років, ЦД II типу – $63,51 \pm 10,22$ років. Чоловіків з ЦД I типу було 63%, ЦД II – 53%. Згідно останніх рекомендацій Sepsis-3 (2016) та класифікаційних критеріїв, пацієнти мали ознаки сепсису, що потребувало певної комплексної терапії.

Хворі на сепсис розділені на дві групи: I група – пацієнти з вогнищем у вигляді інфікованої виразки, абсцесу, флегмони; II група – з гангреною пальців, переднього відділу стопи, гангреною всієї стопи або нижньої кінцівки.

До I групи – 38 пацієнтів, входило 5 з ЦД I типу та 33 з ЦД II типу. До II групи – 37 пацієнтів, 4 з ЦД I типу та 33 з ЦД II типу. За ві-

Abstract

Peripheral arterial occlusion and microvascular disorders are important factors that contribute to the onset of lower limb disease in patients with diabetes. Monckeberg's sclerosis (arteriosclerosis) arteriosclerosis is diagnosed as a random finding when performing radiography of the upper or lower extremities, but may be a complicating factor in systemic response syndrome and sepsis in patients with diabetic foot syndrome.

Purpose of the study. Analyze the condition of the blood flow of lower limb in patients with diabetes foot syndrome with signs of sepsis, in dependence on the level of Monckeberg's sclerosis.

Materials and methods. 75 patients with diabetes were examined, due to diabetic foot syndrome. 11 (14,7%) patients had type I diabetes, the average duration of which was $16,41 \pm 3,85$ years, 64 (85,3%) patients had type II diabetes, with of $12,25 \pm 2,54$ years duration. The age of patients with type I diabetes was $35 \pm 5,72$ years, with type II diabetes was – $63,51 \pm 10,22$ years. Men with type I diabetes were 63%, with type II diabetes – 53%. According to the latest recommendations Sepsis-3 (2016) and classification criteria, patients had signs of sepsis, which required a certain combination therapy.

Patients with sepsis were divided into two groups: group I consisted of 38 patients with an infected ulcer, abscess and phlegmon; to group II of 37 patients with gangrene of the toes, forefoot, gangrene of the entire foot or lower limb.

The first group of 38 patients included 5 with type I diabetes and 33 with type II diabetes. By age,

ком, статтю, супутньою патологією групи були репрезентативні.

Інформацію про стан гемодинамічних порушень магістральних судин артеріальної системи отримували шляхом ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС). Визначали артеріальний систолічний тиск в ділянці кісточки (САТ кісточки), з подальшим обчисленням кісточно-плечового індексу (КПІ), систолічний артеріальний тиск на рівні першого пальця стопи (САТ пальця). При обстеженні використовували рентгенографію стопи у двох проекціях. Використовували рентгенологічну класифікацію склерозу Менкеберга (В. А. Горельшева і соавт., 1989).

Результати досліджень. Пацієнти обох груп обстежені ідентично. Лікування проводилося відповідно до стандартів ведення пацієнтів при розвитку сепсису, хірургічне втручання ґрунтувалося на основі отриманої в результаті обстеження інформації та клінічних даних.

Хворим I групи виконані: розтин абсцесу, флегмони, секвестректомія, резекція суглоба. У II групі – ампутація пальця або пальців, трасметазальна ампутація стопи, ампутація на рівні гомілки або стегна.

33 (86,8 %) пацієнтів I групи та 30 (81,0%) II групи мали ознаки склерозу Менкеберга різного ступеня. У 19 (58%) пацієнтів, I групи рентгенологічна картина дистальних артерій відповідала III ступеню за представленою класифікацією склерозу Менкеберга, 9 (27%) пацієнтів мали ознаки IV ступеню, 3 (9%) – ознаки V ступеню, 6 (20%) пацієнтів II групи мали рентгенологічну картину III ступеню, 13 (43%) пацієнтів мали ознаки IV ступеню, 11 (36%) – ознаки V ступеню. Усі 9 пацієнтів з ЦД I типу мали ознаки артеріосклерозу.

Використовуючи рентгенологічні дані, можливо класифікувати склероз Менкеберга за стадіями. Однак, при тривалості захворювання більше 10 років спостерігали звапніння стінок артерій стопи у вигляді звивистого щільного тяжа або стовбура з одночасним ураженням більш дрібних гілок, що характерно для кінцевих стадій захворювання.

Незважаючи на те, що в результаті звапніння судинна стінка стає ригідною та втрачає здатність до скорочення та дилатації, кровоток в ній збережено, а рівень САТ може коливатись від > 200 до 80 мм рт. ст.

Наявність склерозу Менкеберга, за допомогою рентгенографії нижніх кінцівок виявлено у 33 (86,8%) пацієнтів I групи та 30 (81,0%) II групи. При збільшенні рівня ураження судин склерозом Менкеберга збільшується вірогідність розвитку критичної ішемії та гангрени ($\chi^2 = 5,41; p = 0,02$).

У пацієнтів I групи з САТ більше 120 мм рт. ст. прогноз захворювання був більш сприятли-

sex, concomitant pathology of the group was representative.

Main vessels were investigated using ultrasound duplex scanning. Determined arterial systolic pressure at the level of the ankle, with the subsequent calculation of the ankle-humeral index, Arterial systolic pressure was also determined at the level of I toe. We had conducted radiography of the foot in two projections. We had Used X-ray classification of Monckeberg's sclerosis (V.A. Gorelysheva et al., 1989) in stages.

Research results. Patients in both groups were examined identically. The treatment was carried out in accordance with the standards of patient management with the development of sepsis; surgical intervention was justified on the basis of information obtained from the survey and clinical data. Patients of group I were performed: dissection of an abscess, phlegmon, sequestrectomy and arthrotomy. In group II – one or several fingers amputation, transmetatarsal amputation of the foot, amputation at the level of the calf or thigh.

33 (86,8 %) patients of group I and 30 (81,0%) patients of group II had signs Monckeberg's sclerosis varying stages. In 19 (58%) patients, group I, the X-ray picture of the distal arteries matched to grade 3 according to the presented classification Monckeberg's sclerosis, 9 (27%) patients had signs of grade IV, 3 (9%) – grade V. 6 (20%) patients, II groups had an X-ray picture of grade III, 13 (43%) patients had signs of grade IV, 11 (36%) had signs of grade V. All 9 patients with type I diabetes had signs of arteriosclerosis.

Using X-ray data, it is possible to classify Monckeberg's sclerosis by stages. However, with the duration of the disease for more than 10 years, the calcifications of the walls of the arteries of the foot in the form of a convoluted dense rope or column with simultaneous defeat of the smaller branches, which is characteristic of the final stages of the disease.

Despite the fact that as a result of calcifications, the vascular wall becomes rigid and loses the ability to reduce and dilate, the blood flow in it is preserved, and the level of SAT varies from > 200 to 80 mmHg.

The presence of Monckeberg's sclerosis by radiography of the lower extremities was detected in 33 (86.8%) patients in group I and 30 (81,0%) in group II. With an increased level of vascular involvement, Monckeberg's sclerosis increases the likelihood of developing critical ischemia and gangrene ($\chi^2 = 5,41; p = 0,02$).

In patients of group I with systolic blood pressure of more than 120 mmHg the disease outlook was more favorable than in patients without a pulse wave or systolic blood pressure of the finger less than 80 mmHg ($\chi^2 = 11,76; p = 0,0006$).

With a decrease in systolic blood pressure of less than 30 mmHg to save the distal part of the foot or the limb did not succeed. Calcification of the vascular wall does not affect the arterial patency

вий, ніж у пацієнтів при відсутності пульсової хвилі або САТ пальця менше 80 мм рт. ст. ($\chi^2 = 11,76$; $p = 0,0006$).

При зниженні САТ менше 30 мм рт. ст. зберегти дистальну частину стопи або кінцівку не вдавалося. Безпосередньо на прохідність артерії звуження судинної стінки не впливає, але після утворення тромбозу кровотік припиняється.

Висновки. У хворих на сепсис, з проявами СДС, що притаманні нейропатичній формі (виразка, абсцес, флегмона), наявність склерозу Менкеберга, навидь останніх стадій, при збереженому САТ від > 200 – 120 мм рт. ст., не приводить до розвитку критичного погіршення кровообігу.

Погіршення реологічного стану нижньої кінцівки, при САТ нижче 80 – 60 мм рт. ст., у поєднанні з склерозом Менкеберга III–V ступеня збільшує ризик розвитку гангрени стопи та кінцівки.

При наявності склерозу Менкеберга III–V ступеня в дрібних артеріях стопи, зберегти цілісність кінцівки можливо підтримуючи загально достатній об'єм притоку крові, за рахунок боротьби з атеросклерозом крупних судин, для підтримки рівня САТ не нижче 80 – 60 мм рт. ст.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, склероз Менкеберга, ішемія нижньої кінцівки.

ВСТУП

Оклюзія периферичних артерій та мікросудинні порушення є важливими факторами, які сприяють виникненню проблем з нижніми кінцівками у хворих на цукровий діабет (ЦД). Облітеруючий атеросклероз приводить до патологічних змін в магістральних судинах, що звужують просвіт та знижують обсяг крові, який доставляється в дистальні частини кінцівки [1, 2].

У пацієнтів на ЦД артерії середнього та дрібного діаметру схильні до розвитку патологічних обмінних процесів, це відбувається, як усередині просвіту і в стінці судин, знижуючи її еластичність і силу потоку пульсової хвилі. Склероз Менкеберга (артеріосклероз) діагностується як випадкова знахідка при проведенні рентгенографії верхніх або нижніх кінцівок. При цьому, показанням до проведення рентгенографії зазвичай служить необхідність візуалізації опорно-рухового апарату. В рівній мірі кальцифікація артерій може проявлятися, як в судинах кисті, так і стопи. Але клінічних ситуацій та причин для проведення рентгенографії нижніх кінцівок більше, тому і випадків реєстрації склерозу Менкеберга більше при діагностиці захворювань нижніх кінцівок. Також, відомо, що розвиток склерозу Менкеберга у пацієнтів, які знаходяться на діалізі відбувається набагато швидшими темпами та більш генералізовано [3–5].

Факторами, що сприяють розвитку всередині

directly, but after the formation of thrombosis, the blood flow stops.

Conclusions. In patients with sepsis, with signs of diabetic foot syndrome, which are characterized by a neuropathic form (ulcer, abscess, phlegmon), the presence of Monckeberg's sclerosis, even the last stages, with preserved systolic blood pressure of 200 – 120 mmHg does not lead to the development of critical deterioration blood circulation.

Deterioration of the rheological conditions of the lower extremity, with a systolic arterial pressure 80 – 50 mmHg below in combination with stage III–IV Monckeberg's sclerosis increases the risk of gangrene of the foot and limb. In the presence of Monckeberg's sclerosis of 3–5 stages in the small arteries of the foot, it is possible to maintain the integrity of the foot by maintaining a generally sufficient volume of blood flow, due to the fight against atherosclerosis of main vessels, to maintain systolic blood pressure not lower than 80 – 60 mmHg.

Keywords: diabetic foot syndrome, Menkeberg's sclerosis, lower limb ischemia.

стіночної патології судин є: нейропатія обумовлена високим рівнем глікемії з розвитком поліолового та гексазамінового шляхів утилізації глюкози, з характерним внутрішньоклітинним накопиченням сорбітолу, фруктози та активацією протеїнази, які приводять до змін базальних мембран кровоносних судин [6, 7].

Додатковими причинами розвитку ішемії кінцівки є артеріовенозне сполучення, яке призводить до розвитку синдрому обкрадання дистальної частини кінцівки [8, 9].

Пусковим механізмом, з яким пацієнти на ЦД пов'язують появу місцевих ускладнень в ділянці нижньої кінцівки, захворювання отримало назву синдром діабетичної стопи (СДС), зазвичай є механічна, фізична, хімічна або термічна травма. Пошкодження цілісності шкірних покривів сприяє швидкому розвитку інфекційних та судинних ускладнень (абсцес, флегмона, гангрена). Органа дисфункція, викликана синдром системної запальної відповіді та сепсисом, призводить до посилення хронічної ішемії та обтяжує стан пацієнта [10–12].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізувати стан кровотоку нижньої кінцівки у хворих на діабетичну стопу з ознаками сепсису в залежності від рівня виразності склерозу Менкеберга.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 75 хворих на ЦД, що перебували на лікуванні в міському гнійно-септичному центрі КУ «Міська клінічна лікарня № 3» Запоріжжя, за період 2016–2019 років з приводу СДС. 11 (14,7%) пацієнтів страждали на ЦД I типу, середня тривалість якого склала $16,41 \pm 3,85$ років, 64 (85,3%) пацієнта мали ЦД II типу з тривалістю $12,25 \pm 2,54$ років. Вік пацієнтів з ЦД I типу дорівнював $35 \pm 5,72$ років, ЦД II типу – $63,51 \pm 10,22$ років. Чоловіків з ЦД I типу було 63%, ЦД II – 53%. Згідно останніх рекомендацій Sepsis-3 (2016) та класифікаційних критеріїв, пацієнти мали ознаки сепсису, що потребувало певної комплексної терапії.

Хворі на сепсис розділені на дві групи: I група – пацієнти з вогнищем у вигляді інфікованої виразки, абсцесу, флегмони; II група – з гангреною пальців, переднього відділу стопи, гангреною всієї стопи або нижньої кінцівки.

До I групи – 38 пацієнтів, входило 5 з ЦД I типу та 33 з ЦД II типу. До II групи – 37 пацієнтів, 4 з ЦД I типу та 33 з ЦД II типу. За віком, статтю, супутньою патологією групи були репрезентативні.

Інформацію про стан гемодинамічних порушень магістральних судин артеріальної системи отримували шляхом ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС), за допомогою ультразвукового апарату «Logiq C-5», виробництва General Electric (США). Визначали артеріальний систолічний тиск в ділянці кісточки (САТ кісточки), з подальшим обчисленням кістчково-плечового індексу (КПІ).

Визначали систолічний артеріальний тиск на рівні першого пальця стопи (САТ пальця), за допомогою різного діаметру манжет, тонометру та портативного доплера 8 МГц.

При обстеженні використовували рентгенографію стопи у двох проекціях. Рентгенологічне обстеження виконували на стаціонарному рентгенологічному апараті РУМ-20М (Україна) за загальноприйнятою методикою.

Рентгенологічна класифікація склерозу Менкеберга (В. А. Горелишева та співав., 1989), за стадіями, що враховує вираженість змін судин стопи та гомілки в залежності від тривалості ЦД має такі градації:

0 ступінь – відсутність змін (характерна для початку захворювання на ЦД);

I ступінь – починається ущільнення стінок судин у вигляді інкрустації солями кальцію або лінійної тіні невеликої інтенсивності (формується з другого по п'ятий рік існування хвороби);

II ступінь – кільцеподібна тінь у першому міжплезновому проміжку на прямій рентгенограмі стопи, що відображає поперечний зріз кальцинованої глибокої підшовної артерії (виникає на 6–9 році діабету);

III ступінь – часткове звапніння стінок арте-

рій стопи та гомілки (протягом другого десятиліття захворювання);

IV ступінь – звапніння стінок судин у вигляді «струменя диму» (при стажі діабету 15–20 років);

V ступінь – різко виражене звапніння стінок судин у вигляді звивистого щільного тяжа (шнура) з одночасним ураженням більш дрібних гілок (при існуванні ЦД понад 20 років).

Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.7.0.). Статистичну значимість порівнюваних показників з розподілом відмінним від нормального, що визначалося за критерієм згоди Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка, встановлювали з використанням критерію серій Вальда-Вольфовица та Пірсона χ^2 з поправкою Йетса, при критичному рівні статистичної значущості $p = 0,05$. Аналізовані дані представлені, як $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Пацієнти обох груп обстежені ідентично. Проведено загально-клінічне та лабораторне обстеження, глікемічний профіль в динаміці. Рентгенографія стопи у двох проекціях. Стан артеріальної та венозної систем обстежено, за допомогою ультразвукового дуплексного сканування. Виміряний систолічний артеріальний тиск на рівні передпліччя, щиколотки та першого пальця стопи.

Лікування проводилося відповідно до стандартів ведення пацієнтів при розвитку сепсису, хірургічне втручання ґрунтувалося на основі отриманої в результаті обстеження інформації та клінічних даних.

Хворим I групи виконані: розтин абсцесу, флегмони, секвестректомія, резекція суглоба. У II групі – ампутація пальця або пальців, трасметазальна ампутація стопи, ампутація на рівні гомілки або стегна.

Наявність склерозу Менкеберга визначали, за допомогою рентгенографії нижніх кінцівок в прямій та бічній проекціях. При наявності артеріосклерозу щільність ураженої артерії дорівнювала щільності кісткової тканини та візуально виглядала, як стовбур рівномірної товщини 2–3 мм. Залежно від ступеня кальцифікації артерія мала вигляд безперервного або переривчастого подовження, при менш щільному звапнінні чітко визначали дві паралельні лінії.

33 (86,8 %) пацієнтів I групи та 30 (81,0%) II групи мали ознаки склерозу Менкеберга різного ступеня (табл. 1). У 19 (58%) пацієнтів, I групи рентгенологічна картина дистальних артерій відповідала III ступеню, за представленою класифікацією склерозу Менкеберга, 9 (27%) пацієнтів мали ознаки IV ступеню, 3 (9%) – ознаки V ступеню.

Визначення ступеня склерозу Менкеберга у хворих на СДС

Ступінь артеріо-склерозу	І група, n = 33 (100%)			ІІ група, n = 30 (100%)			χ^2	p
	Інфікована виразка, n (%)	Абсцес, флегмона n (%)	Всього випадків у І групі n (%)	Гангрена пальців або переднього відділу стопи n (%)	Гангрена стопи і кінцівки n (%)	Всього випадків у ІІ групі n (%)		
I	0	0	0	0	0	0	-	
II	2 (6%)	0	2 (6%)	0	0	0	-	
III	9 (27%)	10 (31%)	19 (58%)	4 (13%)	2 (7%)	6 (20%)	7,77	0,053
IV	7 (21%)	2 (6%)	9 (27%)	9 (30%)	4 (13%)	13 (43%)	0,00	0,978
V	2 (6%)	1 (3%)	3 (9%)	8 (26%)	3 (10%)	11 (36%)*	5,41	0,02

Примітка:* – відмінності між групами статистично значущі ($p < 0,05$)

6 (20%) пацієнтів, ІІ групи мали рентгенологічну картину ІІІ ступеню, 13 (43%) пацієнтів мали ознаки ІV ступеню, 11 (36%) – ознаки V ступеню.

Усі 9 пацієнтів з ЦД І типу мали ознаки артеріосклерозу.

Використані в класифікації критерії відповідають рентгенологічним змінам, але терміни їх утворення значно скоротилися. Найвища, V ступінь, замість 15–20 років спостерігається при 10–12 річному анамнезу ЦД.

У 5 (13,2%) пацієнтів І групи та 7 (19%) пацієнтів ІІ групи склероз Менкеберга не був діагностований.

Гемодинамічно значущим показником захворювань периферичних артерій є рівень КПП $< 0,9$, який використовується для характеристики тяжкості захворювання. Тиск на рівні литки у хворих з ішемічними виразками зазвичай, становить 50–70 мм рт. ст., у хворих з ішемічним болем спокою – 30–70 мм рт. ст.

Відповідно до міжнародних рекомендацій у хворих на ЦД, через склероз Менкеберга гомілкові артерії на рівні литки стають нестислими, що призводить до похибок. У таких випадках необхідні додаткові неінвазивні діагностичні методики.

Пропонується використовувати визначення TcPO₂. Нажаль в нашій клініці дана методика відсутня. Тому для визначення ступеня ішемії використовуємо визначення САТ на рівні пальця стопи, а також дуплексне сканування артерій нижніх кінцівок. Критичним рівнем пальцевого тиску у хворих на ЦД прийнятий показник 30 ± 20 мм рт. ст.

Критеріями розподілу пацієнтів на групи, за рівнем САТ та клінічними проявами вважали таке: нормальне значення артеріального тиску на рівні першого пальця стопи – 100 ± 20 мм рт. ст.; при безсимптомному ураженні – САТ пальця 80 ± 20 мм рт. ст.; при переміжній кульгавості САТ пальця 60 ± 20 мм рт. ст.; при наявності болю спокою або пластинчастого некрозу – САТ пальця 30 ± 20 мм рт. ст.; при гангрені – САТ пальця від 0 до 10 мм рт. ст.

В І групі у 4 (10%) пацієнтів доплерівський сигнал артерії на рівні першого пальця не припинявся при нагнітанні тиску в манжеті більше 200 мм рт. ст. САТ від 200–120 мм рт. ст. визначено у 5 (13%) хворих. Нормальний показник САТ пальця, тиск від 120–80 мм рт. ст. виявлено у 11 (28%) пацієнтів. САТ пальця від 80 до 60 мм рт. ст. – у 19 (49%), (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень САТ пальця та розподіл пацієнтів згідно діагнозу

САТ пальця	І група, n = 38			ІІ група, n = 37			χ^2	p
	Інфікована виразка, n (%)	Абсцес, флегмона n (%)	Всього випадків у І групі n (%)	Гангрена пальців або переднього відділу стопи n (%)	Гангрена стопи і кінцівки n (%)	Всього випадків у ІІ групі n (%)		
> 200	3 (8%)	1 (2%)	4 (10%)	0	0	0	-	-
200–120	3 (8%)	2 (5%)	5 (13%)	0	0	0	-	-
120–80	9 (23%)	2 (5%)	11 (28%)	0	0	0	-	-
80–60	8 (21%)	10 (27%)	19 (49%)	4 (11%)	0	4 (11%)*	11,76	0,0006
60–30	0	0	0	9 (24%)	0	9 (24%)	-	-
30–0	0	0	0	12 (32,5%)	12 (32,5%)	24 (65%)	-	-

Примітка:* – відмінності між групами статистично значущі ($p < 0,05$)

В II групі у 24 (65%) хворих пульсову хвилю визначити не вдалося. При наявності гангрені окрім першого пальця, у 4 (11%) пацієнтів САТ пальця становив від 80 до 60 мм рт. ст., ще у 9 (24%) був критичним та становив нижче 60 мм рт. ст.

В I групі 5 (13%) пацієнтів мали ЦД I типу, рівень систолічного тиску був в межах > 200–120 мм рт. ст., рентгенологічна картина відповідала IV–V ступеню склерозу Менкеберга, незважаючи на крайній рівень артеріосклерозу цей епізод захворювання закінчився успішно.

В II групі 6 (16%) пацієнтів мали ЦД I типу, рентгенологічна картина також відповідала IV–V ступеню склерозу Менкеберга, але рівень систолічного тиску був в межах 80–30 мм рт. ст., що привело до розвитку гангрені пальців або переднього відділу стопи.

У хворих з клінічними проявами захворювання, що притаманні нейропатичній формі (виразка, абсцес, флегмона), наявність склерозу Менкебергу, навидь останніх стадій, за рахунок оперативного втручання (розтин абсцесу чи флегмони), антибактеріальної терапії місцевого лікування вдається обійтися без ампутації.

Але коли відбувається погіршення реологічного стану, можливо, за рахунок супутнього атеросклерозу, артерія з склерозом Менкеберга більш чутливо реагує, що проявляється її тромбозом. Тому, на наш погляд, наявність та розвиток склерозу Менкеберга негативно впливає на прогноз захворювання у віддаленому періоді.

Наявність артеріосклерозу в дрібних артеріях високого ступеню, погана прогностична ознака, на яку не завжди можливо вплинути. Зберегти цілісність кінцівки можливо підтримуючи загально достатній об'єм притоку крові, за рахунок боротьби з атеросклерозом крупних судин, для підтримки рівня САТ не нижче 80–60 мм рт. ст.

ОБГОВОРЕННЯ

Використовуючи рентгенологічні дані, можливо класифікувати склероз Менкеберга за стадіями. Однак при тривалості захворювання більше 10 років спостерігали звуження стінок артерій стопи у вигляді звивистого щільного тяжа або стовбура з одночасним ураженням більш дрібних гілок, що характерно для кінце-

вих стадій захворювання.

Незважаючи на те, що в результаті звуження судинної стінки стає ригідною та втрачає здатність до скорочення та дилатації, кровоток в ній збережено, а рівень САТ може коливатись від > 200 до 80 мм рт. ст.

Наявність склерозу Менкеберга, за допомогою рентгенографії нижніх кінцівок виявлено у 33 (86,8%) пацієнтів I групи та 30 (81,0%) II групи. При збільшенні рівня ураження судин склерозом Менкеберга збільшується вірогідність розвитку критичної ішемії та гангрені ($\chi^2 = 5,41$; $p = 0,02$).

Наявність медіакальцінозу знижує адаптаційні можливості судин та перешкоджає розвитку колатерального кровообігу. План лікування у пацієнтів з САТ пальця менше 80 мм рт. ст. будувався на підставі клінічних даних та позитивної або негативної реакції зі сторони кінцівок на проведену терапію.

У пацієнтів I групи з САТ більше 120 мм рт. ст. прогноз захворювання був більш сприятливий, ніж у пацієнтів при відсутності пульсової хвилі або САТ пальця менше 80 мм рт. ст. ($\chi^2 = 11,76$; $p = 0,0006$).

При зниженні САТ менше 30 мм рт. ст. зберегти дистальну частину стопи або кінцівку не вдавалося. Безпосередньо на прохідність артерії звуження судинної стінки не впливає, але після утворення тромбозу кровотік припиняється.

ВИСНОВКИ

У хворих на сепсис, з проявами СДС, що притаманні нейропатичній формі (виразка, абсцес, флегмона), наявність склерозу Менкеберга, навидь останніх стадій, при збереженому САТ від > 200–120 мм рт. ст., не приводить до розвитку критичного погіршення кровообігу.

Погіршення реологічного стану нижньої кінцівки, при САТ нижче 80–60 мм рт. ст., у поєднанні з склерозом Менкеберга III–V ступеня збільшує ризик розвитку гангрені стопи та кінцівки.

При наявності склерозу Менкеберга III–V ступеня в дрібних артеріях стопи, зберегти цілісність кінцівки можливо підтримуючи загально достатній об'єм притоку крові, за рахунок боротьби з атеросклерозом крупних судин, для підтримки рівня САТ не нижче 80–60 мм рт. ст.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bhanukumar M, Prasannakumar HR, Ashok P, Saarathy, Murthy V. Monckeberg's Arteriosclerosis in Type-2 Diabetes Mellitus. *Phys Med Rehabil Int.* 2015; 2 (1): 1027.
2. Kadoya Y, Yanishi K, Matoba S. Rail-tracking calcification of lower limb arteries. *Clin Case Rep.* 2018; 6 (9): 1921–1922. DOI: 10.1002/ccr3.1767.
3. Editors: Veves A, Giurini JM, Guzman RJ (Eds.). *The Diabetic Foot.* Humana Press; 2018, 515 p. DOI: 10.1007/978-3-319-89869-8.
4. Pityk AI, Prasol VA, Ivanova JV et al. Kriticheskaja ishemija nizhnih konechnostej. *Sovremennye metody lechenija.* 2018, Harkov, Planeta Print, 184 p.

5. Naha K, Shetty RK, Vivek G, Reddy S. Incidentally detected Monckeberg's sclerosis in diabetic with coronary artery disease. *BMJ Case Rep.* 2012 Dec 4; 2012: pii: bcr2012007376. DOI: 10.1136/bcr-2012-007376.
6. Zazzeroni L, Faggioli G, Pasquinelli G. Mechanisms of Arterial Calcification: The Role of Matrix Vesicles. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55(3): 425–432. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.12.009.
7. Castling B, Bhatia S, Ahsan F. Monckeberg's arteriosclerosis: vascular calcification complicating microvascular surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 44(1): 34–36. DOI: 10.1016/j.ijom.2014.10.011.
8. Goebel FD, Fessler HS. Mönckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia.* 1983; 24(5): 347–350.
9. Shapoval SD, Savon IL, Rjazanov DJu, Maksimova OO, Slobodchenko LJ. Ultrazvukove dupleksne skanuvannja jak standart diagnostyky zahvorjuvan peryferychnyh arterij nyzhnih kincivokuhvoryh nacukrovyjdiabetpryrozvytku gnijno-nekrotychnyh uskladnen. *Medychni perspektyvy.* 2018; 4: 119–123. DOI: [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4\(part1\).145714](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4(part1).145714).
10. Jörneskog G. Why critical limb ischemia criteria are not applicable to diabetic foot and what the consequences are. *Scand J Surg.* 2012; 101(2): 114–118. DOI: 10.1177/145749691210100207.
11. Prasad R, Devasia T, Kareem H, Kumar A. Non-healing ulcer of right foot due to Monckeberg's arteriosclerosis. *BMJ Case Rep.* 2015 Jan 28; 2015. pii: bcr2014208047. DOI: 10.1136/bcr-2014-208047.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23; 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2019

В. Г. Ярешко, С. О. Поталов, І. В. Філімонова, Ю. О. Міхеєв, А. І. Марусій

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

V. G. Yaresko, S. O. Potalov, I. V. Filimonov, Y. O. Mikheev, A. I. Marousi

State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

МІКРОБНИЙ СПЕКТР І РАЦІОНАЛЬНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ІНФІКОВАНИХ ФОРМ НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Microbial spectrum and rational antibacterial therapy in treatment of infected forms of necrotic pancreatitis

Резюме

Найбільш значущими напрямками науково-практичних досліджень в невідкладній панкреатології останнього десятиріччя залишаються вивчення перебігу некротичного панкреатиту з оцінкою ефективності антибактеріальної терапії на різних стадіях захворювання згідно мікробіологічних досліджень, нозокоміальної інфекції та розвитку сепсису.

Мета дослідження. Вивчити ефективність застосування антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні інфікованих форм некротичного панкреатиту в залежності від видового складу інфекції, важкості патології та при розвитку сепсису.

Матеріал та методи дослідження. В дослідження включені 48 пацієнтів з інфікованими формами некротичного панкреатиту, за останні два роки, що проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії 3-ї міської клінічної лікарні Запоріжжя у 2017–2018 роки.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення видового складу мікроорганізмів показало, що при панкреатогенній інфекції переважає грамнегативна флора: *Pseudomonas aeruginosa* – 26,3%, *Acinetobacter* spp. – 21,1%, сімейство *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,5% та *Escherichia coli* – 15,8%. Виявлений спектр мікроорганізмів дає уявлення про основних збудників, характерних для інфікованих форм некротичного панкреатиту. Аналіз антибіотикочутливості показав, що висока активність щодо збудників відзначається у меропенему, тайгецикліну та тобраміцину. У 21% хворих виявили резистентні штами *Ps. Aeruginosa*,

Abstract

The most significant areas of scientific and practical research in urgent pancreatology of the last decade are the study of the course of necrotic pancreatitis with the evaluation of the effectiveness of antibiotic therapy at different stages of the disease according to microbiological studies, nosocomial infection and the development of sepsis.

Purposw of the study. To study the effectiveness of antibacterial therapy in complex treatment of infected forms of necrotizing pancreatitis, depending on the species composition of the infection, the severity of the pathology and the development of sepsis.

Materials and methods. The study included 48 patients with infected forms of necrotic pancreatitis over the past two years undergoing treatment at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Zaporizhzhia 3rd City Clinical Hospital in 2017–2018.

Results. Research of the species composition of microorganisms showed that there is predominant gram-negative flora in pancreatogenic infection such as: *Pseudomonas aeruginosa* – 26,3%, *Acinetobacter* spp. – 21,1%, the *Enterobacteriaceae* family: *Klebsiella pneumoniae* – 10,5% and *Escherichia coli* – 15,8%. The detected spectrum of microorganisms gives an idea of the main pathogens characteristic of infected forms of necrotizing pancreatitis. Antibiotic sensibility analysis showed that high activity against pathogens was observed in meropenem, taygecycline and tobramycin. In 21% of patients, resistant strains of *Ps. Aeruginosa* were detected,

але у 3 пацієнтів спостерігалась позитивна динаміка при застосуванні детоксикаційної терапії з включенням екстракорпоральних методів детоксикації (дискретний плазмаферез) в поєднанні з двокомпонентною антибактеріальною терапією (меропенем + лінезолід).

Висновки. Проведений аналіз лікування хворих з інфікованим некротичним панкреатитом та його ускладненнями на основі постійного моніторингу бактеріальної флори з забезпеченням адекватної антибактеріальної терапії, профілактики нозокоміальної інфекції та сучасної стратегії використання оперативних втручань, особливо малоінвазивних, сприяє зменшенню розвитку сепсису і, як результат, зменшенню летальності та важких післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: некротичний панкреатит, комбінована антибактеріальна терапія, нозокоміальна інфекція, летальність.

ВВЕДЕННЯ

В Україні, як і в більшості країн світу, спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на гострий панкреатит (ГП), яка складає 67–69 осіб на 100 тисяч населення [1]. Незважаючи на розвиток сучасних принципів хірургічної тактики, а також впровадження сучасних та високотехнологічних методів інтенсивної терапії та хірургічних втручань, не вдається досягти істотного зниження кількості поліморфних ускладнень перебігу ГП та знизити рівень летальності, особливо у хворих з панкреатогенним шоком та гнійно-септичними ускладненнями.

Необхідно зазначити, що на теперішній час головною причиною летальності пацієнтів при некротичному панкреатиті є абдомінальний сепсис з розвитком поліорганної недостатності, як наслідок приєднання вторинної інфекції (40–70% хворих). Панкреатична інфекція розвивається внаслідок вторинного інфікування некротичних ділянок підшлункової залози (ПЗ) та зачервинної клітковини. Схильність до інфікування прямо пропорційна поширеності некрозу ПЗ та парапанкреатичної клітковини. При ураженні більше 30% тканини залози у 29% хворих розвиваються інфекційні ускладнення, а якщо в патологічний процес залучено понад 50% паренхіми ПЗ – то у 71% [7].

Тому з практичної точки зору, інтерес представляють ряд невирішених проблем: існування різних підходів до стартової емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ), відсутність можливості проведення своєчасної етіотропної терапії в ряді випадків, у зв'язку з неможливістю типування збудника, а також існування протилежних рекомендацій щодо застосування комбінованої терапії антибактеріальними препаратами.

Важливе значення в розвитку абдоміналь-

но сепсису (АС), летальність при якому навіть при наявності сучасних досягнень в медицині коливається від 20% до 80%, відіграє госпітальна інфекція, яка в основному і визначає перебіг та результат даного захворювання [4, 5]. На думку зарубіжних та вітчизняних авторів, летальність при гнійно-септичних захворюваннях залежить не тільки від кількості органів, залучених до патологічного процесу, а й від тривалості поліорганної недостатності [2, 3]. Так, при поліорганній недостатності, що триває більше 3-х діб, післяопераційна летальність досягає 83–98% [6, 7]. У найбільш важких пацієнтів з АС на тлі парезу кишечника та антибіотикотерапії, поряд з патологічною колонізацією шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та дисбактеріозом кишечника, відбувається контамінація ротоглотки, трахеї та бронхів, сечового міхура умовно-патогенною мікрофлорою з 2-х основних джерел – мікрофлора ШКТ та госпітальні мікроорганізми. Синдром кишкової недостатності при АС є основним фактором патогенезу поліорганної недостатності [3]. Порушення бар'єрної функції ШКТ при синдромі кишкової недостатності створює умови для неконтрольованої транслокації умовно-патогенних мікроорганізмів та підтримки сепсису навіть при ефективній санації інших вогнищ. Результат гнійно-септичних ускладнень залежить перш за все від термінів їх виявлення і значно погіршується при пізній діагностиці та недооцінці тяжкості стану пацієнтів [2, 4]. Більшість методів ідентифікації мікроорганізмів, які найбільш часто використовують в клінічній практиці, пов'язаних з розвитком сепсису найчастіше займають кілька днів, що призводить до небезпечної затримки проведення життєво важливих заходів [1]. Однак, тільки мікробіологічна діагностика дозволяє ідентифікувати збудники, визначити їх чутливість до антимікробних препаратів і тим самим своєчасно

Conclusion. The analysis of treatment of patients with infected necrotizing pancreatitis and its complication on the basis of continuous monitoring of bacterial flora with the provision of adequate antibiotic therapy, prevention of nosocomial infection and a modern strategy for the use of surgical interventions, especially non-invasive, contributes to the reduction of sepsis and, as a result, reduction in mortality and severe postoperative complications.

Keywords: necrotizing pancreatitis, combined antibiotic therapy, nosocomial infection, mortality.

оптимізувати режим їх призначення. Традиційні мікробіологічні дослідження є вельми специфічними та доступними в рутинній практиці методами, проте їх чутливість не перевищує 25–42%, а негативний результат посіву крові не гарантує відсутність бактеріємії [5]. При цьому час до отримання результату мінімум 48 годин. Визначення концентрації прокальцитоніну (ПКТ) виглядає найкращим та доступнішим, за всі інші маркери (СРБ, інтерлейкіни) та спостерігається тісний кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості сепсису та органної дисфункції. Рівень ПКТ залишається підвищеним на тлі невдалої терапії сепсису [6]. Комплексне лікування пацієнтів з абдомінальним сепсисом є однією з основних проблем хірургії нашого часу. Своєчасна хірургічна санація гнійного вогнища та раціональна антибактеріальна терапія є важливим заходом в лікуванні сепсису [8]. Успіх лікування залежить від суворого дотримання 3-х стратегічних принципів:

- адекватна хірургічна санація та дренування (місцеве лікування) [2];
- оптимізована антибактеріальна терапія;
- коригуюче інтенсивне консервативне лікування [3].

Однак, інтенсивна терапія абдомінального сепсису, що включає в себе антибіотикотерапію, інфузійно-трансфузійну терапію, корекцію системних та імунних порушень гомеостазу, інотропну та судинну підтримку (при шоці), респіраторну підтримку (в умовах гіпоксії різко збільшується швидкість реакції септичного каскаду), нутритивну підтримку (гіперметаболізм при сепсисі вимагає добового калоража 40–50 ккал/кг) залишається провідною на всіх етапах перебігу захворювання, а оперативні втручання відповідають хірургічним ускладненням захворювання [4, 7, 8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити ефективність застосування антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні інфікованих форм НП в залежності від видового складу інфекції, важкості патології та при розвитку сепсису.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 48 пацієнтів, які проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії 3-ї міської лікарні Запоріжжя з діагнозом некротичний панкреатит з 2017 по 2018 рік. Критерієм включення в дослідження були хворі з НП в поєднанні з абдомінальним сепсисом та без. Всі пацієнти після підписання інформованої згоди, були обстежені з використанням загальноклінічних, інструментальних методів та біохімічної діагностики. Лабораторні методи до-

слідження включали: загальноклінічні аналізи крові та сечі; біохімічні аналізи крові (визначення загального білка та його фракцій, білірубину та його фракцій, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, цукру, АСТ і АЛТ, спеціальні біохімічні дослідження на визначення в крові хворого концентрації ПКТ, що є важливим біохімічним маркером системної запальної реакції та інфікування осередків некрозу підшлункової залози. Серед інструментальних методів дослідження основними були ультразвукове дослідження (УЗД) та комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини з внутрішньовенним підсиленням. Ультразвукове дослідження проводилося на апараті Sono Ace 8000 EX № A79100300001968 і займало провідне місце, адже сам метод є одним з найдоступніших та безпечних серед відомих інструментальних. Його перевагами являється можливість проводити дослідження в динаміці з оцінкою структури ПЗ, наявності рідинних утворень, стану жовчевідної системи, функції шлунково-кишкового тракту. Діагностична інформативність ультразвукового методу склала 89,5%. КТ виконувалася на 64-х зрізовому комп'ютерному томографі Somatom Spirit, Siemens Medical Solutions по програмі Abdomen Multi Phase з товщиною шару 5 мм в 2-а етапи, до і після болюсного контрастного посилення. Діагностична інформативність КТ була вищою (96%) за УЗД, так як метод дозволяє оцінити глибину та поширеність некротичних змін в самій залозі та навколишніх тканинах, а оцінка їх за бальним принципом в системі визначення важкості процесу чітко формулює покази до операції з вибором самого способу оперативного втручання (інтервенційна сонографія, лапароскопія, лапаротомія) в залежності від технологічних можливостей.

Лапароскопія виконувалася з використанням ендоскопічної системи Karl Storz Endovision® DCI® з системою авторотації (ARS) – цифрова одиночна камера, кольорні системи PAL, NTSC з вбудованим цифровим модулем обробки зображень. Лапароскопія застосовувалася, як для диференціальної діагностики патології з уточненням характеру перитонеального ексудату, поширеності та вираженості деструктивних змін підшлункової залози, заочеревинної клітковини, визначення клініко-патоморфологічної форми ускладнення перебігу некротичного панкреатиту. В останні роки були значно розширені оперативні можливості методу від простої діагностики та дренування до розкриття заочеревинного простору в залежності від поширеності процесу до секвестрнекротомій, які носили етапний характер, а в окремих випадках лапароскопія була одноосібним методом лікування НП.

Для визначення біологічного виду та чутливості бактерій до антибіотиків використовувався бактеріологічний аналізатор VITEK 2 Compact.

Тест на чутливість проводили з чистою культурою мікроорганізмів, що була виділена на щільному поживному середовищі. В результаті визначались мінімальні інгібуючі концентрації (МІК), на основі яких розраховували дозування препарату. Традиційні методи визначення МІК засновані на використанні антибіотиків. МІК була найменша концентрація, що викликала інгібіцію мікроорганізмів. Визначення мінімальних інгібуючих концентрацій автоматичним методом інтерпретувалося, за допомогою AES EUCAST + Phenotypic.

Для визначення чутливості бактерій до хіміотерапевтичних препаратів диско-дифузійним методом використовувалися стандарти EUCAST v.7.1 2017-03-10. Використовували диско-дифузійний метод, за Байером та Кірбі, із застосуванням стандартних комерційних дисків з антибактеріальними препаратами виробництва Hi Media (Індія). Також проводився скринінг клінічно значущих мультирезистентних та нозокоміальних мікроорганізмів з використанням поживних хромогенних середовищ, а також мікробіологічний моніторинг, за резистентністю мікроорганізмів до хіміотерапевтичних антибактеріальних препаратів, за допомогою програми WHONET.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження базувалися на аналізі лікування 48 хворих з НП віком від 26 до 92 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в середньому 30 діб. Варто відзначити, що більшість з них – 27 (56,2%) госпіталізовані в різні терміни захворювання з інших лікувальних установ та їм вже були виконані різні хірургічні втручання з емпіричною антибактеріальною терапією. Показами до переведення була відсутність ефективності лікування та прогресування захворювання внаслідок не дотримання стандартів та протоколів лікування НП. Пацієнтів з первинним зверненням було 21 (43,8%).

З 48 хворих оперовано 46 пацієнтів. При ферментативному перитоніті та гострих рідинних скупченнях 15-м хворим виконано лапароскопічне дренування черевної порожнини та сальникової сумки з абдоміналізацією підшлункової залози; 10 хворим з постнекротичними абсцесами лапароскопічне дренування з некрсеквестректомією. Необхідно зазначити, що клініко-ехографічна та клініко-томографічна картини НП відповідали патологічним змінам у підшлунковій залозі та парапанкреатичній клітковині, виявленим під час оперативних втручань.

При постнекротичних абсцесах 7 (14,6%) хворим виконано зовнішнє дренування під УЗ-контролем. Динамічне ультразвукове дослідження виконувалось на наступну добу. У 2-х пацієнтів під час

УЗ-дослідження спостерігалася облітерація порожнин абсцесів, що свідчило про ефективність дренування. У зв'язку з прогресуванням хвороби після зовнішнього дренування під УЗ-контролем, 2-м пацієнтам була виконана лапароскопічна некрсеквестректомія, ще 2-м некрсеквестректомія з невеликих селективних розрізів, 1-у пацієнту виконана лапаротомія з дистальною панкреатнекрсеквестректомією. В післяопераційному періоді мали місце 2 ускладнення у вигляді панкреатичних норичь, що закрилися під впливом консервативного лікування.

Решті хворих 14 (43,8%) після етапних малоінвазивних оперативних втручань та прогресування хвороби (некроз підшлункової залози, розвиток флегмони заочеревинного простору, перитоніт) виконані лапаротомії з резекцією підшлункової залози (дистальної частини), за методикою клініки, за показами з гастроінтестинальною інкубацією кишківника. Повторні оперативні втручання виконані 11-м пацієнтам, з них «планових релапаротомій» – 6 (54,5%), «на вимогу» – 5 (45,5%). Показання до релапаротомії «на вимогу» визначалися прогресуванням інтраабдомінального запального процесу та його ускладненнями в різні терміни післяопераційного періоду (в 1-му випадку було прогресування перитоніту з розвитком гострої кишкової непрохідності, аррозивні кровотечі – 2 випадки, прогресування інтраабдомінальної інфекції з утворенням абсцесів і флегмон черевної порожнини різної локалізації – 2-а випадки). У 25 (52%) пацієнтів перебіг НП був ускладнений абдомінальним сепсисом, який діагностували, за допомогою клініко-лабораторних методів дослідження відповідно консенсусу СЕПСИС 3 (оцінювали стан хворих за шкалою qSOFA, SOFA та ПКТ в динаміці, показники якого коливались від 0,05 до > 12,8 нг/мл). Післяопераційна летальність склала 7 осіб (14,6%) з них 5 хворих (20%) в зв'язку з прогресуванням абдомінального сепсису, наявністю мікробних асоціацій (появи змішаної мікрофлори, а також контамінація організму умовно патогенної мікрофлори) їх резистентністю до антибактеріальної терапії. Головними чинниками летальності пацієнтів були прогресуючий сепсис та поліорганна недостатність 2-а пацієнта без абдомінального сепсису (9%) померли внаслідок прогресування НП, внаслідок несвоечасної хірургічної санації, нераціональної медикаментозної терапії, декомпенсації супутньої соматичної патології.

Згідно рекомендаціям консенсусу «Сепсис 3» пацієнти отримували інтенсивну терапію з включенням деескалаційної емпіричної антибактеріальної терапії в максимально дозованих дозах на початкових етапах лікування. Після виявлення збудника та його чутливості до антибіотика пацієнтам призначалась раціо-

нальна антибактеріальна терапія. Для обґрунтування та контролю протимікробної терапії у всіх пацієнтів з панкреатогенною інфекцією проведені посіви на флору і чутливість до антибіотика, у 19 пацієнтів використовували імуноферментний метод визначення, а у 29 – посів на біосередовища. Мікрофлора виявлена у 19 (39,5%) проб.

У 14 (73,7%) дослідженнях виділена монокультура, в 5 (26,3%) – мікробні асоціації (двокомпонентні). Вивчення видового складу виділення мікроорганізмів показало, що при панкреатогенній інфекції переважає грам-негативна флора, що склала 14 (73,7%) від всіх виділених культур. Серед грам-негативних бактерій превалювали неферментуючі грам-негативні бактерії (НГОБ): *Pseudomonas aeruginosa* – 26,3%, *Acinetobacter* spp. – 21,1%, сімейство *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,5% і *Escherichia coli* – 15,8%. Грам-позитивна флора виявлена в 5 (26,3%) дослідженнях. Переважаючими агентами серед грам позитивних бактерій з'явилися збудники роду ентерококів, зокрема, *E. faecalis* – 10,5%, а також *Staphylococcus aureus* (5,3%) і *Staphylococcus haemolyticus* (5,3%). Виявлений спектр мікроорганізмів дає уявлення про основних збудників, характерних для інфікованих форм некротичного панкреатиту. При цьому, аналізуючи дані бактеріологічних досліджень в динаміці, відзначено, що збільшенням термінів лікування в ВРІТ (в основному це пацієнти, у яких був поширений характер ураження підшлункової залози та заочеревинної клітковини), на тлі проведеної АБТ змінювалася структура мікрофлори. Якщо на початку лікування в досліджуваному матеріалі переважала *E. coli*, то в наступному можна було помітити збільшення частки госпітальних мікроорганізмів. Найбільш часто виявлялася *P. aeruginosa*. З плином часу (на 7–10 добу) істотне значення набувала УПМ: *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., які володіють високою резистентністю до більшості сучасних антибіотиків. Крім того, при тривалому перебуванні хворого в ОРІТ зазначалася поява змішаної мікрофлори, а також контамінація організму УПМ.

Аналіз антибіотикочутливості показав, що

висока активність до збудників відзначається у меропенему, чутливість склала 58% та тайгецикліну та тобраміцину – чутливість склала 37% і 32% відповідно, чутливість до лінезоліду склала 26%. У 4 (21%) хворих виявили резистентні штами *Ps. Aeruginosa*, але у 3-х пацієнтів спостерігалась позитивна динаміка при застосуванні детоксикаційної терапії з включенням екстакорпоральних методів детоксикації (плазмаферез) в поєднанні з двокомпонентною антибактеріальною терапією (меропенем + лінезолід). Крім того, при тривалому знаходженні хворого в ВРІТ зазначалася поява змішаної мікрофлори, що потребує призначення комбінованої антибактеріальної терапії, найбільш доведеним можна вважати поєднання карбопенемів та тобраміцину або оксазолідину.

Таким чином, за результатами власних досліджень аналізу публікацій з розглянутої проблеми визначено, що важливим напрямком поліпшення результатів лікування гнійно-септичних ускладнень в абдомінальній хірургії є вивчення та впровадження сучасних методів клініко-лабораторної діагностики, включаючи експрес-діагностику, для відкриття можливостей більш раннього початку етіопатогенетичного обґрунтованого лікування та ефективного моніторингу перебігу виявлених ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на інфіковані форми НП необхідно застосовувати раціональну антибактеріальну терапію згідно мікробіологічного моніторингу та нозокомінальної інфекції. Препаратами вибору, враховуючи проведене дослідження, є групи карбапенемів в поєднанні з оксазолідом в максимальних добових дозах.

2. Зменшенню летальності хворих на НП сприяють своєчасна хірургічна санація осередків некротичної деструкції підшлункової залози та стратегія використання малоінвазивних хірургічних технологій, що дозволяє встановити контроль, за джерелом інфекційного процесу, а також повноцінні лікувально-діагностичні заходи та постійний лабораторно-клінічний моніторинг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bondarenko OM. Justification of the differential approach to minimally invasive and open surgical interventions on the complications of acute pancreatitis. *Klinichni khirurgiya*. 2016; 5: 13–16.
2. Gelfand BR, Gelfand EB, Platonov EA et al. Antibacterial therapy of abdominal sepsis in surgical patients. *Proceedings of the VII All-Russian Congress of aesthesiologists and resuscitators*. St. Petersburg, 2000, p. 56.
3. Darwin VV, Onishchenko SV, Ilkanich AJ et al. Acute destructive pancreatitis: an analysis of traditional and minimally invasive interventions. *Proceedings of the VII All-Russian Conference of Surgeons' Communities with international participation*. Krasnoyarsk, 201, p. 78–81.
4. Dronov AI, Kovalska IA, Uvarov VY, Gorchach AI. Peculiarities of the pathogenetic approach to the treatment of acute necrotic

pancreatitis. Ukrayinskyy zhurnal khirurhiyi. 2013; 3: 145–149.

5. Kopchak VM, Khomyak IV, Shevchenko VM et al. Algorithm of surgical treatment of acute pancreatitis. Klinichna khirurhiya. 2014; 9: 21–24.

6. Kotelnikova PL, Burnyshev IG, Kudryavtsev PL. Immediate and long-term results of treatment of aseptic and infected pancreatic necrosis. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 6: 49.

7. Beger HG, Rau BA, Isenmann R. Natural

history of necrotizing pancreatitis. J Pancreatol. 2003; 3: 93–101. DOI:10.1159/000070076.

8. Dulce M, Taxonera C, Giner M. Up date on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. World J Gastrointestinal Pathophysiol. 2012; 3 (3): 60–70. DOI: 10.4291/wjgp.v3.i3.60.

9. Petrov MS. Meta-analyses on the prophylactic use of antibiotic subacute pancreatitis: many are called but few are chosen. Am J Gastroenterol. 2008; 103 (7): 1837–1838. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01959_5.x.

Стаття надійшла до редакції 22.03.2019

Л. А. ВасилевськаДержавний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
Запоріжжя, Україна**L. A. Vasilevskaia**State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВПЛИВ МІКРОБНОГО ПЕЙЗАЖУ НА РОЗВИТОК ДЕСТРУКТИВНИХ ФОРМ БЕШИХИ

The microbial landscape action on development destructive erysipelas forms

Резюме

Мета дослідження. Встановити значення мікробного пейзажу в прогнозуванні розвитку деструктивних форм бешихи.

Матеріали та методи. Аналіз історій хвороби, посіви ранових виділень з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків.

Результати та обговорення. Мікрофлора первинних осередків при деструктивних формах бешихи змінилась як у кількісному, так і в якісному відношенні.

Виявлені мікробні збудники при бактеріологічних дослідженнях ексудату м'яких тканин, дозволили встановити критерії для прогнозування розвитку гнійних ускладнень.

Висновок. Бактеріологічні дослідження свідчать, що некротичному ураженню шкіри передує наявність в ексудаті *S. Pyogenes*.

Ключові слова: мікробний пейзаж, бешиха, грампозитивна мікрофлора, грамнегативна мікрофлора, мікробні асоціації.

Abstract

Objective. Changes in the monoculture of the pathogen in the microbial association of bacterial pathogens is accompanied, depending on their species composition, the progression of the inflammatory process with the development of destructive forms. The object was to install the value of microbial landscape in predicting the development of destructive forms of erysipelas.

Material and methods. The diseases histories and cultures of wound secretions with the definition of sensitivity of microorganisms to antibiotics were analyses.

Results. Of our studies indicate that the microflora of the primary cells in destructive forms of the erysipelas changed both quantitatively and qualitatively. Detected microbial pathogens in bacteriological studies of soft tissue exudates allowed installing criteria for forecasting the development of purulent complications.

Conclusion. Bacteriological studies indicate that necrotizing skin lesions are preceded by the presence of *S. Pyogenes* in the exudates.

Keywords: microbial landscape, erysipelas, gram-positive and gram-negative microflora, microbial associations.

ВСТУП

Численними дослідженнями встановлено, що при будь-якій формі бешихи стрептококи є пусковим фактором розвитку захворювання, причому в 58–67% випадків це стрептококи групи А (*S. Pyogenes*), в 14–25% – групи С (*S. Equisimilis*), в 3–9% – групи В (*S. Agalactiae*).

Зміна монокультури збудника на мікробні асоціації бактеріальних патогенів супроводжується залежно від їх видового складу прогресуванням запального процесу з розвитком деструк-

тивних форм.

За останній час спостерігається зміна клінічної симптоматики та перебігу хірургічної інфекції, що проявляється зростанням кількості тяжких та складних форм гнійних захворювань, розвитком інфекційно-токсичного шоку та поліорганної недостатності, подовженням термінів лікування.

Актуальність вивчення перебігу захворювання бешихи визначається схильністю до рецидиву, значним збільшенням, за останні роки ускладнень захворювання та залишковими яви-

щами. Існуючу клінічну ситуацію багато в чому пояснюють зміни спектра збудників гнійної хірургічної інфекції м'яких тканин. Провідними збудниками її, в основному, є стафілококи та стрептококи, а також грамнегативні аеробні бактерії.

Характер клінічного перебігу захворювання, в тому числі характер місцевого запального вогнища, залежить від сукупності патогенних властивостей мікробів, формуючих мікробний пейзаж.

Одним з ускладнень важкої стрептококової інфекції при бешисі є формування некротичної форми, летальність якої при значних некротичних ураженнях м'яких тканин досягає 80%.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановити значення мікробного пейзажу в прогнозуванні розвитку деструктивних форм бешихи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведений аналіз історій хвороби та посівів ранових виділень з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За період з 2013 по 2016 р. проведено обстеження та лікування 135 хворих з ускладненими формами бешихи на базі кафедри амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та УЗД ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», в гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи КУ «Міська клінічна лікарня № 3». Вік пацієнтів коливався від 43 до 82 років, в середньому склав $58,6 \pm 3,5$ років. З них у 48 хворих була некротична, у 28 – флегмонозна та у 59 пацієнтів – еритематозно-бульозна форма бешихи.

Результати наших досліджень свідчать, що мікрофлора первинних осередків при деструктивних формах бешихи змінилась, як у кількісному, так і в якісному відношенні.

Виявлені мікробні збудники при бактеріологічних дослідженнях ексудату м'яких тканин дозволили встановити критерії для прогнозування розвитку гнійних ускладнень [1, 2].

На сьогодні відзначається перевага грампозитивної флори (54,3%) порівняно з грамнегативною флорою (53,6%). Зростання грампозитивної інфекції сталося в результаті збільшення ролі таких бактерій, як *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp* [3, 4].

Серед грампозитивної флори особлива увага надається метицилінрезистентним штамам стафілококів (MRSA), які за нашими спостереженнями значно зросли, за останній час з 15,4% до 36,5% [3].

Крім цього, збільшилось висівання мікробних асоціацій з 22,6% до 29,4% [5, 6].

Комплекс мікробіологічних досліджень складався з визначення складу мікробних збудників з первинного осередку, їх чутливості до антибактеріальних препаратів та ступеня обсіменіння 1 г тканини.

Сучасні автоматичні методи дослідження посівів ранового осередку дозволяють зафіксувати зріст мікроорганізмів протягом 6–8 годин інкубації, що дозволяє вже через 24–48 годин отримати точну ідентифікацію збудника [4, 7, 8].

У бактеріальних дослідженнях було виділено 26 штамів мікроорганізмів. У складі висіяних збудників переважала грампозитивна флора – 54,3% випадків, серед якої найбільший відсоток належав стафілококам у порівнянні з стрептококами.

Серед стафілококів *S. Aureus* займав 45,3%, значно рідше визначались *S. Pyogenes*, *S. Saprophyticus*, *S. Epidermidis*.

При бактеріологічному дослідженні хворих з некротичною формою бешихи, в перші 3 доби від моменту захворювання, в ексудаті м'яких тканин серед усіх грампозитивних мікроорганізмів виявлявся *S. Pyogenes* в 65,8% спостережень, при еритематозно-бульозній формі – 9,2%, флегмонозній формі – 35,6%. Окрім того були знайдені *Klebsiella spp.* (2,03%) та *Acinetobacter baumannii* (4,08%). Серед виявлених мікробних асоціацій визначались *S. Aureus + Kl. Pneumonie*, *S. Saprophyticus + S. Epidermidis*, *S. Aureus + S. Epidermidis*.

При некротичній формі бешихи, починаючи з 4-ї доби захворювання, в ексудаті кількість *S. Pyogenes* знижувалася до 20% та починав переважати *S. Aureus* (46,7%). Інша грампозитивна флора виділялася рідше (13,3%) та була представлена епідермальним стафілококом.

При домінуванні грамнегативної флори гнійні рани мали міцно фіксовані некротичні тканини зі схильністю до поширення по підшкірній клітковині [9, 10].

При еритематозно-бульозній формі бешихи в ексудаті був висіяний *S. Aureus* в 23,5% випадків, *S. Epidermidis* – 16,3%, *S. Saprophyticus* – 12,2%.

При флегмонозній формі ексудаті переважав *S. Aureus* – 43,2% випадків, *S. Epidermidis* – 18,6%, *S. Saprophyticus* – 10,8%.

При некротичній формі *S. aureus* – 12,3%, *S. Epidermidis* – 10,6%, *S. Saprophyticus* – 8,5%. Інша мікрофлора в цей період при всіх формах бешихи виділялася значно рідше.

Клінічно при стафілококової інфекції рани мали вигляд локалізованих запальних вогнищ з поверхневими некрозами та гнійним виділенням без особливого запаху [11, 12].

Стрептококові інфекції проявлялись ураженням шкіри у вигляді бешихи або у вигляді целюліту з гнійним виділенням в осередку інфекції.

Часто стрептокок висівався у складі мікробних асоціацій [13].

На 7–12 добу від початку хвороби виділення *S. Pyogenes* знижувалось (13,8%), а *S. Aureus* (56,1%), а грамнегативна флора (23,2%) зростала. Остання група була представлена протеєм, синьогнійною паличкою та ентеробактеріями.

Нашими дослідженнями було встановлено, що при виявленні стафілококів у вогнищі запалення частота виникнення ускладнень становила 33,8%, із них гнійних – 20,8%. При відсутності висіву мікроорганізмів в області вогнища загальна частота ускладнень склала 52,6%, всі ускладнення були гнійними.

Таким чином, найбільша частота ускладнень відзначена у хворих з негативними результатами посівів в області вогнища, в той час, як присутність *S. Epidermidis* та/або *S. Saprophyticus* супроводжується меншою кількістю ускладнень (16,3%). Це може бути обумовлено антаго-

ністичними властивостями епідермальних стафілококів з числа нормальної флори шкіри по відношенню до стрептококів, що призводить до меншого числа гнійних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Проведене бактеріологічне дослідження, з використанням поширеного спектру тест-систем та сучасних методик, дозволяло у госпіталізованих хворих з деструктивними формами бешихи охарактеризувати пейзаж мікроорганізмів присутніх в тканинах місцевого вогнища. Ці дані мають велике значення для оцінки клініки, діагностики та прогнозу можливих ускладнень.

2. Бактеріологічні дослідження свідчать, що некротичному ураженню шкіри передують наявність в ексудаті *S. Pyogenes*. З плином часу частота його виділення знижувалася, а в ексудаті починав переважати *S. Aureus*, а з 2 тижня – було відзначено зростання грамнегативної флори.

ЛІТЕРАТУРА

1. Glukhov AA, Brazhnik YA. Modern approach to the complex treatment of erysipelas. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2014; 10 (2): 411–415.

2. Klimchuk SA, Alekseev SA, Kurochkina EV. Microflora of purulent-destructive foci in surgical forms of erysipelas. *Khirurgiya Vostochnaya Yevropa*. 2014; 9: 29–36.

3. Zlony II, Kuznetsova LV, Frolov VM et al. Infusion of therapy to indications of a cytokine professional in the ailment for relapsing pain in the body of varicose veins. *Ukrayinskyy medychnyy almanakh*. 2010; 13 (1): 52–55.

4. Hy W, Kim S, Kim J et al. Multiplex real-time pcr assay for rapid detection of methicillin-resistant staphylococci directly from positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2014; 52 (6): 1911–1920. DOI: 10.1128/JCM.00389-14.

5. Amin AN, Cerceo EA, Deitelzweig SB et al. Hospitalist perspective on the treatment of skin and soft tissue infections. *J Mayo Clin Proc*. 2014; 89 (10): 1436–1451. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.04.018.

6. Larichev A. At the Beginning of Vacuum Therapy: from the Blood – Sucking Cups to the Bier-Klapp Method. *Negative Pressure Wound Therapy*. 2014; 1 (1): 5–9.

7. Dale JB, Fischetti VA, Carapetis JR et al. Group A streptococcal vaccines: paving a path for accelerated development. *Vaccine*. 2013;

31 (Suppl 2): B216–B222.

8. Latif M, Usman J, Gilani M et al. Coagulase negative staphylococci – a fast emerging threat. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65 (3): 283–286.

9. Kovtonyuk VA et al. Infectious control and control are characteristic of microbiological studies of wounds in wounds of a professional profile. *Materialy naukovooho zvizdu «IV Mizhnarodnoi pres-konferentsiyi»: prysvyacheniy 200-rn Pyrohova. XXII zyzid khirurhiv Ukrayiny, vol. 1, 213 p, Vinnytsya, 2010.*

10. Alpeh NA, Cerceo EA, Deitelzweig SB et al. Healthcare-associated infections, infections control and the potential of new antibiotics in development in the USA. *Future Microbiol*. 2015; 10 (6): 1049–1062.

11. Bagnenko SF et al. Surgical infections of the skin and soft tissues. *Natsionalnyye rekomendatsii (VS Saveliev ed.)*. Moscow, 2009, 92 p.

12. Shablovskaya TA, Panchenkov DN. Modern approaches to the integrated treatment of purulent-necrotic diseases of soft tissues. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii*. 2013; 4: 498–518.

13. Oh CC, Ko HC, Lee HY et al. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2014; 69 (1): 26–34. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.02.011.

А. В. Габрієлян, Т. М. Доманський

Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» Національної академії медичних наук України
Київ, Україна

A. V. Gabrielyan, T. M. Domansky

State institution «A. A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology», National Academy of Medical Science of Ukraine
Kyiv, Ukraine

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ УРАЖЕННІ МІОКАРДУ

Experimental justification of the effectiveness of cord blood stem cell transplantation in chronic myocardial injury

Реферат

Мета роботи. Визначення ефективності трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові (СК ПК) на uszkodження міокарду та оцінки відновлення його порушених функцій в експерименті.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на самках мишей лінії FVB віком 5 місяців, з масою тіла 25–30 г. Тварин було розподілено на експериментальні групи по 5 тварини в кожній. Тварин груп дослідження впливу СК на природній перебіг моделі виводили з експерименту до введення препарату, через 2 доби, 4 та 8 тижнів після трансплантації клітин.

Результати. Аналіз морфофункціональних змін після введення клітин пуповинної крові через 4 та 8 тижнів в порівнянні з похідним станом (3 тижня, після моделювання ізопроterenол-індукованої моделі ураження міокарду) встановив чітку тенденцію до покращення досліджених параметрів. Підтверджений феномен самонаведення СК в зону ураження доводить доцільність трансплантації внутрішньовенним введенням суспензії СК ПК. Встановлено, що трансплантація СК ПК викликає тимчасове погіршення морфофункціональних ознак, що імовірно, може бути проявом реакції організму на ксенотрансплантацію. В цілому, трансплантація СК ПК має позитивний вплив на ізопроterenол-індуковану модель ураження міокарду.

Висновки: 1. Накопичення СК ПК в зоні ураження після трансплантації, доведено експериментальним дослідженням. 2. Трансплантація СК ПК прискорює процеси регенерації

Abstract

Purpose of the study. Determination of transplantation efficiency of cord blood stem cells (CB SC) for damage to the myocardium and assessment of the repair of its disturbed functions in the experiment.

Materials and methods. The experiment was conducted on mice of the FVB line at the age of 5 months, with a body weight of 25–30 g. Animals were divided into experimental groups of 5 animals in each. The animals of the study group were derived from the experiment before the SC suspension injection, after 2 days, 4 and 8 weeks after cell transplantation.

Results. Analysis of morphofunctional changes after the introduction of cord blood cells in 4 and 8 weeks compared to the original state (3 weeks after modeling of the isoproterenol induced myocardial injury model) has established a clear tendency to improve the investigated parameters. The confirmed phenomenon of self-referral of cord blood into the lesion zone proves the expediency of transplantation by intravenous injection of a suspension of CB SC. It has been established that transplantation of CB SC causes a temporary deterioration of morphofunctional features, which may be a manifestation of the body's response to xenotransplantation. The CB SC transplantation has a positive effect on the isoproterenol-induced myocardial injury model.

Conclusions: 1. Accumulation of CBSC in the zone of injury after transplantation, proved by experimental research. 2. CB SC transplantation accelerates the processes of myocardial regeneration

міокарду на моделі ураження у лабораторних тварин. 3. Внутрішньовенне введення суспензії СК ПК моделям ушкодження міокарду довело свою ефективність. 4. Отримані експериментальні результати можуть слугувати підґрунтям для подальших клінічних досліджень у пацієнтів з хронічним ураженням міокарду.

Ключові слова: стовбурові клітини, трансплантація, модель ураження, пуповинна кров.

on the model of injury in laboratory animals. 3. Intravenous injection of the CB SC suspension to the models of myocardial injury proved to be effective. 4. The experimental results obtained can serve as the basis for further clinical studies in patients with heart failure.

Keywords: stem cells, transplantation, model injury, umbilical cord blood.

ВСТУП

Найефективніша стратегія у лікуванні термінальної стадії серцевої недостатності (СН) – трансплантація серця. Вона є доступною не в усіх країнах світу. Незважаючи на збільшення захворюваності СН, кількість трансплантацій серця, за останнє десятиріччя залишається сталою [1]. Однак, і вона не в повній мірі задовольняє прагнення практикуючих лікарів та науковців із-за високої вартості процедури та обмеженої кількості донорських органів. Таким чином, проблеми лікування СН зумовлюють пошук альтернативних методик.

Одним з перспективних, проте недостатньо досліджених, підходів є клітинна терапія. Ряд дослідників вважають доцільним застосування стовбурових клітин (СК), як один з нових методів лікування ХСН [2]. В ході багатьох досліджень було показано, що ТСК призводить до значного покращення скоротливої здатності міокарду лівого шлуночка (ЛШ) у тварин та у людей при ішемічному ураженні [3, 4, 5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити ефективність трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові (СК ПК) на ушкодження міокарду та оцінки відновлення його порушених функцій в експерименті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експеримент проведено на самках мишей лінії FVB віком 5 місяців, з масою тіла 25–30 г. Всі роботи з піддослідними тваринами проводили з дотриманням вимог статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006), «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986), а також з дотриманням усіх принципів біоетики та норм біологічної безпеки [1, 2].

Тварин було розподілено на експериментальні групи по 5 тварини в кожній. В групі ізопротеренол-індукованої моделі ураження підшкірно вводили розчин ізопротеренола в дозі 100 мг/кг 5 днів поспіль.

В групі порівняння тварин вводили 0,4 мл

0,9% розчину NaCl підшкірно. У частини тварин після моделювання кардіоміопатії, через 21 добу проводили трансплантацію кріоконсервованих клітин пуповинної крові людини. Трансплантацію 1×10^6 ядровмісних клітин кордової крові в середовищі, проводили в хвостову вену в об'ємі 100 мкл. Тваринам контрольної групи вводили 100 мкл середовища.

Тварин груп дослідження впливу СК на природній перебіг моделі виводили з експерименту до введення препарату, через 2 доби, 4 та 8 тижнів після трансплантації клітин. В експерименті використовували модифікований тест примусового плавання (Порсолт, 1977), реєстрацію ЕКГ, гістологічне дослідження міокарду.

Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0.). Статистичну значимість порівнюваних показників з розподілом відмінним від нормального, що визначалося, за критерієм згоди Колмогорова-Смирнова, встановлювали з використанням критерію серій Вальда-Вольфовица, при рівні значущості 0,05. Аналізовані дані представлені, як «середнє \pm стандартне відхилення» ($M \pm s$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Через 48 год. після трансплантації СК ПК спостерігалась значно виражена тахікардія (430–500 за хв.), що очевидно було обумовлено реакцією організму на трансплантацію. Існуюча депресія сегменту ST імовірно зумовлена різкою тахікардією та може бути її вторинним проявом. Розширення комплексу QRS спостерігалось у більшості піддослідних тварин та становило $0,034 \pm 0,5$ с. Зниження вольтажу зубців ЕКГ може бути обумовлене, з одного боку існуючими порушеннями функціонування кардіоміоцитів після моделювання ураження, а з іншого неможливістю виключити реакцію перикарду у вигляді гіперпродукції серозної рідини, як реакції на введення біологічно активного агента (СК ПК).

Через 48 год після трансплантації клітин пуповинної крові (3,3 тижня після моделювання кардіоміопатії) на гістологічних препаратах в міокарді представлені кардіоміоцити з еозинофільною, набряклою та вакуолізованою цитоплазмою. Виявлено гіпертрофію ядер кар-

діоміоцитів, що містять добре помітне ядрце та велику кількість еухроматину. Відмічено виражений набряк інтерстиційного простору та периваскулярний набряк. Спостерігалась вазоконстрикція артеріол. У периваскулярному просторі виявлено одиничні лімфоцити та фіброblastи.

При навантажувальних тестах через 4 тижні після трансплантації СК ПК (7 тижнів після моделювання) було зареєстровано поліпшення, в порівнянні з попереднім етапом (1 тиждень від трансплантації, 4 тижня після моделювання). Час першого періоду активного плавання становив 167 ± 34 сек, а загальний час плавання – 358 ± 100 сек. Встановлено, що вірогідність розбіжностей з похідним станом (0 тиждень від моделювання) зберігається: $p = 0,001$ для першого періоду активного плавання та $p = 0,003$ для загального часу плавання. В порівнянні з попереднім етапом (4 тижні від моделювання) не встановлено вірогідних розбіжностей по загальному часу плавання ($p = 0,215$). Підвищення першого періоду активного плавання, в порівнянні з попереднім етапом вірогідні ($p = 0,023$).

Через 4 тижня після трансплантації СК ПК (7 тижнів, після моделювання ізопротеренол-індукованого ураження міокарда) у піддослідних тварин спостерігався правильний синусовий ритм (ЧСС = 402 ± 38 уд/хв). У деяких тварин,

в окремих відведеннях, відмічено розширення та деформація комплексу QRS, що свідчить про часткове збереження порушень внутрішньошлуночкового проведення. В деяких відведеннях, в межах одного відведення реєструється електрична альтернація комплексу QRS. Екстрасистоли не відзначаються. Лише у однієї тварини відмічався негативний зубець Т. В порівнянні з попереднім періодом спостереження на ЕКГ спостерігається позитивна динаміка.

На препаратах міокарду тварин (рис. 1.), яким проводилась трансплантація, через 4 тижня після трансплантації СК ПК (7 тижнів після трансплантації) частина кардіоміоцитів гіпертрофована з ознаками помірного набряку цитоплазми. Їх ядра містять помірну кількість гетерохроматину та добре виражене ядрце, що може свідчити про збільшення синтезу РНК. Окремі кардіоміоцити з еозинофілією цитоплазми. У іншій частині кардіоміоцитів спостерігаються оптично щільні ядра з великою кількістю гетерохроматину. Периваскулярний набряк слабо виражений, також відсутні геморагії, надмірне кровонаповнення мікроциркуляторного русла та лімфоцитарна інфільтрація. У периваскулярному просторі виявлено поодинокі лімфоцити та невелика кількість фіброblastів. Відмічається набряк інтерстиційного простору.

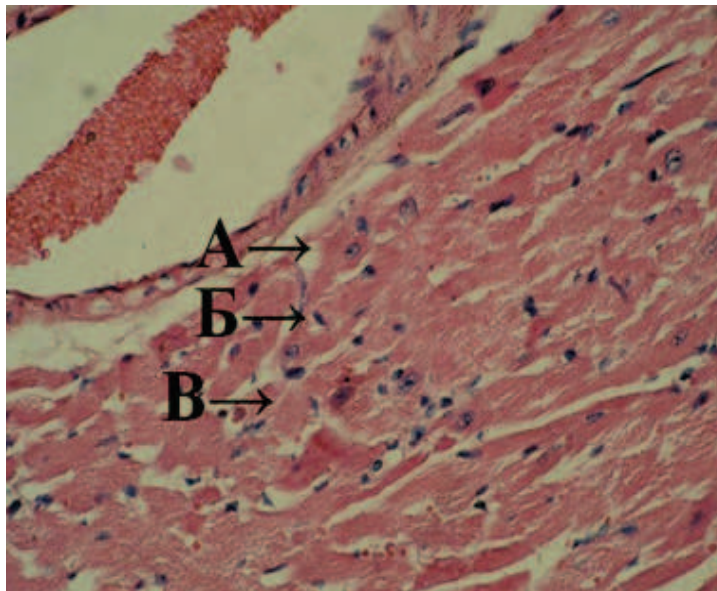


Рис. 1. Міокард самки миші лінії FVB віком 7,5 місяців з ізопротеренол-індукованою моделлю ураження (7 тижнів спостереження, 4 тижня після трансплантації СК КК). Ядра окремих кардіоміоцитів з великою кількістю гетерохроматину, в інших чітко виражені еухроматин та ядрця (А). Гіпертрофія кардіоміоцитів. Набряк цитоплазми окремих кардіоміоцитів та інтерстиційного простору (Б). Поодинокі контрактири кардіоміоцитів (В). Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення $\times 400$

Через 8 тижнів після трансплантації СК ПК (11 тижнів після моделювання) тривалість першого періоду активного плавання становила 213 ± 95 сек, а загальний час плавання – 407 ± 79 сек. Встановлене підвищення ні-

вельовало вірогідні розбіжності з похідним станом (0 тиждень від моделювання): $p = 0,061$ для першого періоду активного плавання та $p = 0,064$ для загальної тривалості плавання. Для першого періоду активного плавання вірогідність роз-

біжностей в порівнянні з попередніми спостереженнями становила: для етапу 4 тижня від моделювання $p = 0,071$, а етапу 7 тижні після моделювання – $p = 0,112$. Для загального часу плавання вірогідність розбіжностей на етапі 11 тижнів в порівнянні з попередніми етапами не встановлено: для етапу 4 тижня після моделювання $p = 0,151$, а для етапу 7 тижнів $p = 0,137$.

Через 8 тижнів після трансплантації СК КК (11 тижнів після моделювання ізопротеренол-індукованого ураження міокарда) реєструється синусовий ритм без синусової тахікардії (ЧСС до 375), екстрасистолії, елевації сегмента ST. Не було зафіксовано також змін з боку вольтажу зубців ЕКГ та зубця Т. У деяких тварин зберігалось розширення та розщеплення QRS ($0,028 \pm 0,004$ с).

При морфологічному дослідженні (рис. 2)

через 11 тижнів після ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду (8 тижнів після трансплантації), у шлуночках спостерігається помірний набряк інтерстиційного простору міокарда. Кардіоміоцити містять ядра помірної оптичної щільності. Цитоплазма кардіоміоцитів без набряку. Зрідка відзначається звивистість тяжів кардіоміоцитів. В більшості досліджених сердець в периваскулярному просторі зрідка спостерігалось утворення невеликої кількості пухкого сполучнотканинного матриксу. При цьому, між сполучнотканинними волокнами спостерігались поодинокі фібробласти. Однак, у одній миші в міокарді відзначається значне утворення пухкого сполучнотканинного матриксу, що містить кровоносні судини великої кількості фібробластів. Кровонаповнення кровоносних судин: артеріол, венул та капілярів незначне. У венулах зрідка відзначається сладж.

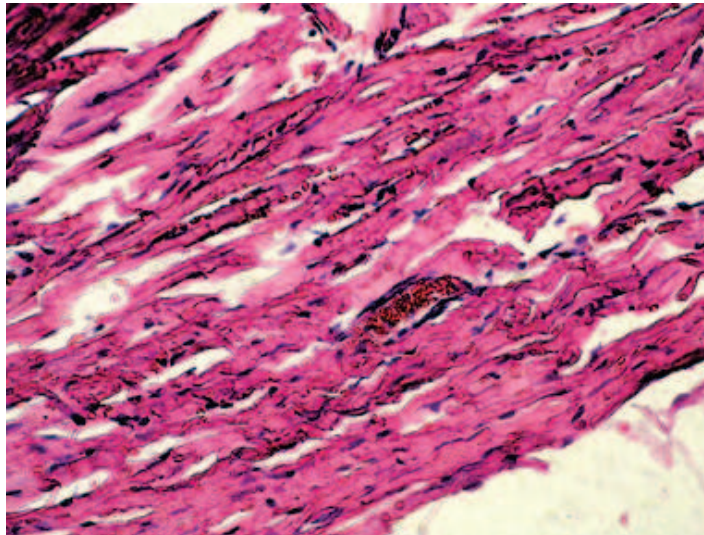


Рис. 2. Міокард самки миші лінії FVB віком 8,5 місяців з ізопротеренол-індукованою моделлю ураження (11 тижнів спостереження, 8 тижнів після трансплантації СК КК). Кардіоміоцити містять ядра помірної оптичної щільності. Цитоплазма кардіоміоцитів без набряку. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення $\times 400$

Таким чином при аналізі морфофункціональних змін після введення клітин пуповинної крові через 4 та 8 тижнів в порівнянні з похідним станом (3 тижня, після моделювання ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду) встановлена чітка тенденція до покращення досліджених параметрів. Підтверджений феномен самонаведення СК в зону ураження доводить доцільність трансплантації внутрішньовенним введенням суспензії СК ПК. Встановлено, що трансплантація СК ПК викликає тимчасове погіршення морфофункціональних ознак, що імовірно, може бути проявом реакції організму на ксенотрансплантацію. В цілому, трансплантація СК ПК має позитивний вплив на ізопротеренол-індуковану модель ураження міокарду.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальним дослідженням було встановлено, що СК ПК після трансплантації накопичуються в зоні ураження.
2. Проведене експериментальне дослідження продемонструвало, що трансплантація СК ПК прискорює процеси регенерації міокарду на моделі ураження лабораторних тварин.
3. Внутрішньовенне введення суспензії СК ПК моделям ушкодження міокарду довело свою ефективність, що було підтверджено позитивною динамікою при електрофізіологічних, морфологічних дослідженнях та функціональних тестах по визначенню толерантності до фізичного навантаження.
4. Отримані експериментальні результати можуть слугувати підґрунтям для подальших клінічних досліджень у пацієнтів з хронічним ураженням міокарду.

ЛІТЕРАТУРА

1. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), 2017. <http://www.isHLT.org/registries/heartLungRegistry.asp>.
2. Carvalho E, Verma P, Hourigan K, Banerjee R. Myocardial infarction: stem cell transplantation for cardiac regeneration. *Regenerative Medicine*. 2015; 10 (8): 701–705. DOI: [org/10.2217/rme.15.63](https://doi.org/10.2217/rme.15.63).
3. Acosta SA, Franzese N, Staples M et al. Human Umbilical Cord Blood for Transplantation Therapy in Myocardial Infarction. *Stem Cells*. 2013 Jul 1; (Suppl 4). pii: S4–005.
4. Perin, EC, Dohmann, HF, Borojevic R et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004; 110 (11 Suppl 1): II213–8. DOI: [10.1161/01.CIR.0000138398.77550.62](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138398.77550.62).
5. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004; 364 (9429): 141–148. DOI: [10.1016/S0140-6736\(04\)16626-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16626-9).

Стаття надійшла до редакції 13.03.2019

В. О. Маланчук¹, А. В. Сидоряко²

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Київ, Україна

²Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

V. A. Malanchuk¹, A.V. Sidoryako²

¹Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine

²State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ОЦІНКА ДИНАМІКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ФЛЕГМОНИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

Evaluation of dynamics of inflammatory process in patients with flegmones of shell-facial plants

Резюме

Сучасні погляди на методи діагностики та лікування хворих на одонтогенні запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки та шиї було і залишається однією з актуальних проблем, які є частим виникненням ускладнень, що призводять до порушень у зубо-щелепній системі і можуть бути прямою загрозою життю хворого.

Мета дослідження. Підвищити ефективність оцінки динаміки гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки, за допомогою використання об'єктивних клінічних ознак зміни меж набряку інфільтрації.

Матеріали та методи. Проведено діагностику та комплексне лікування 120 хворих на одонтогенні флегмони, які перебували на стаціонарному лікуванні. Хворі були розподілені на 2 групи: група I – 60 хворих, лікування яких проводилося традиційним методом. Група II – 60 пацієнтів, у яких до стандартної терапії додані були сучасні методи лікування, регіонарне введення антибіотиків, вакуумне дренирування гнійної рани та плазмоліфтинг на стадії репарації.

Висновки. Запропонований спосіб є простим, достовірним та не потребує коштовного обладнання та дає можливість спрогнозувати розвиток захворювання тільки по клінічним вимірам об'єму запалення.

Ключові слова: щелепно-лицева ділянка, флегмона, аутоплазма, тромбоцити, оцінка динаміки запального процесу.

Abstract

Modern and glance at the methods of diagnosis and treatment of patients with odontogenic inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck was and remains one of the pressing problems that are frequent complications that lead to disorders in the tooth-jaw system, and can be a direct life-threatening ill.

Purpose of the study. To increase the effectiveness of treatment of phlegmon of maxillofacial area and neck due to the active evaluation of the dynamics of the inflammatory process comparing a specific patient with standard indicators changes in the limits of edema of infiltration.

Materials and methods. We carried out diagnostics and complex treatment of 120 patients with odontogenic phlegmons, who were in hospital treatment. The patients were divided into 2 groups: group I – 60 patients, treatment of which was carried out by the traditional method. Group II – 60 patients, modern treatment methods regional administration of antibiotics, vacuum drainage of purulent wound and plasmolifting at the stage of reparation, were added to their standard therapy.

Conclusions: The proposed method is simple, reliable and does not require expensive equipment and makes it possible to predict the development of the disease only by clinical measurements of the volume of inflammation.

Keywords: maxillofacial area, phlegmon, autoplasm, platelets, evaluation of the inflammatory process dynamics.

ВСТУП

Сучасні погляди на методи діагностики та лі-

кування хворих на одонтогенні запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки та шиї були і залишається однією з актуальних проблем, які

є частим виникненням ускладнень, що призводять до порушень у зубо-щелепній системі і можуть бути прямою загрозою життя хворого [1–3]. Запальні захворювання обличчя та шиї мають інфекційну природу та протікають, за участю мікроорганізмів, більшість з яких входить до складу нормальної мікрофлори шкірних покривів та слизової оболонки порожнини рота. При порушенні цілісності шкірних покривів та слизової оболонки порожнини рота, ураженні крайового пародонту, а також при руйнуванні твердих тканин зуба з розкриттям його порожнини вони проникають в підлеглі тканини, викликаючи запальний процес [4, 5].

Відзначається неухильне зростання прогресуючих флегмон, що поширюються на кілька клітинних просторів, що призводить до тяжких ускладнень – контактного медіастиніту, тромбозу кавернозного синуса твердої мозкової оболонки, сепсису [6–8]. Незважаючи на активну багатокомпонентну терапію, зусилля хірургів, реаніматологів, колосальні витрати на лікування таких хворих у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, не завжди вдається зберегти їх життя. Тому вкрай важливою є адекватна оцінка стану пацієнта, яка необхідна для вчасної корекції терапії та визначення тактики лікування в кожному індивідуальному випадку, коли рахунок часу йде на години [9, 10].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищити ефективність оцінки динаміки гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки, за допомогою використання об'єктивних клінічних ознак зміни меж набряку інфільтрату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Всі процедури, що проводилися в дослідженні, за участю пацієнтів, відповідали етичним стандартам інституційного та національного дослідницького комітету, а також Гельсінкської декларації 1975 року та її перегляду 1983 року.

Для лікування хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки та шиї, за допомогою способу оцінки динаміки запального процесу у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки шляхом контролю динаміки змін ознак запалення, за допомогою вимірювань. Використовували «Спосіб оцінки динаміки запального процесу у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки» № u201900530, МПК А61 В5/00 від 18.01.19 р., який забезпечує спрощення контролю при збереженні достовірності результатів, а також можливість проводити вчасну корекцію тактики лікування у пацієнтів на всіх етапах протікання запального захворювання.

Нами було проведено діагностику та комп-

лексне лікування 120 хворих на одонтогенні флегмони, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні щелепно-лицевої хірургії на базі кафедри хірургічної та терапевтичної стоматології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Хворі були розподілені на 2 групи: група I – 60 хворих, лікування проводилося типовим методом. Група II – 60 пацієнтів, у яких до лікування додані були сучасні методи лікування. У хворого визначали крайні точки на протилежних межах здорових тканин та інфільтрату, які вимірюють, за допомогою механічного курвиметру, відстань між цими точками до операції (вважаємо вимірюванням першої доби), потім на 3, 5, 7 добу після операції, та за отриманими величинами, поетапно, на 1, 3, 5, 7 добу будують криві змін цієї відстані, порівнюють їх з кривою «норми» при неускладненому протіканні процесу.

Криву «норми» при неускладненому протіканні процесу (рис. 1), яка є кривою порівняння, було отримано внаслідок проведення власного дослідження та розрахунку середнього результату при спостереженні 60 хворих з типовим, неускладненим перебігом флегмони щелепно-лицевої ділянки. Криву, що відповідає перебігу хвороби без ускладнень, будували таким чином. Пацієнтів об'єднували в групу, яку складали люди з неускладненим протіканням запального процесу та традиційним методом лікування.

Проводили виміри всім пацієнтам з запальним процесом розмірів інфільтрату, загальну суму ділили на кількість хворих та отримали цифру, яку можна вважати середньою величиною поширеності запального процесу при неускладненому перебігу з групи, цю середню величину визначали на 1, 3, 5, 7 добу в визначеній групі. Будували криву відповідності розміру запального процесу від дня протікання захворювання та порівнювали криву норми з кривою, побудованою, за результатами вимірювань у хворих з другої групи.

Після визначення та підрахунку середніх величин в групі результати наносили на осі ординат, де «Х» відповідає дням зняття показань, а «У» – розміру інфільтрату у сантиметрах. Після накладання величин на осі ординат отримали криву типового перебігу. Це середня цифра, яка відображає розповсюдження запального процесу в групі при неускладненому протіканню.

При надходженні в стаціонар всім хворим другої групи виконували комплексне обстеження. Оперативне втручання проводили, за загальноприйнятою методикою під місцевою анестезією, або загальним знеболенням в залежності від поширеності запального процесу і полягала вона в широкому розтині та дренажуванні гнійного вогнища. Під час розтину флегмони видаляли «причинний» зуб, який був джерелом інфекції. Проводили цитологічний контроль стану рани,

як критерій динаміки стану рани та ефективності проведеної терапії, в два етапи: 1 – після розтину і дренивання гнійного вогнища, 2 – на 6 добу лікування. В післяопераційному періоді рану щодня промивали розчинами антисептиків і в неї на 3 добу вводили протеолітичні ферменти. Для лікування хворих з флегмонами щелепно-лицевої ділянки та шиї на стадії ексудації було застосовано активне дренивання гнійних порожнин. Використовували «Спосіб дренивання гнійних ран щелепно-лицевої ділянки та пристрій для його дренивання» заявка № а2018 02696, МПК А61М 27/00 (2006.01) від 16.03.18 року.

З перших годин перебування в стаціонарі всі госпіталізовані отримували антибактеріальну терапію, незалежно від локалізації та поширеності інфекційно-запального процесу. При виборі місця лімфотропного введення антибактеріальних препаратів ми виходили з регіонарного принципу на підставі наявних даних літератури

про будову лімфатичної системи щелепно-лицевої ділянки з урахуванням анатомо-фізіологічного принципу лімфовідтоку.

У всіх пацієнтів була відсутня будь-яка супутня патологія, яка могла б вплинути на загоєння післяопераційних ран. Всім пацієнтам на фоні продовження лікування післяопераційних ран виконували локальне введення аутологічної PRP. Приготування та введення збагаченої аутоплазми проводили по методиці «Спосіб лікування гнійних ран щелепно-лицевої ділянки та шиї в стадії проліферації» заявка № u 2018 06935, МПК А61 К 35/00 (2006.01) від 20.06.18 року, який передбачає використання тромбоцитарної аутоплазми, як регенеруючого засобу. На всіх етапах лікування знімали результати вимірювань, як заявлено.

Розраховували середню величини розповсюдження запального процесу у II групі та наносили на осі ординат (рис. 2).

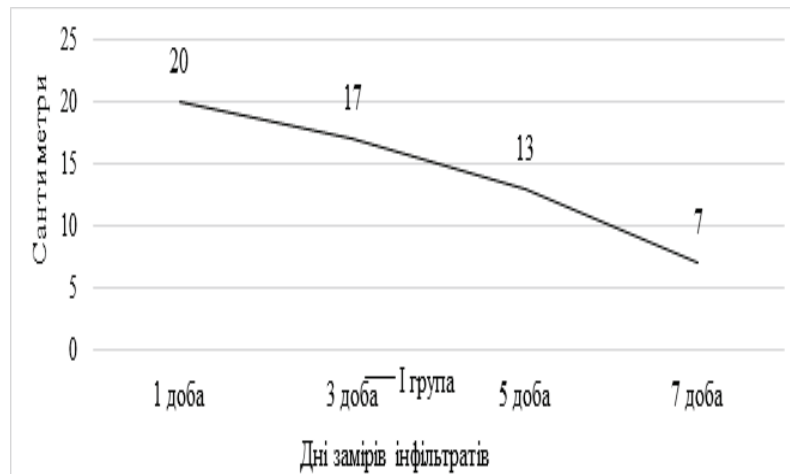


Рис. 1. Крива динаміки запального процесу у I групі

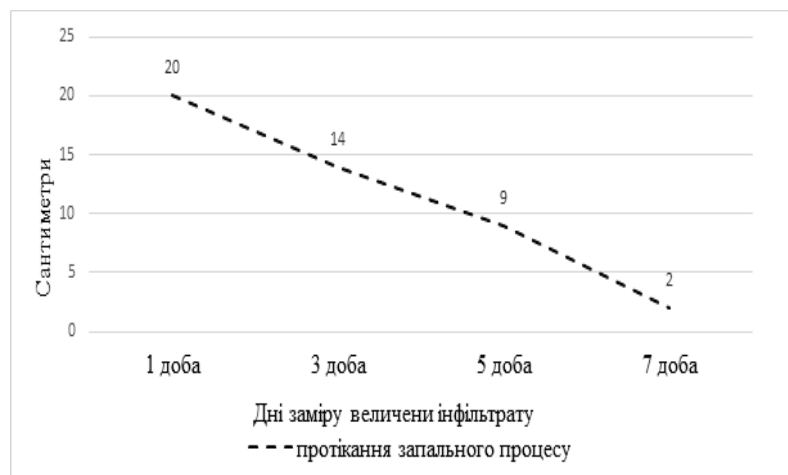


Рис. 2. Крива динаміки запального процесу у II групі

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження показників, після порівняння даних середні величини, наносять на один гра-

фік. Далі отримані результати у конкретного пацієнта чи групи порівнювали з даними типового перебігу процесу. Ці данні відображають розвиток запального процесу в позитивну чи негатив-

ну сторону в групі або персонально для кожного пацієнта (рис. 3).

Як видно з графіку терміни розвитку та купіровання запального процесу у другій групі були значно меншими в порівнянні з першою групою хворих. Також були хворі у яких запальний процес не зупинився в первинних межах та як відображається на графіку відхилення в бік зростання отриманої кривої від кривої норми в середньому на 5–8 сантиметрів діагностували розвиток ускладнень та коригували тактику лікування, а саме змінюють підхід до антибактеріальної терапії та проводили додаткові оперативні втручання з приводу розкриття нових просторів та ревізії вже відкритих порожнин.

ВИСНОВКИ

1. Запропонований спосіб є простим, об'єктивним, достовірним та не потребує коштовного обладнання, багато часу на проведення дослідження або довгого очікування результату.
2. Можливо спрогнозувати розвиток захворювання тільки по клінічним вимірам розміру зовнішніх кордонів запального інфільтрату та вчасно і адекватно реагувати на відхилення кривої, проводити мотивовані додаткові оперативні втручання.

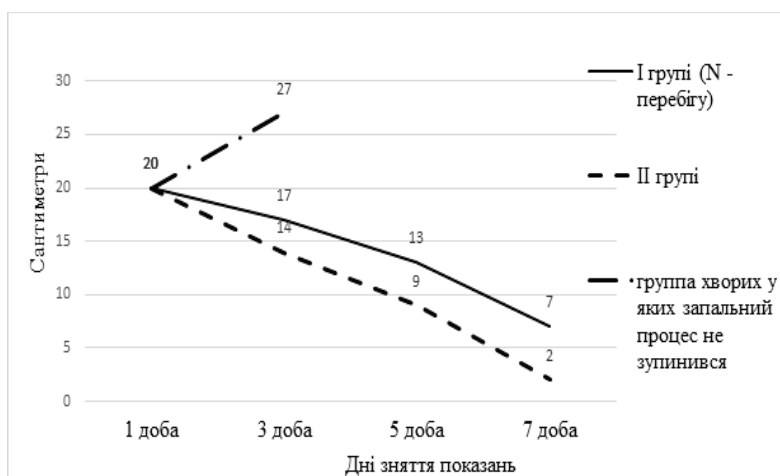


Рис. 3. Графік порівняння динаміки зміни розмірів запальних інфільтратів двох груп хворих

ЛІТЕРАТУРА

1. Bida RY. Clinical substantiation of the improvement of the method of diagnosis and treatment of acute purulent odontogenic inflammatory processes of the maxillofacial area. PhD, 2018, Uzhgorod, Ukraine.
2. Bernadsky YI, Shestakov YN, Kozlov VN. A method for the simultaneous flow-through drainage of deep facial cellular spaces with odontogenic phlegmons. *Stomatologiya*. 1989; 2: 29–31.
3. Dzhumabaev SU, Khakimov VA. Lymphatic corrective immunotherapy. *Limfologiya*. 1994; 1: 62–80.
4. Bazhanov NN, Kozlov VA, Maksimovskiy YM. Condition and prospects of prevention and treatment of purulent inflammatory diseases of the facial area. *Stomatologiya*. 1996; Spets. Vypusk: 38.
5. Egorova OA. Features of the clinical course of odontogenome diastinitis, due to the mechanism of its development. PhD, 2002, St. Petersburg, Russian Federation.
6. Jumabayev SU, Buyanov VM, Danilov Kyu. Experimental and clinical substantiation of lymphotropic antibiotic therapy in surgery. *Klinicheskaya khirurgiya*. 1987; 1: 14–17.
7. Dolidze DD, Mumladze RB, Shishlo VK. The possibilities of lymphotropic therapy for the prevention and treatment of the thyroid gland inflammatory diseases. *Flebolimfologiya*. 2003; 18: 14–16.
8. Zarichansky VA, Khalatyan SM, Gotsiridze ZP et al. Contact purulent mediastinitis – clinic, diagnosis and treatment. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Khirurg»*. 2009; 3: 46–53.
9. Efimenko NA, Chernekhovskaya NE, Vyrenkov YE. Guide to clinical lymphology. Moscow, RMAPO, 2001.
10. Malanchuk VA et al. Surgical dentistry and maxillofacial surgery: a textbook. Vol. 2. Kyiv, Logos, 2011.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2019

А. В. Капшитарь, А. А. Капшитарь

*Запорожский государственный медицинский университет
Запорожье, Украина*

A. V. Kapshitar, A. A. Kapshitar

*Zaporizhzhia State Medical University
Zaporizhzhia, Ukraine*

СЕПСИС КАК ПРИЧИНА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПОСЛЕ АМПУТАЦИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ НА УРОВНЕ БЕДРА ВСЛЕДСТВИЕ ГАНГРЕНЫ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

**Sepsis as a cause of fatal cases after the lower limbs amputation at
the hip level due to gangrene in patients
with a diabetic foot syndrome**

Резюме

Цель исследования. Изучить частоту фатального сепсиса, причины и тяжесть у пациентов сахарным диабетом, осложнённым синдромом диабетической стопы, гангреной конечности, после ампутации нижней конечности на уровне бедра.

Материал и методы. Ампутация нижней конечности на уровне бедра выполнена 180 больным синдромом диабетической стопы, гангреной конечности. Умерли 15 (8,3%) пациентов.

Результаты. Из 15 умерших больных 9 погибли от сепсиса. Догоспитальный период длился 4–30 суток. В сепсисе госпитализированы 5 и септическом шоке – 4 пациента. Двух- и трёхэтапные операции осуществлены у 5 больных. Им вначале выполнены, «малые» операции. Последующее развитие гангрены стопы и голени завершилось ампутацией нижней конечности. Первичные ампутации выполнены у 4 пациентов. Сепсис явился причиной смерти у 5 больных и сочетание сепсиса с острым или повторным инфарктом миокарда – у 4 больных. На аутопсии выявлены тяжёлые патоморфологические изменения сахарного диабета, осложнённого синдрома диабетической стопы, сепсиса, всех органов и систем.

Выводы. Неудовлетворительная организация медицинской помощи пациентам сахарным диабетом и синдромом диабетической стопы на догоспитальном этапе, не эффективная санитарно-просветительная работа, системные патоморфологические изменения привели к сепсису и смерти после ампутации нижней конеч-

Abstract

Purpose of the study. To study frequency of fatal sepsis, the causes and severity of diabetes patients complicated by diabetic foot syndrome of the gangrene limb, after amputation of the lower limb at the hip level.

Material and methods. Amputation of the lower limb at the hip level was performed in 180 patients with diabetic foot, gangrene of the limb. 15 (8,3%) died.

Results. From the 15 patients who died, 9 died from sepsis. The age was 54–78 years old. On admission, sepsis was diagnosed in 5 and septic shock – in 4 patients. After examination and preparation, emergency surgeries were performed in 4 patients and urgent surgeries – in 5. Two- and three-step surgeries were performed in 5 patients. They first performed the removal of the toes of the gangrene, osteomyelitis, opened deep phlegmon of the foot and the lower leg was completed by amputation of the lower limb. Primary amputations were performed in 4 patients. Sepsis was the cause of death in 5 patients from 11 to 60 days and the combinations of sepsis with acute myocardial infarction or repeated myocardial infarction – in 4 from 5 to 17 days. During the autopsy, pathological changes of severe diabetes, complicated diabetic foot syndrome, its mixed form, sepsis with manifestations of septicemia or septicopyjemia, and all organs and systems were revealed.

Conclusions. The unsatisfactory organization of medical care for patients with diabetes and diabetic foot syndrome at the pre hospital stage, ineffective sanitary and educational work, systemic

ности на уровне бедра.

Ключевые слова: сепсис, синдром диабетической стопы, ампутация конечности, летальность.

pathological changes led to sepsis and death after the amputation of the lower limb at the hip level.

Keywords: sepsis, diabetic foot syndrome, limb amputation, mortality.

ВВЕДЕНИЕ

Повсеместно отмечается неуклонно прогрессирующий рост пациентов сахарным диабетом (СД) [1, 3, 5]. По данным ВОЗ количество больных СД во всём мире до 2025 года достигнет 334 млн., что соответствует 6,3% населения [1]. Естественным является и рост наиболее частого и тяжёлого осложнения СД – синдрома диабетической стопы (СДС) [9]. По данным некоторых исследователей СДС встречается у 30–80% больных СД [6, 8]. Развитие гангрены или гнойного процесса на стопе у пациентов с СДС является основной причиной вынужденной ампутации нижней конечности более чем у 50% больных [8, 9]. Следовательно, несмотря на очевидные успехи в лечении осложнённого СДС, показатель высоких ампутаций продолжает оставаться довольно значительным [4]. Местные осложнения в послеоперационном периоде в виде некрозов и нагноений достигают 30–40%, а то и часто их превышают [6, 11]. Летальность в ряде хирургических клиник колеблется в пределах от 13 до 36,9% [9]. У пациентов с первичной ампутацией послеоперационная летальность составляет 5,5–21,9% [3, 6, 7]. Летальность же у больных с критической ишемией нижней конечности в течение 30 дней после высокой ампутации нижней конечности более значительная и достигает 25–39% [13]. Основной причиной смерти у них является тромбоэмболия лёгочной артерии, острый инфаркт миокарда, полиорганная, сердечная, дыхательная недостаточность [4, 5, 9].

Тяжелейшим осложнением гнойно-некротических поражений нижней конечности при СДС является сепсис [8, 12]. Гнойно-некротические поражения всех тканей стопы, развивающиеся у 30–80% пациентов СДС являются источником сепсиса, который требует огромных материальных затрат [2, 6, 8, 12]. Однако, несмотря на это до сегодняшнего дня сохраняется высокая летальность, 28–51,9% [2, 8, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту фатального сепсиса, причины и тяжесть у больных сахарным диабетом, осложнённым синдромом диабетической стопы гангреной конечности, которым выполнена ампутация нижней конечности на уровне бедра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В хирургическом гнойном отделении КП

«Городской клинической больницы № 2» Запорожья, базы кафедры хирургии и анестезиологии ФПО, за 10-летний период (2009–2018) у 180 пациентов с СДС, гангреной нижней конечности выполнена ампутация нижней конечности на уровне бедра двухлоскутным методом. Умерли 15 (8,3%) больных. Причинами летального исхода у 9-ти пациентов стал сепсис (острый инфаркт миокарда – 1, острый повторный инфаркт миокарда – 3), у 4-х пациентов инфаркт миокарда (повторный инфаркт миокарда – 2, инсульт – 1), у 1-го больного – острый инсульт и у 1-го – раковая интоксикация.

Критериями включения в исследование были 9 больных СД II типа, тяжёлой степени в стадии декомпенсации, осложнённым СДС, смешанной формы, гангреной нижней конечности, потребовавшим ампутации нижней конечности на уровне бедра и закончившейся фатальным исходом от сепсиса в течение 30 суток после выполненной операции. Ретроспективно изучены их медицинские карты пациентов, изъятие из архива. Мужчин – 5, женщин – 4, в возрасте от 54 до 78 лет (Me = 63,2). Диагноз сепсиса установлен по совокупности данных: наличие очага инфекции, не менее 3-х признаков SIRS и органной дисфункции. Причиной сепсиса у 4-х больных явилась анаэробная неклостридиальная флегмона нижней конечности, у 3-х – влажная гангрена стопы и голени и у 2-х – подапоневротическая флегмона подошвенной поверхности стопы.

После клинического обследования пациентов выполняли дополнительные методы исследования (общий анализ крови и мочи, моча на кетоновые тела, глюкоза крови, биохимические исследования крови, коагулограмма, ЭКГ, рентгенография грудной клетки и стопы, посев на флору и чувствительность к антибиотикам с гнойно-некротической поверхности стопы и голени, дуплексное/триплексное сканирование артерий нижних конечностей).

С целью определения глубины (распространённости) инфекционно-воспалительного процесса использовали общепринятую классификацию F. W. Wagner (1979), отражающую степень поражения тканей (от 0 до 5). Глубину ишемии тканей нижних конечностей вследствие хронической артериальной ишемии оценивали согласно классификации R. Fontaine.

Больные консультированы терапевтом, невропатологом, эндокринологом, сосудистым хирургом. Участники исследования не подписывали информированное согласие, так как нами выполнено ретроспективное исследование.

Результаты исследования представлены в виде абсолютных величин, медианами (Me) и Q1 и Q3 квантилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность СД у 8-ми больных колебалась от 6 до 12 лет, в среднем 8,6 лет, а у 1-го больного СД выявлен впервые. На догоспитальном этапе 4 пациента самостоятельно принимали таблетированные сахароснижающие препараты, 1 больной периодически лечился в эндокринологическом отделении, 1 в эндокринологическом отделении и амбулаторно, а 3 пациента не принимали никакого лечения. Манифестация СДС произошла от 4 до 7 лет. Лишь трое больных в различные сроки (2, 3, 6 лет) оперированы в хирургическом гнойном отделении – выполнена ампутация нижней конечности на уровне верхней или нижней трети бедра по поводу СДС, гангрены нижней конечности. Постоянной базисной ангиотропной терапии в амбулаторных условиях и системного консервативного лечения, в связи с неосложнённым СДС в хирургическом отделении ни один пациент не получал.

В хирургическую клинику больные доставлены в тяжёлом состоянии и довольно поздние сроки. Догоспитальный этап длился течение 4–5 суток у 2-х пациентов, 7–8 суток у 4-х, 14 суток у 1-го и 30 суток у одного больного. Причинами запоздалой госпитализации у 6-ти больных явилось самолечение на дому, у 2-х – лечение участковым врачом на дому острого инфаркта миокарда и раны

стопы после удаления мозоли и у 1-го – лечение в гериатрическом пансионате. Хирургом поликлиники направлены в хирургическую клинику 5 пациентов (СДС, гангрена стопы – 4, слепая колотая рана стопы, флегмона – 1), СМП с диагнозом СД, гангрены стопы транспортированы – 2, участковым врачом – 1 и самостоятельно обратился – 1. При поступлении сепсис диагностирован у 5-ти и септический шок у 4-х больных. Примечательно наличие у 8-ми пациентов хронической анемии. Нормальный индекс массы тела (25–29,9 м/кг²) выявлен у 4-х, избыточный вес I степени – у 3-х, а кахексия – у 2-х больных.

Все пациенты страдали множественными сочетанными сопутствующими заболеваниями, каждое из которых оказывало неблагоприятное воздействие на исход основной болезни. Ишемическая болезнь сердца, генерализованный атеросклероз и гипертоническая болезнь констатированы у 9-ти больных, диабетическая нефропатия – у 8-ми, энцефалопатия – у 8-ми, миокардиопатия – у 7-ми, ретинопатия – у 5-ти, хроническая почечная недостаточность – у 5-ти пациентов. Нарушения сердечного ритма выявлены у 5-ти пациентов (фибрилляция предсердий у 2-х, желудочковые экстрасистолы у 2-х, политопная экстрасистолия у одного пациента). Наряду с этим 5 больных перенесли в прошлом инфаркты органов, из которых у 2-х больных был острый инфаркт миокарда, у 2 – ишемический инсульт и у 1-го – инфаркт миокарда, подострый период.

При поступлении, взяты общий анализ крови, мочи, показатели биохимических исследований и коагулограммы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели общего анализа крови

Наименования показателя	Женщины n = 4	Мужчины n = 5	Все n = 9
Норма (в ед. СИ)	Me (Q1–Q3)		
Гемоглобин (Hb г/л) м 130,0–160,0; ж 120,0–140,0	85,5 77–96,5	106 104–110	104 87–106
Эритроциты т/л м 4,5–5,0; ж 3,9–4,7	3,06 2,64–3,22	3,66 3,28–3,9	3,28 3,00–3,66
Лейкоциты 4,0–9,0 г/л	14,9 9,2–20,95	13,8 11,8–18,8	13,8 11,5–19,06
Палочкоядерные нейтрофилы 1,0–6,0%	17,5 16–23	16 12–18	17 18–22
Сегментоядерные нейтрофилы 47,0–72,0%	68,5 63–73	72 69–74	70 67–74
Лимфоциты 19,0–37,0%	10 6–11,5	8 4–12	9 3–12
Моноциты 3,0–11%	2,5 2–5	3 1–7	3 2–5
Цветной показатель 0,85–1,05	0,89 0,85–0,93	0,92 0,83–0,97	0,92 0,85–0,93
СОЭ мм/ч м 1–10; ж 2–15	49 32–66	50 23–54	58,93 34–54

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, показатели общего анализа крови свидетельствуют об имеющейся тяжёлой интоксикации и подавленной системе иммунитета

больных. Проявлениями тяжёлой интоксикации были вторичная анемия, высокий лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ и лимфопения.

Таблица 2

Показатели биохимических исследований

Наименование показателя	Все умершие n = 9
Норма (в ед. СИ)	Me (Q1-Q3)
Билирубин общий < 18,81 мкмоль/л	8,5 8-10,2
Билирубин прямой < 4,27 мкмоль/л	2,3
Билирубин непрямой мкмоль/л	5,75-1,3
Тимоловая проба 0-4 ед. S-H	4,25 2,7-5,0
Мочевина 60-90 р. 2,9-8,2 мкмоль/л	13 8,9-18
Общий белок 66-83 г/л	59,1 48,3-69,3
Альбумин 35-55 г/л	22,6 20-31,5
Глобулины	36,8
Коэффициент А/Г	0,9
АлТ 0,1-0,68 мкмоль/л	0,45 0,14-1,09
Креатинин м 61,8-123,7 мкмоль/л ж 53,0-97,2 мкмоль/л	203,2 164,9-224
АсТ 0,1-0,45 мкмоль/л	0,39 0,24-0,72

Как видно из данных таблицы 2, повышение креатинина, мочевины, АлТ, АсТ при снижении общего белка и альбумина подтверждает наличие тяжёлой интоксикации.

Полученные результаты коагулограммы, согласно таблицы 3, показывают, что тяжёлая интоксикация привела к повышению активности свертывающей и противосвертывающей систем.

Таблица 3

Показатели коагулограммы

Наименования показателя	Все умершие (n = 9)
Норма (в ед. СИ)	Me (Q1-Q3)
Протромбиновое время сворачивания: 5'-10'	83 (81-89)
Протромбиновый индекс: 13-17'(85-100%)	16,1 (13,2-19,0)
Активированное время рекальцификации: 60-120'	75 (70-80)
Фибрин плазмы: 9-18 г/л	58 (26-48)
Фибриноген: 2-4 г/л	7,1 (5,99-10,66)
Фибриноген В	0 (0-2,5)
Фибринолитическая активность плазмы: 2-4 ч	5 (4,3-5)
Толерантность плазмы к гепарину: 3'30''-5'30''	4 (3,4-5,15)

Консервативная терапия, являющаяся, как предоперационной подготовкой, так и продо-

лжением лечения в послеоперационном периоде, и была направлена на компенсацию сахарного

диабета с коррекцией метаболических нарушений и кислотно-основного состояния. Ангиотропная терапия включала введение спазмолитиков (папаверин, но-шпа, никотиновая кислота, магникор), дезагрегантов (аспирин, трентал), антикоагулянтов (фраксипарин, фрагмин, фленокс), ангиопротекторов (агапурин, трентал), аминокислот (α -липоевая кислота, берлитион, диалипон, диалипон-турбо, тивортин, тивомакс), витаминов (витамин В₆, витаксон), стимуляторов проведения импульсов по нервным волокнам (параплексин, метонат), препаратов улучшающих реологические свойства крови (реополиглюкин, реосорбилакт, латрен, пентотрен, трентал), повышающих устойчивость тканей к кислородному голоданию (солкосерил, актовегин), проведение физиотерапии (ДДТ на поясничные симпатические ганглии). Использовали нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики широкого спектра действия, дезинтоксикационную терапию, переливали свежезамороженную плазму, эритроцитарную массу. При платежеспособности пациентов, особенно при наличии критической ишемии нижней конечности, обязательно назначали препараты группы простагландина Е1 (вазапростан, алпростан, ВАП-20).

Экстренные операции в течение 6–12 часов проведены у 4-х пациентов и срочные в течение 20–23 часов – 5 больных.

На основании всесторонней оценки клинического обследования больных, результатов дополнительные методы исследования с учётом состояния всех систем и органов согласно избранным объёмам операции их разделили на 2 группы.

В I группу включили 5 пациентов, которым выполнены многоэтапные операции. Методом выбора анестезии при, «малых» операциях была внутривенная анестезия или проводниковая анестезия, при ампутациях нижней конечности на уровне бедра – спинномозговая анестезия. Из них у 1-го больного проведена двухэтапная операция, вначале вскрыта подапоневротическая флегмона правой стопы с экзартикуляцией пальцев и резекцией головок плюсневых костей. Однако, патологический процесс прогрессировал с распространением на голень, что потребовало осуществления ампутации правой нижней конечности на уровне средней трети бедра.

У остальных 4-х пациентов выполнены трехэтапные операции. На первом этапе у 1-го больного проведена экзартикуляция 3-го пальца левой стопы по поводу гангрены с резекцией головки 3-й плюсневой кости, у 1-го – экзартикуляция 1-го пальца левой стопы по поводу остеомиелита с резекцией головки 1-й плюсневой кости, у 1-го – вскрыта подкожная флегмона левой стопы и голени и у 1-го больного – подапоневротическая флегмона подошвенной поверхности с распространением на тыл правой стопы.

В послеоперационном периоде наступило

продолгование патологического процесса, потребовавшее выполнения второго этапа, на котором у 2-х пациентов вскрыты подапоневротические флегмоны подошвенной поверхности левой стопы (экзартикуляция 4-го пальца с резекцией головки плюсневой кости – 1 больной), у 1-го – вскрыта флегмона голени и бедра и у 1-го – экзартикуляция 2-го пальца левой стопы с резекцией головки плюсневой кости. Однако, несмотря на ряд выполненных оперативных вмешательств и интенсивную многокомпонентную консервативную терапию остановить прогрессирование тяжёлого гнойно-некротического патологического процесса с переходом в гангрену нижней конечности не удалось. В связи с этим у всех 4-х больных они завершили ампутацией нижней конечности на уровне верхнего или средней бедра.

Группу II составили 4 пациента, у которых осуществлены первичные ампутации нижних конечностей на уровне бедра под спинномозговой анестезией. Послеоперационный период у 3-х больных осложнился ишемическим некрозом культи бедра, что было связано с сочетанием тяжёлых неблагоприятных системных поражений: макроангиопатии атероматозно-язвенным атеросклерозом аорты и её магистральных ветвей с сужением просвета на 50–75%, микроангиопатии с тромбозом сосудов микроциркуляторного русла и нейропатии. Особо злокачественное течение заболевания отмечено у 1-го пациента с мета-статическими флегмонами множественной локализации (область грудной клетки, ягодиц, плеча). У этого больного флегмоны различных локализаций вскрыты 4 раза, некрэктомия выполнена 2 раза, прошивание с лигированием аррозированной сосуда с остановкой кровотечения в ране ягодичной области – 1 раз и наложены вторичные швы – 1 раз, а также осуществлена обширная некрэктомия глубокого пролежня в пояснично-крестцовой области.

Сроки лечения пациентов в хирургической клинике варьировали от 5 до 60 дней. Средний койко/день составил 19,7.

Сроки летальных исходов только от сепсиса и больных, умерших от сочетания сепсиса с трансмуральным инфарктом миокарда или повторным трансмуральным инфарктом миокарда, различались между собой.

Данные таблицы 4 показывают, что 5 больных, причиной смерти которых стал сепсис, умерли в сроки от 11 до 60 дней (средний койко/день 27,2). Они перенесли многоэтапные операции с наличием шока у 3-х и анаэробной флегмоны у 4-х пациентов. Сочетание сепсиса с трансмуральным инфарктом миокарда у 1-го больного после многоэтапных операций с анаэробной флегмоной привело к летальному исходу на 17 сутки с давностью инфаркта миокарда до 12 часов. Остальные 3 пациента, после реампутации единственной нижней конечности, шоком и прогрессирующей стенокар-

дией, у которых сепсис сочетался с повторным трансмуральным инфарктом миокарда, умерли в

сроки от 5 до 14 суток с давностью инфаркта миокарда от 12 до 24 часов (средний койко/день 8).

Таблица 4

Сроки летальных исходов умерших пациентов от сепсиса и коморбидной патологии

Сроки летальных исходов	Количество умерших	Среднее количество койко-дней
11–60 дней	5	27,2
5–14 дней	3	8,0
17 сутки	1	17

Являясь окончательным методом верификации диагноза, его осложнений нами во время патологоанатомического вскрытия умерших больных были получены следующие результаты. Подтверждены СД тяжёлой степени, стадия декомпенсации, смешанная форма СДС с развитием гангрены нижней конечности. Выявлены: тяжёлая системная микро- и макроангиопатия. Патоморфологические изменения в магистральных артериях, проявлялись атероматозно-язвенным атеросклерозом аорты, магистральных артерий и вен. Просвет подвздошных артерий и артерий нижних конечностей был сужен на 50–75% и наличием обтурирующих тромбов в бедренно-подколенном сегменте у 3-х пациентов. В микроциркуляторном русле выявлен системный артерио- и артериолосклероз, гиалиноз с тромбозом. Для двухсторонней пневмонии характерным были очаговые, полисегментарные или тотальные патологические изменения от бронхопневмонии до фибринозно-гнойной и абсцедирующей форм с частым сочетанием с экссудативным плевритом от серозного до гнойного, отёком лёгких. Морфологическими признаками сепсиса явились системный иммунноклеточный васкулит, септическая селезёнка, септический нефрит. Диабетическая нефропатия с исходом в нефросклероз, гломерулонефроз были типичными, выявлены изменения характерные для хронической почечной недостаточности. Патологические изменения в печени характеризовались её увеличением, дегенеративно-дистрофическими изменениями гепатоцитов с интерстициальным отёком, центрлобулярными и тубулярными некрозами. Преобладала септицемия над септикопиемией. Наряду с этим выявляли локальные изменения характерные для острого трансмурального инфаркта миокарда или наличие указанных изменений на фоне морфологических изменений характерных для перенесенного в прошлом острого инфаркта миокарда, крупно- и мелкоочаговый атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз с постинфарктной аневризмой сердца у некоторых пациентов. В головном мозге расстройства микроциркуляции, отёк и набухание вещества головного мозга, постинфарктные кисты мозга. Тяжёлые

конкурирующие заболевания диагностированы у 2-х и фоновое заболевание у 1-го больного.

Следовательно, большинство пациентов находились на диспансерном учёте у эндокринолога по поводу СД II типа и на протяжении последних 4–7 лет у них были проявления СДС. Им не была выполнена доплерография артерий нижних конечностей в плановом порядке с последующей консультацией ангиохирурга с целью отбора больных для выполнения реконструктивных сосудистых операций по сосудистому статусу, что необходимо согласно методическим рекомендациям [10]. Первая же встреча 3-х пациентов с хирургом в прошлом завершилась ампутацией нижней конечности на уровне бедра в связи с СДС, осложнённого влажной гангреной нижней конечности. Однако, и после этого не было обследования магистральных артерий с консультацией ангиолога. С течением времени эти больные были госпитализированы повторно, в связи с развитием влажной гангрены единственной нижней конечности, для ампутации нижней конечности на уровне бедра и 6 – госпитализированы впервые по поводу осложнённого СДС, что после проведения малых операций и комплексного консервативного лечения также привело к ампутации нижней конечности на уровне бедра. Публикации авторов свидетельствуют, что своевременное выполнения, по показаниям, реконструктивных сосудистых операций по сосудистому статусу, эндоваскулярных операций или непрямого реваскуляризации позволяет сократить удельный вес пациентов с СДС, осложнёнными гнойно-некротическими поражениями стопы, частоту высоких ампутаций нижней конечности, расширить показания к операциям, сохраняющим опорную функцию стопы, уменьшить летальность и улучшить качество жизни [6, 10].

Отмечен длительный догоспитальный период, который привёл к развитию сепсиса или септического шока, что связано с неудовлетворительной санитарно-просветительной работой и дефекты в организации лечебно-диагностической помощи на догоспитальном этапе [9]. Ампутации нижних конечностей на уровне бедра выполнены под спинно-мозговой анестезией, а «малые» операции – под проводниковой или внутривенной анестезией, что согласуется с мнением других

авторов [7, 10, 11]. При выборе уровня ампутации нижней конечности (средняя/верхняя треть бедра либо верхняя треть голени) у больных с влажной гангреной стопы и голени, гнойным артритом голеностопного и таранно-ладьевидного суставов, патологическим переломом пяточной кости мы являемся сторонниками выполнения ампутации нижней конечности на уровне бедра с лучшим кровоснабжением тканей, иннервацией и перспективной первичного заживления раны.

Комплексная консервативная терапия до операции и после операции в хирургической клинике соответствовала общепринятым стандартам [4, 8, 10].

Течение сепсиса усугубилось у 4-х пациентов, внезапно развившимся острым трансмуральным инфарктом миокарда или повторным трансмуральным инфарктом миокарда до 12 часов и в течение 12–24 часов до фатального исхода.

ВЫВОДЫ

1. Сепсис явился причиной летального исхода у 9-ти пациентов из всех 15-ти умерших после ампутации нижней конечности на уровне бедра по поводу синдрома диабетической стопы, осложнённого гангреной нижней конечности.

2. Развитие сепсиса у 5-ти больных и септический шок – у 4-х на догоспитальном этапе связано с неудовлетворительной санитарно-просветительской работой и организацией медицинской помощи на этом этапе.

3. Полученные в процессе патологоанатомического вскрытия данные подтвердили, что сепсис явился причиной летального исхода у всех пациентов, в т.ч. у 4-х сепсис сочетался с инфарктом миокарда или повторным инфарктом миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ametov AS, Kurochkin AA. Diabetes mellitus and vascular diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 4: 954–959.
2. Trybushnyy OV, Shapoval SD, Savon IL, Novak VV. The mortality analysis for complicated diabetic foot and sepsis syndrome. *Klinichna khirurgiya*. 2017; 1: 58–60.
3. Beloedov MV. Improving the quality of life of geriatric patients with distal diabetic macroangiopathy by reducing the level of amputation. PhD. 2005, Moscow, Russia.
4. Gerasimov GM. Surgical tactics and methods of surgical treatment of complicated diabetic foot syndrome. *Mezhdunarodnyy medytynskyy zhurnal*. 2015; 3: 13–15.
5. Gerasimchuk PO, Kisil P.V. Analysis of complex differential treatment of patients with diabetic foot syndrome. *Shpytalna khirurgiya*. 2012; 2: 10–14.
6. Kamalov TT, Turakhanova FM. The immediate and long-term results of surgical treatment of diabetic foot syndrome and the assessment of the quality of life (review). *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2016; 1: 39–46.
7. Kulaga VA. The results of the amputation of the lower extremities with critical ischemia. PhD. 2010, SPb, Russia.
8. Tamm TI, Belov SG, Girka EI. Features of diagnosis and treatment of patients with diabetic foot syndrome, complicated by sepsis. *Klinichna khirurgiya*. 2011; 11: 47–48.
9. Pavlov LI. Analysis of the main reasons for the low effectiveness of care for purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. *Vestnik khirurgii*. 2007; 5: 28–31.
10. Khramilin NV, Grandfather IU. Diabetic foot syndrome: guidelines. Moscow, 2005, 59 p.
11. Shapoval SD, Tribunal OV, Savon LI. Mortality in patients with complicated diabetic foot syndrome with manifestations of sepsis in accordance with the recommendations of «Sepsis-3». *Klinichna khirurgiya*. 2018; 3: 33–34.
12. Surtees PG, Wainwright NWJ, Khaw KT, Day NE. Functional health status chronic medical conditions and disorders of mood. *British Journal of Psychiatry*. 2003; 183: 299–303.

Стаття надійшла до редакції 28.03.2019

Б. С. Запорожченко, К. В. Кравець, Д. А. Бондарець, О. В. Зубков, К. П. Кірпічнікова
Одеський національний медичний університет
Одеса, Україна

B. S. Zaporozhchenko, K. V. Kravets, D. A. Bondarets, O. V. Zubkov, K. P. Kirpichnikova
Odessa National Medical University
Odessa, Ukraine

ТАКТИЧНІ ТА ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, УСКЛАДНЕНИЙ ПЕРИТОНІТОМ І БІЛІАРНИМ СЕПСИСОМ

**Tactical and technical aspects of complex treatment of patients
with acute destructive cholecystitis complicated
with peritonitis and biliary sepsis**

Резюме

Мета роботи. Уточнити клініко-діагностичні критерії біліарного сепсиса (БС), зумовленого ускладненим гострим деструктивним холециститом, для розробки оптимальної тактики лікування.

Матеріали та методи. За 10 років, з 2009 по 2019 рр. в клініці хірургії № 2 Одеського національного медичного університету на базі Одеського обласного клінічного центру було оперовано 193 хворих з гострим деструктивним холециститом та холедохолітіазом, ускладнених перитонітом. Всі хворі з БС були розділені на дві групи. У першій групі 115 пацієнтам застосовані малоінвазивні лапароскопічні оперативні втручання. У другій групі 78 хворим виконано: лапаротомію, холецистектомію, холедохотомію і зовнішнє дренивання холедоха, а також зовнішнє дренивання ХАП.

Результати. У хворих з БС і обтураційною жовтяницею основне значення надавали активній хірургічній тактиці, пріоритетному застосуванню мініінвазивних технологій в поєднанні з інтенсивною інфузією і антибіотикотерапією. Важливе значення в лікуванні БС надавали також гемодинамічній і респіраторній підтримці, дезінтоксикації із застосуванням еферентних методів (гемосорбція, плазмаферез), раціональній антибіотикотерапії, імунокорекції, антиоксидантам, вітамінотерапії.

Висновки. Адекватно розпочате лікування із застосуванням сучасних методів діагностики і консервативної терапії, оперативних втручань в ранні строки, дозволяє знизити

Abstract

Purpose of the study. To clarify the clinical and diagnostic criteria of BS, caused by complicated acute destructive cholecystitis for the development of optimal treatment tactics.

Material and methods. 193 patients with acute destructive cholecystitis and choledocholithiasis, complicated by peritonitis, had surgery on the basis of Odessa regional clinical center in the clinic of surgery № 2. All patients with BS were divided into two groups. In the first group, 115 non-invasive laparoscopic surgical interventions were performed. In the second group, 78 patients were performed laparotomy, cholecystectomy, choledochotomy and external drainage of choledoch duct, as well as external drainage of CAL.

Results. In patients with BS and obstructive jaundice, prior emphasis was placed on active surgical tactics, the use of noninvasive technologies in combination with intensive infusion and antibiotic therapy. Of great importance in the treatment of BS was also given to hemodynamic and respiratory support, detoxification with the use of efferent methods (hemosorption, plasmapheresis), rational antibiotic therapy, immunocorrection, antioxidants, and vitamin therapy.

Conclusions. Adequately initiated treatment with the use of modern methods of diagnosis and conservative therapy, surgical interventions in the early stages, reduces the percentage of development of severe complications and the number of fatal cases in this pathology. In perspective, it is necessary to determine more precise markers of biliary sepsis at an early stage, to improve methods of endoscopic

відсоток розвитку важких ускладнень і кількість летальних випадків при даній патології. У перспективі необхідно визначити більш точні маркери біліарного сепсису на ранній стадії, удосконалити способи ендоскопічної хірургії та дезинтоксикаційного лікування.

Ключові слова: гострий деструктивний холецистит, біліарний сепсис, холангіогенний абсцес печінки.

surgery and detoxification treatment.

Keywords: acute destructive cholecystitis, biliary sepsis, cholangiogenic abscess of the liver.

ВСТУП

Важливу роль в етіології біліарного сепсису (БС) грає гострий холецистит, ускладнений перитонітом і бактеріальним абсцесом печінки (БАП). Пілефлебійтичні абсцеси складають 43%, криптогенні – 22%, холангіогенні – 14%, при виникненні яких летальність сягає 80% [1–3]. При несвоєчасно розпочатому і неадекватному лікуванні гостре запалення призводить до розвитку перитоніту і БС та септичного шоку в 58% випадків [1, 4, 5]. В даний час спостерігається збільшення числа пацієнтів з ускладненими формами жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), яка є частою причиною БС, що пов'язано з зниженням ефективності антибактеріальних препаратів в лікуванні гнійних захворювань, схильністю деструктивних форм гострого холециститу, гнійного холангіту до генералізації з утворенням множинних абсцесів печінки, жовчного та гнійного перитоніту [1, 6, 7]. Гострий деструктивний холецистит є одним з найбільш важких патологічних процесів. Питання діагностики та лікування цього захворювання є достатньо з'ясованими, але вимагають подальшого вивчення тому, що питання лікувальної тактики при різних формах жовчного перитоніту не узагальнені хірургічною спільнотою. Це стосується уточнення методів оперативного лікування у випадках локального та локально-розповсюдженого перитоніту. Багато хірургів виконують відкриті оперативні втручання при будь-яких формах перитоніту, також немає єдиної думки про оптимальні терміни оперативних втручань і їх способи та методи внутріпротокової санації жовчних проток [2, 3, 8].

На початковому етапі розвитку БС приєднується клініка генералізованої системної запальної відповіді, що характеризується наростаючою недостатністю дихальної, серцево-судинної систем, в подальшому приєднується клініка гострого ниркового пошкодження, що в підсумку призводить до поліорганної недостатності [2, 6, 7, 9]. Проблема раннього виявлення ознак захворювання і оптимізації його діагностики залишається важливою і актуальною. Деякі питання діагностики, лікувальної тактики, характеру і обсягу операцій при гострому калькульозному холециститі ще не вирішені остаточно. У 7,4–57% хворих спостерігаються різні піс-

ляопераційні ускладнення. Післяопераційна летальність складає 6,4–23,7%, а при поєднанні гострого деструктивного холециститу з обтураційною жовтяницею досягає – 13,2–68% і має тенденцію до зростання зі збільшенням віку пацієнтів.

Основною причиною летальності є прогресуюча печінкова недостатність з розвитком холангіогенних гнійних ускладнень, що ускладнює перебіг захворювання і збільшує летальність [3–5, 9]. Розробка оптимальних алгоритмів лікування пацієнтів з ускладненими формами ЖКХ, які базуються на об'єктивних прогностичних умовах перебігу захворювання та ступені тяжкості хворих є актуальною проблемою хірургічної гепатології. Неясні і не вирішені питання діагностики та комплексного лікування БС визначають перспективу пошуку в даному напрямку.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Уточнити клініко-діагностичні критерії БС, зумовленого ускладненим гострим деструктивним холециститом, для розробки оптимальної тактики лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За 10 років, з 2009 по 2019 рр. в клініці хірургії № 2 ОНМедУ на базі Одеського обласного клінічного центра було оперовано 193 хворих з гострим деструктивним холециститом та холедохолітіазом, ускладнених перитонітом. У 193 (16,4%) випадках виявлено біліарний сепсис (БС) (SIRS \geq 2, SOFA \geq 4). Серед 193 пацієнтів – 104 жінки та 89 чоловіків у віці від 22 до 80 років. Гострий холецистит виявлений в 95,4% випадках, резидуальний холедохолітіаз – в 4,6%. З 193 пацієнтів у 39 (20%) були холангіогенний абсцес печінки (ХАП). У 91% випадків абсцес знаходився в правій долі печінки, у 9% – в лівій, у 4 осіб абсцеси були множинні. Важкий перебіг БС відзначено у 35 (18,3%) хворих, септичний шок – у 7 (3,7%). Для діагностики БС застосовували (в різних поєднаннях) такі методи дослідження: клініко-лабораторні, ультразвукове (УЗД), комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію (КТ і МРТ), лапароскопію, черезшкірну черезпечінкову хо-

лангіографію, цитологічне і бактеріологічне дослідження крові, жовчі, вмісту абсцесів печінки. Для УЗД використовували сонографічний апарат Dornier-5200 (Франція) в режимі кольорового доплера з датчиками 3,5 і 5 МГц, для КТ – апарат СТ-9000 (General electric, США), для МРТ – Siemens (Німеччина). Для лапароскопії і втручань під її контролем використовували апарати і інструменти фірм Wolf і Karl STORZ (Німеччина). Діагностичні пункції виконувались голками 18–22 G. Траєкторію вибирали в зоні безпечного акустичного вікна. Використовували критерії діагностики сепсису і класифікації ACC/SCCM (1992); шкала SOFA; APACHE II; SAPS – II; A. Ваue; концепція PIRO; шкала оцінки сепсису по Руднову В. А; SAPS; SIRS [1, 7, 9]. Всі хворі з БС були розділені на дві групи. У першій групі 115 пацієнтам застосовані малоінвазивні лапароскопічні оперативні втручання. У другій групі 78 хворим виконано: лапаротомія, холецистектомія, холедохотомія і зовнішнє дренажування холедоха, а також зовнішнє дренажування ХАП.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Найбільш частими скаргами були: біль у правому підребер'ї і епігастрії – у 186 (96,2%) осіб, нудота – у 84 (43,4%), жовтяниця після нападу болю – у 159 (82,5%). Тріада Шарко була у 49 (25,3%) пацієнтів, а пентада Рейнольдса – у 12 (6,3%).

У клінічній картині БС спостерігали симптоми загальної інтоксикації, печінкової недостатності і енцефалопатії, які при неадекватному або пізно розпочатому лікуванні привели до розвитку поліорганної недостатності у 17 (8,8%) хворих. У 34,3% випадках лейкоцитоз перевищував $16,3 \times 10^9/\text{л}$. Вкрай важкий стан відповідало, за модифікованою шкалою APACHE II 20 і більше балів. Про холестатичний синдром свідчили підвищення активності лужної фосфатази в 1,8 рази, прямого білірубіну – в 9,5 рази, активності АсАТ і АлАТ (в 2,3 і 2,5 рази відповідно). Для діагностики тяжкого БС і біліарного септичного шоку враховували: наявність клінічних ознак синдрому системної запальної реакції; розвиток синдрому поліорганної недостатності; значення модифікованої шкали APACHE II більше 10 балів; ультразвукові ознаки біліарної гіпертензії; запальні зміни в магістральних жовчовивідних протоках; гіпербілірубінемію більше 25 мкмоль/л.

Бактеріологічне дослідження протокової жовчі, отриманої інтраопераційно і ендоскопічно, виявило наявність бактеріохолії у 93,6% обстежених. Найбільш часто виявляли *E. Coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* у вигляді монокультури або у вигляді зміша-

ної інфекції (75,6%), найбільше в поєднанні з золотистим стафілококом. Вивчені штами були найбільш чутливі до цефалоспоринів III–IV покоління і карбапенемами, макролідів.

У хворих з БС і обтураційною жовтяницею основне значення надавали активній хірургічній тактиці, пріоритетному застосуванню мініінвазивних технологій в поєднанні з інтенсивною інфузією і антибіотикотерапією. Пацієнтам були виконані такі операції: ендоскопічна папілоскопічна фінктеротомія (ЕПСТ) з літоекстракцією, ЛХЕ та дренажуванням черевної порожнини, ліфтингова ЛХЕ та дренажуванням черевної порожнини, відкрита холецистектомія та дренажуванням черевної порожнини – у 41,1% пацієнтів.

ЕПСТ з літоекстракцією і промиванням холедоха антисептичними розчинами, з подальшою ЛХЕ через 5–7 днів – у 20%; ЛХЕ, видалення конкрементів з холедоха через куксу протоки, холедохостомія, за Холстедом – у 14,5%; через шкірну, черезпечінкова холангіостомія при високому ризику – у 7,8%; термінова лапаротомія, холецистектомія, холедохотомія, зовнішнє дренажування холедоха за Холстедом або Вишневським – у 16,6%.

Важливе значення в лікуванні БС надавали також гемодинамічній і респіраторній підтримці, дезінтоксикації із застосуванням еферентних методів (гемосорбція, плазмаферез), раціональній антибіотикотерапії, імунокорекції, антиоксидантам, вітамінотерапії. Померли 22 (11,4%) з 193 хворих внаслідок наростання явищ сепсису і поліорганної недостатності, з них 6 (5,3%) – після застосування мініінвазивних і 16 (21,5%) – після відкритих оперативних втручань.

ВИСНОВКИ

Гострий деструктивний холецистит та холедохолітиаз є основними етіологічними факторами розвитку гострого холангіту, ХАП і БС. Застосування сучасних лапароскопічних методів лікування гострого холециститу ускладненого перитонітом і ХАП та БС, із застосування адекватної антибіотикотерапії, дозволяє значно поліпшити результати. При несвоєчасно розпочатому лікуванні можливе формування важких ускладнень у вигляді сепсису і септичного шоку. Адекватно розпочате лікування із застосуванням сучасних методів діагностики і консервативної терапії, оперативних втручань в ранні строки, дозволяє знизити відсоток розвитку важких ускладнень і кількість летальних випадків при даній патології. У перспективі необхідно визначити більш точні маркери біліарного сепсису на ранній стадії, удосконалити способи ендоскопічної хірургії та дезінтоксикаційного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Akhladze GG, Tsereteli IY. Abscesses of the liver. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2006; 1 (11): 97–105.
2. Alperovich, BI. Liver surgery. M.: GEOTAR-Media, 2010, 352 pp.
3. Alvarez Perez, JA, González JJ, Baldonado RF, Sanz L et al. ,Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. Am J Surg. 2001; 181 (2): 77–186.
4. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis «Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock». Intensive Care Med. 2001; 27 (1): S49–62.
5. Moore LJ, Moore FA, Jones SL, Xu J, Bass BL. Sepsis in general surgery: a deadly complication. American J Surgery. 2009; 198 (6): 868–874. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.025
6. Veliyev NA, Islamov VF. Systemic inflammatory response and indicators of organ dis-liver function in patients with abdominal sepsis. Klinicheskaya Khirurgiya. 2011; 3: 38–40.
7. Korolkov, AY. Cholangitis and biliary sepsis - etiopathogenesis and therapeutic tactics. Infektsii v khirurgii. 2001; 1–4 (3): 20–24.
8. Johannsen EC, Sifri CS, Lawrence CM. Pyogenic liver abscesses. Infect. Disease Clinics of North America. 2000; 14 (3): 547–556.
9. Ilchenko, FN, Serbu MM, Gordienko AI. Peculiarities of pathogenesis and prophylaxis of endogenous into-as a risk factor for biliary sepsis in patients with complicated bile duct nocturnal diseaseю. Suchasni medychni tekhnolohiyi. 2010; 1: 13–17.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2019

П. О. Герасимчук, В. О. Шідловський, Д. Б. Фіра

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України»
Тернопіль, Україна

P. O. Gerasymchuk, V. O. Shidlovskiy, D. B. Fira

The State Higher education institution «I. Horbachevsky Ternopil State medical university of Ministry of health of Ukraine»
Ternopil, Ukraine

ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТУПНІ НА ТЛІ ВАКУУМНОЇ ТЕРАПІЇ

The wound process variants course in patients with diabetic foot syndrome in the vacuum therapy background

Резюме

Мета роботи. Вивчити ефективність вакуумної терапії в лікуванні гострого та хронічного ранового процесу у хворих з СДС в залежності від патогенетичної форми ураження.

Матеріали та методи. Вивчено вплив вакуумної терапії на перебіг гострого і хронічного ранового процесу у 231 хворого з нейропатичною та ішемічною формою синдрому діабетичної стопи, протягом 2014–2017 років. Оцінку динаміки ранового процесу проводили на основі клінічних, планіметричних, мікробіологічних, морфологічних методів, а також показників мікроциркуляції в перирановій ділянці.

Результати. Вакуумна терапія гострих і хронічних ран у хворих з різними патогенетичними формами СДС, дозволяє стабілізувати перебіг ранового процесу, стимулювати регенераторні процеси в рані, поліпшити локальну мікроциркуляцію ($p < 0,05$). Це, в свою чергу, дозволяє в більш короткі терміни підготувати рану до закриття одним з методів пластичної хірургії або створити сприятливі умови для її самостійної епітелізації.

Висновок. Вакуумна терапія ран у хворих з синдромом діабетичної стопи, є ефективним методом лікування, який дозволяє скоротити терміни стаціонарного лікування хворих з нейропатичною формою синдрому діабетичної стопи на $4,3 \pm 1,7$ ліжко-дня, а хворих з ішемічною формою на $4,1 \pm 1,9$ ліжко-дня, що має не тільки медичне, а й соціальне значення.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, вакуумна терапія ран.

Abstract

Purpose of the study. Study the effectiveness of vacuum therapy in the treatment of acute and chronic wound process in patients with diabetic foot syndrome, depending on the pathogenetic form of the lesion.

Materials and methods. The effect of vacuum therapy on the course of acute and chronic wound process in 231 patients with neuropathic and ischemic form of diabetic foot syndrome was studied during 2014–2017. Evaluation of the dynamics of the wound process was carried out on the basis of clinical, planimetric, microbiological, morphological methods, as well as microcirculation indices in the area around the wound.

Results. Vacuum therapy of acute and chronic wounds in patients with different pathogenetic forms of diabetic foot syndrome, allows to stabilize the course of wound process, stimulate regenerative processes in the wound, improve local microcirculation ($p < 0,05$). This, in turn, allows a shorter time to prepare a wound for closure by one of the methods of plastic surgery or create favorable conditions for its independent epithelization.

In patients with ischemic lesions (chronic arterial insufficiency of the third degree), the carrying out of vacuum therapy by standard method leads to an intensification of the pain syndrome. This causes the need to apply an initial negative pressure in the system in the range of 70–80 mm Hg, which makes it possible to stop pain during the day. At 2–3 days of the postoperative period, negative pressure is established at standard values.

Conclusion. Vacuum therapy of wounds in patients with diabetic foot syndrome is an effective method of treatment that allows the doctor to reduce

the duration of treatment of patients in hospital with a neuropathic form of diabetic foot syndrome on average $4,3 \pm 1,7$ bed-days, and patients with ischemic form on average $4,1 \pm 1,9$ bed-days, which has both medical and social significance.

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic foot, negative-pressure wound therapy.*

ВСТУП

У всьому світі цукровий діабет (ЦД) визнаний медичним співтовариством одним з найважливіших неінфекційних захворювань, поширеність якого набула масштабів пандемії [1, 2]. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), кількість хворих на ЦД зараз становить понад 415 млн. осіб на землі, до 2030 року вона збільшиться до 439 млн., а до 2035 року – 592 млн. [3–5].

Протягом життя у 4,6–25% хворих з цукровим діабетом розвивається синдром діабетичної стопи (СДС). За даними IDF від 25 до 47% випадків госпіталізації хворих з ЦД пов'язано з ураженням стоп. Лікування цієї групи пацієнтів поглинає близько 10% національних бюджетів охорони здоров'я, досягаючи 4,6–13,7 млрд. дол. в різних країнах [4, 6].

На сучасному етапі лікування хворих з СДС ще не можна визнати задовільним, так як у 15–25% хворих на ЦД, СДС служить безпосередньою причиною високих ампутацій нижніх кінцівок. Останнім часом, в місцевому лікуванні ран все більшого значення надають використанню вакуумної терапії, позитивний ефект якої описаний в цілому ряді робіт. Однак, у хворих з СДС цей метод місцевого лікування ран вивчений недостатньо, особливо при різних формах захворювання.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити ефективність вакуумної терапії в лікуванні гострого та хронічного ранового процесу у хворих з СДС в залежності від патогенетичної форми ураження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне, порівняльне дослідження хворих основної (в процесі лікування ранових дефектів використовувалася вакуумна терапія ран) і контрольної (вакуумна терапія не застосовувалася) груп пацієнтів. Рандомізація пацієнтів проводилася по таблиці випадкових чисел.

З метою формування груп, були використані наступні критерії: вік, стать, тип, тяжкість, компенсація і тривалість цукрового діабету, патогенетична форма СДС, вид і глибина ранового процесу.

Класифікація уражень нижніх кінцівок

проводилася, за глибиною ураження (класифікація Меггі-Вагнера) і по патогенетичним формам захворювання (класифікація I-го Міжнародного симпозиуму з діабетичної стопи, Нідерланди, 1991). Змішану форму ураження окремо не виділяли, а пацієнти цієї групи були розподілені між нейропатичною (НФ) і ішемічною формою (ІФ) ураження, відповідно показників периферичної гемодинаміки. Також хворі були розподілені на пацієнтів з гострими і хронічними ранами.

Критерії включення: вік від 24 до 78 років; цукровий діабет 2 типу; наявність СДС з ураженням стопи II-IV ступеня, за класифікацією Меггі-Вагнера.

Критерії виключення: ураження стопи 0, V ступеня; критична ішемія нижніх кінцівок; хворі, які підлягали ревазуляризуєчому втручанням на артеріальному судинному руслі нижніх кінцівок.

Дослідження проведено в умовах клініки загальної хірургії Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (хірургічне відділення Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги). На момент надходження хворим проводилося комплексне клінічне і лабораторне дослідження, за загальноприйнятими методиками. Лабораторні тести проведені в лабораторії Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги.

Всім хворим проводилося комплексне диференційоване патогенетичне хірургічне лікування і консервативна терапія, із застосуванням препаратів простого інсуліну, розвантаження ураженої кінцівки, до моменту загоєння ранових дефектів.

У хворих з гострими гнійно-некротичними ураженнями стоп проводилася хірургічна обробка з проведенням, за показаннями, ампутацій пальців або сегментів стопи. У пацієнтів з хронічними ранами виконували їх хірургічну обробку. Після обробки патологічного вогнища, пацієнти були розподілені на досліджувані групи.

Основна група. Пацієнтам проводилася постійна вакуумна терапія ран в діапазоні негативного тиску від – 80 до – 120 мм рт. ст. із застосуванням апарату вакуумної терапії «АГАТ-ДНІПРО» (Україна) і стандартних перев'язувальних наборів V. A. C. Granufoam Dressing (США). Перев'язки проводилися кожні 3–5 днів в залежності від ступеня ексудації і ди-

наміки перебігу ранового процесу.

Контрольна група. Пацієнтам проводилося місцеве лікування ран відповідно фаз ранового процесу, з використанням антисептиків (діоксидин, хлоргексидин, повідон-йод) і мазей на гідрофільній основі (левосин, левомеколь, офлокаїн) з щоденними перев'язками.

В ході дослідження проводили оцінку динаміки протікання ранового процесу на основі зміни площі ран, цитологічної картини, характеру мікрофлори, морфологічних змін тканин рани і показників мікроциркуляції в перирановій ділянці. Також в динаміці вивчали зміни клінічної картини і інтегральних гематологічних індексів ендогенної інтоксикації.

Вивчення динаміки змін площі ран під час лікування проводили планометричним методом, за методикою Л. М. Попової (1941). Динаміку зростання грануляційної тканини і обсягу ранового дефекту вивчали гідрометричним методом [10].

Цитологічне дослідження мазків-відбитків з рани проводили за допомогою методу М. П. Покровської, М. С. Макарова (1942) в модифікації М. Ф. Камаєва (1954) [11, 12].

Мікробіологічне дослідження ранового ексудату з ідентифікацією мікроорганізмів і вивченням їх чутливості до антибактеріальних препаратів проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського [13, 14].

Морфологічні дослідження тканин ран проводили на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського. Матеріали для дослідження отримували шляхом інцизійної біопсії під час оперативних втручань або при перев'язках. Виготовлення та забарвлення гістологічних препаратів гематоксиліном і еозином проводили, за загальноприйнятими методиками з подальшим світлооптичним дослідженням.

Дослідження мікроциркуляції в пері рановій ділянці проводили методом лазерної доплерівської флоурометрії, за допомогою апарату «ЛАКК-02» (ЛАЗМА, Росія) і обробкою даних, за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми.

Проведення даного дослідження було схвалено на засіданні локального етичного комітету Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (протокол № 4 від 26 березня 2014), а при розгляді результатів його проведення, порушень правил біоетики не встановлено (протокол № 33 від 11 січня 2016).

У всіх хворих, що були включені у дослідження, отримано письмову інформовану згоду на запропоновані методи дослідження і лікування.

Всі отримані числові результати проходили статистичну обробку, за допомогою пакетів

прикладних програм S-plus 2000, Excell. З використанням тестів Шапіро-Уїлкі, Колмогорова-Смирнова проводили оцінку характеру розподілу ознак. Описові статистичні дані представлені в вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення, m – стандартне відхилення. Категоріальні змінні представлені в процентних співвідношеннях. Статистична достовірність показників у хворих основної та контрольної груп визначалася з розрахунком t -критерію Ст'юдента при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз проведених досліджень показав, що використання вакуумної терапії при лікуванні гострих і хронічних ран у хворих з СДС має позитивний ефект на місцевому та системному рівні.

У хворих з НФ СДС формування здорової грануляційної тканини починалося з $(4,61 \pm 0,96)$ дня, а до $(6,43 \pm 0,48)$ дня ранові поверхні були готові для проведення їх пластичного закриття одним з методів пластичної хірургії (накладання вторинних швів, аутодермопластика). У контрольній групі пластичне закриття ран було можливо тільки з $9,42 \pm 1,46$ доби ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ІФ СДС формування грануляційної тканини починалося з $6,53 \pm 1,14$ дня ($p < 0,02$), і рани були готові до пластичного закриття на $8,76 \pm 1,25$ день (контрольна група – $12,48 \pm 1,94$ день; $p < 0,05$).

Розвиток активної крайової епітелізації ран на тлі вакуумної терапії у хворих з НФ відзначено з $4,64 \pm 1,12$ дня. Швидкість епітелізації на 3–4 день становила 2,9%, а на 6–7 день – 3,9% щодня ($p < 0,05$). У пацієнтів з ІФ цей показник був таким: поява активної крайової епітелізації відзначено на $6,15 \pm 0,47$ день, а швидкість епітелізації на 3–4 день становила 1,8%, а з 6–7 дня – 2,8% щодня ($p < 0,05$).

Також значно зменшувався і обсяг ранових дефектів. При НФ ураження цей показник склав відповідно: після хірургічного втручання $18,96 \pm 0,46$ см³, на 4–5 день – $11,14 \pm 0,24$ см³ (на 41,24%), на 7–8 день – $5,28 \pm 0,12$ см³ (на 72,15%; $p < 0,05$).

У пацієнтів з ІФ ураження, динаміка зменшення обсягу ран була такою. Після операції – $16,92 \pm 0,18$ см³, на 4–5 день – $10,28 \pm 0,24$ см³ (на 39,24%), на 7–8 день – $7,82 \pm 0,68$ см³ (на 50,63%; $p < 0,05$).

У момент надходження у всіх хворих контрольних і основних груп відзначався некротичний або дегенеративно-запальний тип цитограм. Вже на 3-ю добу лікування із застосуванням вакуумної терапії у 36,8% хворих з НФ і у 20,3% з ІФ СДС з'являється запальний тип цитограм. На 6-ту добу у 50,0% з НФ і у 3,6% з ІФ відзначена поява регенераторних типів цитограм, що давало можливість провести

пластику ран. На 9-ту добу відсоток регенераторних типів цитогам склав для НФ 83%, для ІФ – 67,9% (контроль 53,9% і 41,6% відповідно). На 14-ту добу регенераторний тип цитогам відзначений у 94,5% і 78,6% хворих основних груп (контроль – 69,3% і 62,7%) відповідно ($p < 0,05$).

Разом з цим відзначено і позитивні зміни з боку мікробної контамінації ран. На момент надходження у хворих всіх груп найбільш часто виділялися стафілококи, мікрококи, коринебактерії, стрептококи, ентеробактерії, псевдомонади, із загальною середньою колонізацією ран $7,42 \text{ lg КУО/г}$. На 3-ю добу вакуум-терапії відзначалося зменшення щільності мікроорганізмів, яка не мала статистичної достовірності. Тільки кількість стафілококів зменшувалася на достовірному рівні ($p < 0,05$). Починаючи з 6-ї доби лікування загальна щільність мікроорганізмів у хворих основних груп склала $(3,69 \pm 0,45) \text{ lg КУО/г}$, що було достовірно нижче, ніж в контрольних групах $(5,88 \pm 0,66) \text{ lg КУО/г}$ ($p < 0,05$). Відзначено і значне зменшення видового складу мікрофлори в ранах.

Використання постійної вакуумної терапії в лікуванні ранових дефектів дало можливість значно поліпшити показники місцевої мікроциркуляції. Вже на 3-ю добу у хворих з НФ ураження основні показники зростали в середньому в 2 рази в порівнянні з контрольними величинами ($p < 0,001$).

У хворих з ІФ ураження, при хронічній артеріальній недостатності I-III ступеня, збільшення цих показників так само мало статистично достовірний характер і залежало від вираженості останньої ($p < 0,01$ – $0,001$). Вже до 6-ї доби лікування показники мікроциркуляції в цій групі хворих були значно вище критичних показників ($p < 0,05$), що дозволяло вирішувати питання про пластичне закриття ран.

При морфологічному дослідженні тканин взятих з ділянок ранових дефектів, було встановлено, що вже на 5-ту добу використання вакуумної терапії, відзначалися позитивні зміни тканин, які свідчили про перехід ранового процесу з фази запалення в фазу регенерації. На 10-ту добу лікування формувалася масив грануляційної тканини з високою щільністю тонкостінних судин і переважною інфільтрацією лейкоцитами і лімфоцитами. Загалом, морфологічна картина грануляційної тканини на цьому етапі відповідала змінам, які відзначалися у хворих груп порівняння тільки на 15-ту добу лікування.

Вакуумна терапія ран позитивно впливає і на динаміку клінічного перебігу ранового процесу. Больовий синдром купується на 2–3 день лікування ($p < 0,001$). У ці ж терміни відзначається достовірне зменшення місцевих проявів гострого запального процесу. У хворих з НФ СДС набряк м'яких тканин достовірно зменшувався в серед-

ньому на $(2,46 \pm 0,84)$ день ($p < 0,01$), гіперемія тканин на $(2,16 \pm 0,48)$ день ($p < 0,01$), інфільтрація тканин навколо ран на $(3,25 \pm 0,82)$ день ($p < 0,01$). У пацієнтів з ІФ СДС набряк м'яких тканин достовірно зменшувався на $(2,52 \pm 0,42)$ день ($p < 0,01$), гіперемія тканин на $(3,12 \pm 0,64)$ день ($p < 0,01$), інфільтрація тканин навколо ран на $(3,96 \pm 0,84)$ день ($p < 0,05$).

В цей же період часу у всіх хворих зникали явища лімфангоїту і лімфаденіту. Пацієнти відзначали покращення загального стану, зменшення больового синдрому, нормалізацію температури тіла, покращення сну і апетиту, в той час, як в контрольній групі ці показники стабілізувалися лише на 5–6 добу лікування ($p < 0,001$).

У 19 хворих з ішемічною формою ураження (хронічна артеріальна недостатність III ступеня), проведення вакуумної терапії, за стандартною методикою призвело до посилення больового синдрому. Це зумовило необхідність встановити початковий негативний тиск в системі 70–80 мм рт. ст., що разом з прийомом анальгетиків дозволило протягом доби купувати біль. На 2–3 добу післяопераційного періоду негативний тиск встановлювали на стандартні величини, без подальшого розвитку побічних ефектів.

Проведені дослідження дозволили встановити виражений позитивний вплив вакуумної терапії на перебіг гострого і хронічного ранового процесу у хворих з СДС, що проявлялося стимуляцією процесів регенерації, зменшенням площі і обсягу ран, зменшенням мікробної контамінації і посиленням локальної мікроциркуляції у хворих, як з нейропатичною, так і ішемічною формою СДС.

Всі хворі, які були включені в дослідження, були співставлені між собою за площею і глибиною ураження. По показах, хворим проводилося оперативне лікування, яке дозволяло при гострих ранах провести максимально можливу хірургічну обробку гнійно-некротичного процесу, а при хронічних ранах – провести хірургічну стимуляцію репаративних процесів.

Подальше застосування вакуумної терапії в місцевому лікуванні ран дозволило значно активувати регенераторні процеси, які достовірних відмінностей при гострих і хронічних ранах не мали ($p < 0,5$).

Вакуумна терапія ран має виражений стимулюючий вплив на регенераторні процеси в ранах. В середньому на 3–5 днів раніше стабілізується цитологічна картина мазків-відбитків з превалюванням регенераторних типів цитогам, прискорюються процеси формування здорової грануляційної тканини і крайової епітелізації з скороченням площі і обсягу ранових дефектів. Також відзначено значну мікробну деконтамінацію ран, з зниженням рівня мікробного забруднення нижче критичного рівня і зникненням стрептококів, мікрококів і аероб-

них бактерій. Поліпшуються показники мікроциркуляції в рані, які зростали майже в 2 рази в порівнянні з початковими показниками. Причому у хворих з НФ ураження ці зміни настають раніше і носять більш виражений характер, ніж у хворих з ІФ СДС. Це можна пояснити кращим кровопостачанням тканин, від якого залежать процеси регенерації.

Схожі дані були отримані і в роботах інших дослідників, які відзначають позитивний вплив вакуумної терапії на перебіг ранового процесу [7–9].

Позитивний вплив вакуумної терапії ран на рановий процес дає можливість в більш короткі терміни підготувати рану до закриття одним з методів пластичної хірургії (в середньому на $3,5 \pm 1,4$ днів), або створити сприятливі умови для її самостійної епітелізації. Це в комплексі скорочує середні терміни стаціонарного лікування хворих при гострих ранах на ($4,3 \pm 1,7$) ліжко-днів при НФ ураження і на ($4,8 \pm 2,4$) ліжко-днів при ІФ СДС. При хронічних ранах терміни стаціонарного лікування скорочуються у хворих з НФ ураження на ($4,6 \pm 0,3$) ліжко-днів, при ІФ – на ($3,4 \pm 1,4$) ліжко-днів, що має не тільки медичне, а й соціальне зна-

чення.

З огляду на невеликий обсяг вибірки хворих і нетривалі терміни спостереження, необхідно продовжити дослідження з метою розробки оптимальних диференційованих схем і параметрів вакуумної терапії в лікуванні ранових дефектів у хворих з СДС, в залежності від патогенетичної форми, площі і глибини ураження.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що вакуумна терапія може використовуватися в місцевому лікуванні гострих і хронічних ран у хворих з різними патогенетичними формами СДС з позитивним ефектом. Вона дозволяє стабілізувати перебіг ранового процесу, поліпшити локальну мікроциркуляцію, стимулювати регенераторні процеси в рані. Це, в свою чергу, дозволяє в більш короткі терміни підготувати рану до закриття одним з методів пластичної хірургії або створити сприятливі умови для її самостійної епітелізації.

ЛІТЕРАТУРА

- Maslova OV, Suntsov YI. Epidemiologiya sakharnogo diabeta i mikrososudistykh oslozhnenii. Sakharnyi diabet. 2011; 3: 6–11.
- Suntsov YI, Bolotskaya LL, Maslova OV, Kazakov IV. Epidemiologiya sakharnogo diabeta i prognoz ego rasprostraneniya v Rossiiskoi Federatsii. Sakharnyi diabet. 2011; 1: 15–19.
- International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF Guidance on the management and prevention of foot problems in diabetes 2015. Amsterdam. 2015 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://iwgdf.org/guidelines/>.
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011; 11 (2): 98–107. DOI: 10.1038/nri2925
- Shaw J.E, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 87 (1): 4–14. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.007
- Dedov II. Sakharnyi diabet – opasneishii vyzov mirovomu soobshchestvu. Vestnik RAMN. 2012; 1: 7–13. DOI: 10.15690/vramn.v67i1.103
- Zaitseva EL, Tokmakova AY. Vakuum-terapiya v lechenii khronicheskikh ran. Sakharnyi diabet. 2012; 3: 45–49.
- Schintler MV. Negative pressure therapy: theory and practice. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28 (1): 72–77. DOI: 10.1002/dmrr.2243.
- Krivoshchekov EP, Elshin EB. Rol vakuum-terapii v kompleksnom lechenii oslozhnennykh form diabeticheskoi stopy. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk. 2014; 16 5(4): 1286–1288.
- Abaev YK. Rany i ranevaya infektsiya: spravochnik khirurga. Rostov-na-Donu, Feniks, 2006, 427.
- Pokrovskaya MP, Makarov MS. Tsitologiya ranevogo eksudata, kak pokazatel protsessa zazhivleniya ran. Moscva, 1942, 42.
- Kamaev MF. Infitsirovannaya rana i ee lechenie. Moscva, Meditsina, 1970.
- Metody obshchei bakteriologii: in three volumes, translation from English v – F. Gerkharta (ed). Moscow, Mir, 1984.
- Khoulta D et al (ed). Opredelitel bakterii Berdzhii: in two volumes, translation from English v. Moscva, Mir, 1997.

Стаття надійшла до редакції 04.03.2019

Б. О. Матвійчук, Я. А. Король, Я. З. Патер, Р. Л. Бохонко, О. П. Цимбала
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Львів, Україна

B. O. Matvijchuk, Y. A. Korol, Y. Z. Pater, R. L. Bokhonko, O. P. Tymbala
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Lviv, Ukraine

КЛІНІЧНА ОЦІНКА СЕПСИС-1 І СЕПСИС-3 У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ХІРУРГІЧНУ АБДОМІНАЛЬНУ ПАТОЛОГІЮ

The clinical evaluation of sepsis-1 and sepsis-3 in patients with acute surgical abdominal pathology

Резюме

Мета роботи. Порівняння застосування сепсис-1 і сепсис-3 у клінічній практиці серед пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 3302 пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією, яких оперовано в клініці кафедри хірургії та ендоскопії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, за період з 2008 до 2018 рр. У 272 (8,2%) – виявлено ознаки абдомінального сепсису (АС). Грам-негативна флора (*E. coli* у 198 (72,8%) хворих) була найчастішою причиною інфекції. Оцінювали клініко-лабораторні характеристики, які визначаються для стратифікації пацієнтів, за класифікаціями сепсис-1 та сепсис-3.

Результати. Пацієнтів стратифіковано, за шкалою сепсис-1, з яких у 227 (83,5%) діагностовано АС, за критеріями шкали сепсис-3 (SOFA ≥ 2). Летальність серед хворих з сепсис-1 становила 41,2% (112/272) та серед осіб з сепсис-3 – 45,4% (103/227). За допомогою сепсис-3 виключено 45 (16,5%) пацієнтів; показники APACHE II та SOFA, тривалість перебування в стаціонарі у цього контингенту були суттєво нижчими; летальних випадків не виявлено. Відтак, діагностичні критерії сепсис-3 суттєво зменшують число пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією, ускладненою АС, у порів'язанні з сепсис-1. Важливою є діагностична цінність різних факторів, які дають змогу раннього виявлення сепсису, за відсутності ідеального стандарту.

Висновок. Показники сепсис-3 дають більшу інформативність у діагностиці та стадіюванні тяжкості АС.

Abstract

Purpose of the study. Comparison Sepsis-1 and Sepsis-3 use in clinical practice at patients with acute surgical abdominal pathology.

Materials and methods. The treatment results of 3302 patients with acute surgical abdominal pathology, which were operated at the clinic of the Chair of surgery and endoscopy at Lviv Danylo Halytskyi national medical university in 2008–2018 are analysed. In 272 (8,2%) cases there were signs of abdominal sepsis (AS). Gram-negative flora (*E. coli* in 198 (72,8%) of patients) was the most common cause of infection. We evaluated clinical and laboratory characteristics, which are used for stratification of patients according to classifications Sepsis-1 and Sepsis-3.

Results. Patients were stratified using Sepsis-1, of which 227 (83,5%) were diagnosed using Sepsis-3 (SOFA ≥ 2). Mortality among patients with Sepsis-1 was 41,2% (112/272), among those with Sepsis-3 – 45,4% (103/227). Using Sepsis-3, 45 (16,5%) patients were excluded; values of APACHE II and SOFA, as well as length of stay in these patients was significantly lower; no deaths occurred. Therefore, diagnostic criteria of Sepsis-3 significantly reduce the number of patients with acute surgical abdominal pathology, complicated AS, compared with Sepsis-1. Diagnostic value of various factors that allow early detection of sepsis in the absence of an ideal standard is important.

Conclusion. Indicators of Sepsis-3 are informative in the diagnosis and staging of abdominal sepsis.

Keywords: acute abdominal surgical pathology, abdominal sepsis, Sepsis-1, Sepsis-3, mortality.

Ключові слова: гостра абдомінальна хірургічна патологія, абдомінальний сепсис, сепсис-1, сепсис-3, летальність.

ВСТУП

Сепсис – глобальна проблема світової системи охорони здоров'я, яка всупереч численним науковим дослідженням патологів, хірургів, анестезіологів, фахівців у галузі інтенсивної терапії залишається остаточно не вирішеною. В клініці прийнято виділяти абдомінальний сепсис (АС), який здебільшого являє собою дифузний перитоніт, що може ускладнити перебіг гострих захворювань та травматичних уражень органів черевної порожнини: стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишок, паренхіматозних органів та внутрішніх геніталій у жінок. Він є основною причиною післяопераційної летальності у хворих з гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини і вважається одним з найважливіших різновидів хірургічного сепсису, сягаючи 30,1–39,6% у загальній його структурі [2]. Незважаючи на значний прогрес хірургії у лікуванні дифузного перитоніту, який є найчастішим різновидом АС, частота летальних випадків суттєво не зменшується. Причиною цього є зростаюча складність вибору адекватної протимікробної терапії, полімікробне інфікування та інші фактори [1]. Особливостями АС у хірургічних хворих є наявність численних або резидуальних вогнищ інфекції, швидке включення механізму неконтрольованої транслокації мікроорганізмів та токсинів, розвиток інфекційно-токсичного шоку та поліорганної недостатності, асоціативна полімікробна інфекція, висока летальність, що обумовлює необхідність чіткого дотримання трьох основних принципів лікування, а саме – адекватної хірургічної санації запального вогнища, оптимізованої антимікробної терапії, стандартизованої системної коригуючої інтенсивної терапії [1, 2].

Абдомінальний сепсис, незважаючи на активну розробку проблеми, залишається вкрай небезпечним ускладненням з високою, як на сьогодні летальністю [1, 3, 4]. Важливим аспектом розвитку АС та летальності залишається формування синдрому поліорганної недостатності (Multiple Organ Deficiency Syndrome – MODS), летальність внаслідок якого сягає 53%. Характерною особливістю синдрому поліорганної дисфункції при АС є швидке ураження позаабдомінальних органів та систем, що пов'язують із масивною транслокацією асоціацій мікроорганізмів, токсинів та формуванням патофізіологічних вадних кіл, які посилюються активним синтезом цитокінів та інших біологічно активних речовин ендогенного походження [1, 5].

Однією з гостро значущих проблем є зміна

критеріїв діагностики і відповідно, класифікації сепсису. У 1992 р. погоджувальною конференцією американської асоціації пульмонологів та лікарів інтенсивної терапії було запропоновано класифікацію, згідно з якою виокремлено сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок [1, 6]. Діагноз сепсису був правомірним, за наявності у хворого вогнища інфекції та не менше, ніж двох з чотирьох можливих факторів синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) [1, 5]. Перегляд концепції сепсису у 2016 р. призвів до появи міжнародного консенсусу «Сепсис-3», згідно з яким сепсис визначено, як життєзагрожуючу органну дисфункцію, спричинену дисрегуляцією відповіді організму на інфекцію. Дисфункцію органів рекомендовано визнавати при значенні індексу SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) два і вище, що асоціюється з госпітальною летальністю поза 10%. Шкала SOFA передбачає врахування низки факторів, зокрема кількості тромбоцитів периферичної крові, концентрації білірубину та креатиніну у плазмі, PaO₂ та оцінки свідомості, за шкалою Глазго, середнього артеріального тиску [1, 5]. Такий набір критеріїв, передусім PaO₂, не є можливий до визначення у більшості лікарень країн, які розвиваються, відтак, оцінка дисфункції органів, за шкалою SOFA та діагностика сепсису, адресована лікарям відділень інтенсивної терапії. Хірургам рекомендовано використовувати спрощену, «швидко» qSOFA (quick SOFA), згідно з якою критеріями сепсису є порушення свідомості (індекс ком Глазго нижче 15), тахіпноє 22/хв і більше та систолічний артеріальний тиск 100 мм рт. ст. і нижче [1].

Підсумовуючи, слід сказати, що прийнятий міжнародний консенсус «Сепсис-3» істотно змінює сформовані впродовж майже 25 років уявлення про діагностику сепсису великого загалу лікарів у світі. Прийом його для клінічного застосування може бути шляхом до оптимізації результатів лікування цього важкого контингенту хірургічних хворих.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняння застосування Сепсис-1 і Сепсис-3 у клінічній практиці серед пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За ходом дослідження проаналізовано результати лікування 3302 пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією, яких оперовано в клініці кафедри хірургії та ендос-

копії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, за період з 2008 до 2018 рр. З них, у 272 (8,2%) виявлено ознаки АС. За нозологічним розподілом осно-

вними причинами цього ускладнення була біліарна патологія та виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки, ускладнена перфорацією (табл. 1).

Таблиця 1

Причини виникнення, частота та летальність серед хворих з АС

Нозологія	Загальна кількість	АС	%	Померло	Летальність при АС, %
Гострий деструктивний апендицит	1756	28	1,6	3	10,7
Ускладнення жовчно-кам'яної хвороби (гострий деструктивний холецистит, гнійний холангіт)	1101	92	8,4	33	35,9
Перфораційна виразка шлунка чи 12-палої кишки	263	45	17,1	22	48,9
Гострий деструктивний панкреатит	64	18	28,1	9	50
Перфорація тонкої кишки різного генезу	39	30	76,9	12	40
Колоректальний рак, ускладнений перфорацією	34	26	76,5	16	61,5
Перфорація дивертикула товстої кишки	28	23	82,1	13	56,5
Абсцес печінки	17	10	58,8	4	40
Разом	3302	272	100	112	41,2

Виникнення АС є причиною високої летальності серед цієї низки хворих; особливо критичними є показники при панкреатогенній та перитонеальній формах цього ускладнення.

Джерело інфекції було визначено в усіх цих пацієнтів, причому, за результатами бактеріологічних досліджень переважала Грам-негативна флора (*E. Coli* у 198 (72,8%) хворих). Сепсис-1 визначено, як інфекційно індукований ССЗВ, діагностика якого полягала у наявності щонайменше двох таких ознак упродовж перших 24 год перебування у стаціонарі: частота дихальних рухів понад 20, тахікардія понад 90 уд/хв, лейкоцитоз понад 12 тис/мкл та гарячка понад 38 °С. Сепсис-3 встановлено у осіб з наявним джерелом інфекції плюс показник SOFA два і більше впродовж першої доби.

За ходом дослідження оцінювали клініко-лабораторні характеристики, які визначаються для стратифікації пацієнтів за класифікаціями Сепсис-1 та Сепсис-3. Отримані результати обробляли за допомогою пакету програм «Statistica for Windows 5.5» (StatSoft USA, 1998).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік усіх 272 пацієнтів з АС становив $59,7 \pm 16,8$ років, переважали чоловіки (158 осіб – 58,1%). Середній показник, за шкалою APACHE II був $14,7 \pm 6,5$. Загальна летальність в опрацьованій групі склала 41,2%. Ускладнення гострої хірургічної абдомінальної патології АС призводило до збільшення перебування хворих у стаціонарі, зокрема, середня кількість ліжко-днів, проведених у відділенні інтенсивної терапії та анестезіології становила 8 (4–15) дб, загальний час перебування у стаціонарі – 27 (12–35) дб. У 236 (86,8%) випадків виявлено позитивний ріст культури мікроорганізмів абдомінальних інфекцій.

Усіх пацієнтів з наявним джерелом абдомінальної інфекції визначено, за двома або більше критеріями ССЗВ. Встановлено поступове зростання показника летальності залежно від числа факторів, однак сигніфікантної різниці, за наведеними цифрами не виявлено (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів з АС за критеріями Сепсис-1

Показники	ССЗВ 2	ССЗВ 3	ССЗВ 4	p
Кількість пацієнтів (n, %)	164 (60,3%)	78 (28,7%)	30 (11%)	
APACHE II	$12,4 \pm 5,23$	$14,3 \pm 6,28$	$17,3 \pm 7,62$	0,115
SOFA (медіана)	5 (3–8)	6 (4–8)	6 (4–10,5)	0,060
Кількість л-днів	19 (12–25)	24 (15–30)	28 (22–35)	0,604
Кількість л-днів у ВАІТ	6 (4–12)	7 (4–13)	8 (5–15)	0,814
Летальність	28,9%	35,8%	44,2%	0,335

Пацієнтів стратифіковано, за шкалою Сепсис-1, з яких у 227 (83,5%) діагностовано АС, за критеріями шкали сепсис-3 (SOFA \geq 2). Відповідно, досліджено сигніфікантну різницю серед показників летальності та тяжкості патологічного процесу (табл. 3).

Летальність серед хворих з Сепсис-1 становила 41,2% (112/272) та серед осіб з Сепсис-3 –

45,4% (103/227).

Як видно з наведеного, за допомогою Сепсис-3 виключено 45 (16,5%) пацієнтів, у яких попередньо шкалою Сепсис-1 діагностовано АС. Показники APACHE II та SOFA, тривалість перебування в стаціонарі у цього контингенту були суттєво нижчими; летальних випадків не виявлено.

Таблиця 3

Характеристика пацієнтів з АС за критеріями Сепсис-3

Показники	SOFA < 2	SOFA 2–10	SOFA \geq 10	p
Кількість пацієнтів (n, %)	45 (16,5%)	184 (67,6%)	43 (15,8%)	
APACHE II	8,5 \pm 3,15	15,4 \pm 5,6	24,6 \pm 4,8	0,001
Кількість л-днів	17 (12–25)	24 (12–35)	22 (5–32)	0,658
Кількість л-днів у ВАІТ	3 (2–4)	6 (4–12)	8 (4–20)	0,004
Летальність	0%	28,9%	62,8%	0,001

Відтак, діагностичні критерії Сепсис-3 суттєво зменшують число пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією, ускладненою АС, у порівнянні з Сепсис-1. Важливою є діагностична цінність різних факторів, які дають змогу раннього виявлення сепсису, за відсутності ідеального стандарту. Мотивація заміщення діагностичних критеріїв сепсис-1 на SOFA-базовані ознаки Сепсис-3, які мають прогностичну валідність щодо визначення летальності, спричинена статистично більшим їх впливом на хворих з верифікованим джерелом інфекції, ніж ССЗВ.

Фактично, ці результати не можна вважати несподіваними, оскільки ССЗВ і SOFA являють собою різні поняття. Оцінка стану хворого, за системою SOFA відображає його тяжкість при появі ознак АС та дає змогу провести певне стадіювання. Критерії ж ССЗВ представляють собою

лише клінічно фізіологічну реакцію організму господаря на інфекцію, не відзначаючи в результаті тяжкості патологічного процесу. Саме тому недоцільно порівнювати прогностичну цінність між непрогностичним індикатором (ССЗВ) та відповідним, який призначений для прогнозування результатів (SOFA).

ВИСНОВКИ

1. Найчастішими формами АС є біліогенна та перитонеальна.
2. Виникнення АС є основною причиною летальності серед хворих з гострою хірургічною абдомінальною патологією.
3. Показники Сепсис-3 дають більшу інформативність у діагностиці та стадіюванні тяжкості АС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Matviichuk BO. Abdominal sepsis – Problem aspects of diagnosis and treatment. *Zdorovia Ukrainy*. 2016; 4 (26): 41.
2. Sydoruk RI, Fomin PD, Khomko OI. Abdominal sepsis: state modern of the problem. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. 2011; vol. 10, 3 (37): 176–183.
3. Cheng B, Li Z, Wang J et al. Comparison of the Performance Between Sepsis-1 and Sepsis-3 in ICUs in China: A Retrospective Multicenter Study. *Shock*. 2017; 48 (3): 301–306. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000868.
4. Fang X, Wang Z, Yanget J et al. Clinical Evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 in the ICU. *Chest*. 2018; 153 (5): 1169–1176. DOI: 10.1016/j.chest.2017.06.037.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
6. Vincent JL, Mira JP, Antonelli M. Sepsis: older and newer concepts. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 237–240. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00522-6.

Стаття надійшла до редакції 06.03.2019

I. A. Криворучко¹, В. В. Бойко^{1,2}, Є. В. Мушенко^{1,2}, А. Г. Дроздова¹

¹Харківський національний медичний університет МОЗ України
Харків, Україна

²ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України»
Харків, Україна

I. A. Krivoruchko¹, V. V. Boyko^{1,2}, Y. V. Mushenko^{1,2}, A. G. Drozdova¹

¹Kharkiv National Medical University Ministry of Health of Ukraine
Kharkiv, Ukraine,

²Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery NAMS of Ukraine
Kharkiv, Ukraine

ХІРУРГІЧНЕ ТА ІНТЕРВЕНЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОЇ ПАНКРЕАТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Surgical and intervention treatment of secondary pancreatic infections

Резюме

Вступ. Багато експериментальних та клінічних досліджень покращили наше розуміння патофізіології гострого панкреатиту. Сьогодні не існує розбіжностей щодо термінів та основних показань до операцій при цьому захворюванні, але досі існують різні хірургічні підходи.

Методи. Проведено ретро- та проспективне двуцентрове контрольоване дослідження у 582 хворих на гострий панкреатит, яких лікували у 2004–2018 роки. Вік хворих склав $53 \pm 12,5$ років. Використовували класифікацію захворювання згідно рекомендацій міжнародного Консенсусу 2012 року. Пацієнтів, включених в дослідження, лікували відповідно з рекомендаціями IAP/APA (2013), адаптованими до місцевих ресурсів та процедур. З 582 хворих, 387 (66,5%) хворим легкої та середньої важкості проводили комплексне лікування, у тому числі 89 хворим були зроблені операції. Згідно цілей та завдань дослідження інших хворих було розподілено на дві групи: основна група – 103 хворих на вторинну панкреатичну інфекцію, у яких застосовувалась тактика лікування «step-up approach»; група порівняння – 92 хворих, у яких застосовували відкриті хірургічні втручання.

Результати. В групі порівняння використовували відкриту некроектомію та дренивання. Післяопераційні ускладнення виникли у 52 (56,2%) хворих. Після операції 26 пацієнтів (28,3%) померли, у 19 була 30-добова летальність і у 7 – 90-добова. В основній групі 62 (60,2%) пацієнтів лікувалися шляхом черезшкірного контрольованого УЗД-втручання, 26 (25,2%) – шляхом відіолапароскопічної некроектомії та

Abstract

Introduction. Many experimental and clinical studies have improved our understanding of the pathophysiology of acute pancreatitis. Today, there are no disagreements over the timing and basic indications for surgery in this disease, but there are still various surgical approaches.

Methods. A retrospective and prospective two-center controlled study was conducted in 582 patients with acute pancreatitis treated in 2004–2018. Age of patients was $53 \pm 12,5$ years. The classification of the disease was used according to the recommendations of the International Consensus 2012. Patients included in the study were treated in accordance with the IAP/APA (2013) recommendations adapted to local resources and procedures. Of 582 patients, 387 (66,5%) patients with mild to moderate heaviness performed complex treatment, including 89 patients undergoing surgery. According to the goals and objectives of the study, other patients were divided into two groups: the main group – 103 patients with secondary pancreatic infection, who used the tactic of treatment «step-up approach»; a comparison group – 92 patients with open surgical intervention.

Results. In the comparison group were used open necrosectomy and drainage. Postoperative complications have arisen in 52 (56,2%) patients. After surgery died 26 patients (28,3%), 19 had a 30-day mortality and 7 had a 90-day mortality of them. In the main group 62 (60,2%) patients were treated by percutaneous controlled ultrasound intervention, 26 (25,2%) by videolaparoscopic necrosectomy and drainage and at 5 (4,9%) drainage through the wall of the stomach or duodenum. In 10 (9,7%) open operations were performed (minilumbotomy, upper medial, left or right-winged minilaparotomy with

дренування, 5 (4,9%) – дренуванням через стінку шлунка або дванадцятипалої кишки. Ще у 10 (9,7%) були виконані відкриті операції (мінілюмботомія, верхньосерединна, ліво- або правопідреберна мінілапаротомія з формуванням мініоментобурсостоми) з панкреатичною некрозентеректомією, у тому числі у 5 хворих – локальні декомпресивні VAC-лапаростомії. Після операційні ускладнення виникли у 33 (32%) хворих. Після операції 15 пацієнтів (14,6%) померли, у 6 з них була 30-добова летальність та у 9 – 90-добова. При порівнянні двох стратегій лікувально-тактичного підходу кількість післяопераційних ускладнень та летальність були меншими, ніж в групі хворих, яким виконувались тільки відкриті оперативні втручання ($\chi^2 = 6,976, p = 0,031$).

Висновок. Наше дослідження показало, що індивідуалізований підхід у пацієнтів на вторинну панкреатичну інфекцію з застосуванням тактики «step-up approach» забезпечує зменшення кількості лапаротомних панкреатичних некрозектомій і дозволяє відкласти «відкриті» хірургічні втручання на період після 4-го тижня від початку захворювання та знизити число післяопераційних ускладнень і летальність ($\chi^2 = 6,976, p = 0,031$).

Ключові слова: гострий панкреатит, вторинна панкреатична інфекція, діагностика, тактика «step-up approach», хірургічне лікування.

ВСТУП

У глобальному масштабі гострий панкреатит (ГП) є найбільш поширеним захворюванням підшлункової залози (ПЗ). Епідеміологічні оцінки, що наведені в дослідженні, свідчать, що зростання захворюваності спостерігається у всьому світі [1]. За даними ВООЗ (2016) було виявлено 33–74 випадки на 100 000 осіб/рік в різних країнах світу і 1–60 смертей на 100 000 осіб/рік при ГП. Аналіз на основі регіонів показав, що випадки ГП та смертності були значно вищими в американському регіоні, ніж у регіонах Європи та Західної частини Тихого океану. Тільки в США ГП призводить до щорічного надходження до лікарень 270 000 хворих, а стаціонарні витрати перевищують 2,5 млрд. доларів. Смертність при ГП становить від 1 до 2% в цілому, некроз ПЗ розвивається у 10–20% хворих, асоціюється з місцевими та системними ускладненнями і більшою високою смертністю, яка досягає 30% [2]. Вторинна панкреатична інфекція (ВПІ) є подальшим фактором, що часто веде до негативних наслідків, діагностується приблизно у 40% пацієнтів і пов'язана з високою смертністю, яка перевищує 40% при розвитку системних ускладнень [3].

До недавнього часу стандартом лікування ВПІ була відкрита хірургічна некрозектомія.

formation of mini-bursostomy) with pancreatic necrosectomy, including at 5 decompressive VAC-laparostomy local access. Postoperative complications have arisen in 33 (32%) patients. After surgery died 15 patients (14,6%), 6 had a 30-day mortality and 9 had a 90-day mortality of them. When comparing the two strategies of the treatment-tactical approach, the number of postoperative complications and mortality were lower than in the group of patients who performed only open surgical interventions ($\chi^2 = 6,976, p = 0,011$).

Conclusion. The our research showed that an individualized approach to patients with secondary pancreatic infection using the step-up approach provides a reduction in the number of laparotomic pancreatic necrosectomies and allows postponing «open» surgical interventions for a period after the 4th week from the onset of the disease and reducing the number of postoperative complications and mortality ($\chi^2 = 6,976, p = 0,031$).

Keywords: acute pancreatitis, secondary pancreatic infection, diagnostics, tactics «step-up approach», surgical treatment.

Ця процедура викликала сильну запальну реакцію, яка часто призводила до тривалої мультиорганної недостатності (MODS) та вторинних місцевих ускладнень, пов'язаних з виконанням операції, таких як кровотеча і шлунково-кишкові нориці [4]. Методика «step-up approach» в лікуванні ВПІ була впроваджена останнім часом та включає черезшкірне дренування, транслюмінальну ендоскопічну некрозектомію через шлунок або дванадцятипалу кишку, лапароскопічну некрозектомію та заочеревинний хірургічний дренаж [5, 6].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити результати з використанням мінімально інвазивних втручань у порівнянні з відкритою некрозектомією у пацієнтів з ВПІ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ми провели ретро- та проспективне двуцентрове контрольоване дослідження у 582 хворих на ГП, які з 2004 по 2018 роки знаходилися на лікуванні в Харківській обласній клінічній лікарні та ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України». Жінок було 248 (42,6%), чоловіків – 334 (57,4%).

Вік хворих варіював від 18 до 79 років, при цьому середній вік пацієнтів склав $53 \pm 12,5$. Більшість хворих була працездатного віку (від 21 до 60 років) – 91,4% (532 хворих). У першій фазі ГП було госпіталізовано 344 хворий (59,1%) – $5,1 \pm 2,8$ доби з моменту початку захворювання, у другій – 89 (15,3%), що склало $16,5 \pm 8,1$ доби від початку захворювання, а в терміни більше 4 тижнів від початку захворювання – 149 хворих (25,6%). Використовували класифікацію захворювання згідно рекомендацій міжнародного Консенсусу 2012 року [7]. Пацієнтів, включених в дослідження, лікували відповідно з міжнародними рекомендаціями, адаптованими до наших місцевих ресурсів і процедур [8]. Критерії виключення були післяопераційними, гострий панкреатит, відсутність клінічних та лабораторних даних ВПІ, яку підозрювали при тривалій лихоманці ($> 38,5^\circ$ протягом > 5 днів) разом з підвищеним лейкоцитів крові та РСТ (визначали, за допомогою напівкількісного тесту «BRAHMS ПКТ-Q», (BRAHMS Aktiengesellschaft, Німеччина), або появи нової органної недостатності, або газу при МСКТ в межах панкреатичних та/або перипанкреатичних колекторів, або при наявно-

ті комбінації цих факторів. Остаточний діагноз ВПІ у ряду хворих визначався після позитивного мікробіологічного результату проби, зібраної аспірацією під УЗД-навігацією чи КТ-навігацією, або після операції. При дослідженні були зібрані дані: пацієнт, характеристика (стать, вага, висота, індекс маси тіла), оцінка дисфункції органів (за шкалою SOFA), характеристика ГП (етіологія, відсоток некротизованої паренхіми ПЗ), характер лікування (ШВЛ, інотропна підтримка, штучна нирка, тривалість перебування у ВРІТ), види хірургічних втручань, характер ускладнень, результати (30-добова летальність, місцеві ускладнення, 90-добова летальність) [9].

З 582 хворих, 298 хворим легкої та середньої важкості проводили консервативне лікування, 89 хворим, яких було оперовано в інших лікувальних закладах, виконувались відповідні оперативні втручання (66,5%). Згідно цілей та завдань дослідження інших хворих було розподілено на дві групи: основна група – 103 хворих на ВПІ, у яких застосовувалась тактика лікування «step-up approach»; група порівняння – 92 хворих, у яких застосовували відкриті хірургічні втручання. Дизайн дослідження представлено на рисунку 1.

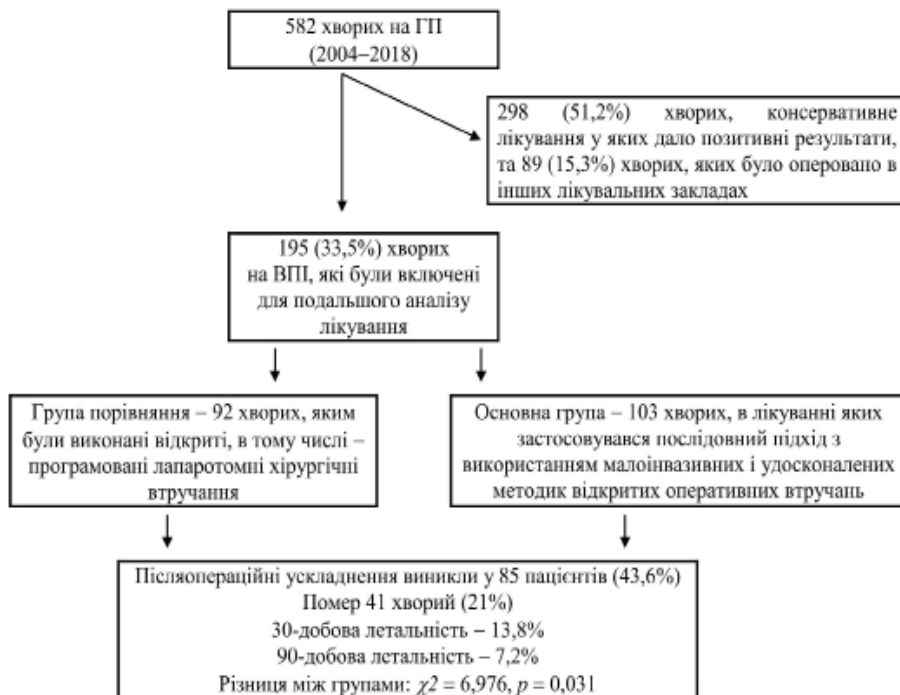


Рис. 1. Дизайн дослідження та результати лікування хворих на ВПІ

Статистична обробка даних проводилася з використанням статистичного програмного пакету StatSoft Statistica 6.0. Для визначення відмінностей в клінічній картині розподілених згідно класифікації ГП, в тому числі та при розвитку їх ускладнень, використовували дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса та медіанний критерій, рангові непараметричні критерії порівняння законів розподілу та їх

характеристик (в т. ч. центральних тенденцій): двовибірковий тест Колмогорова-Смирнова, критерії Вальда-Вольфовіца і Манна-Уїтні, аналіз таблиць зв'язаності номінальних ознак. Значимість зв'язків між кростабульованими змінними оцінювалася, за допомогою критерію χ^2 . У всіх випадках перевірка статистичних гіпотез проводилася при довірчій імовірності більше 95%. Для оцінки адекватності порівнянь та точності

якості прогнозу використовувався метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis). Оптимальне співвідношення між чутливістю та специфічністю методу прогнозування обиралося на підставі критерію Парето [10]. Прогностичну ефективність моделей оцінювали шляхом дискримінації, за індексом AUC. Ефективність моделі: обмежена – при $AUC \geq 0,70$; хороша – при $AUC \geq 0,80$; чудова – при $AUC \geq 0,90$

РЕЗУЛЬТАТИ

Серед етіологічних причин розвитку ГП у 195 хворих переважали аліментарний (в т. ч. алкогольний) фактор, що з'явився причиною захворювання у 114 пацієнтів (58,5%), і біліарний генез захворювання – у 74 хворих (37,9%), ще в 7 випадках (3,6%) ГП був ідіопатичним. При цьому наявність гострого некрозу ПЗ було відзначено в 38 спостереженнях (19,5%), гострих панкреатичних/періпанкреатичних рідинних скупчень – у 41 хворого (21%), їх поєднань – у 84 (43,1%), панкреатичних постнекротичних псевдокіст – у 25 пацієнтів (12,8%), відмежованих некротичних скупчень – в 7 випадках (3,6%). За типом ураження заочеревинних клітинних просторів переважали хворі з лівим верхнім – 86 (44,1%) і правим верхнім – 52 (26,7%) варіантами. Рідше зустрічалися лівий нижній – 17 (8,7%), правий нижній – 18 (9,2%) і центральний – 22 типи (11,3%).

У зв'язку з тим, що при вирішенні питання про вибір програми лікування наявність ускладнень ГП відіграє принципову роль, а їх своєчасна діагностика є надзвичайно важливою, був проведений пошук найбільш, для підтвердження, значущих клінічних ознак. В якості основних симптомів ВПІ були виділені ті, які найбільш часто зустрічаються: біль, слабкість, нудота і блювота, порушення стільця, зниження маси тіла, наявність в черевній порожнині інфільтрату, лихоманка (вище 38 °С), лейкоцитоз (вище $12 \times 10^9/\text{л}$), зсув лейкоцитарної формули вліво, наявність жовтяниці; підвищення ШОЕ (у чоловіків вище 10, у жінок – 15), концентрація РСТ сироватки крові. Проведена статистична обробка отриманих даних дозволила виділити найбільш значущі критерії: наявність лихоманки, лейкоцитозу та зсуву лейкоцитарної формули вліво, підвищення концентрації РСТ ≥ 2 нг/мл і ШОЕ ≥ 30 мм/год. При цьому найбільш сильний зв'язок ознаки з наявністю ускладнень спостерігалася для концентрації РСТ ($r = 0,979$) та наявності лихоманки ($r = 0,693$) при наявності інфікованого некрозу. За результатами парних порівнянь для інфікованих постнекротичних панкреатичних/парапанкреатичних скупчень рідини були виявлені тільки два значимих статистично достовірні клінічні ознаки наявності усклад-

нень: присутність лихоманки та підвищення концентрації РСТ сироватки крові ≥ 2 нг/мл. При цьому, судячи, за значенням кореляцій Гамма, рівень прогормона має більшу діагностичну значимість ($r = 0,978$), ніж підвищення температури тіла хворого ($r = 0,777$). У пацієнтів на гострі інфіковані псевдокісти ПЗ найбільш діагностично значущими ознаками виявилися концентрація РСТ ≥ 2 нг/мл ($r = 0,961$), наявність лейкоцитозу ($r = 0,735$) зі зсувом лейкоцитарної формули вліво ($r = 0,688$). У хворих на інфікований відмежований осередок панкреонекрозу найбільш діагностично значущим були концентрація РСТ ≥ 2 нг/мл ($r = 0,999$), наявність лихоманки ($r = 0,615$) та підвищення ШОЕ ≥ 40 мм/год ($r = 0,531$ – жінки, $r = 0,374$ – чоловіки).

До недавнього часу, в якості стандартного хірургічного лікування підозрюваного або підтвердженого інфікованого панкреатичного некрозу (ІПН) ми використовували відкритий метод з виконанням лапаротомії (верхньо-середньої або підреберної поперечної), некрозектомії, дренивання (92 хворих, 100%), у тому числі – у програмованому режимі (14 хворих, 15,2%). Післяопераційні ускладнення у цієї групи хворих виникли у 52 (56,5%) хворих: ерозивні кровотечі (4 хворих, 7,7%), нориці ПЗ, шлунку та товстої кишки у 8 хворих (15,4%), MODS, що прогресувала у 40 хворих (76,9%). Після операції 26 пацієнтів (28,3%) померли: 14 (53,8%), які були оперовані до 2-х тижнів, 5 (19,2%), які були оперовані до 4-х тижнів та 7 (26,9%) – після 4-х тижнів захворювання. Тобто, у 19 померлих була 30-добова летальність і у 7 – 90-добова. При регресійному аналізі виявлено залежність післяопераційної летальності від наявності MODS до операції (AUC = 0,864, 0,95% ДІ – 0,778–0,896), після операції (AUC = 0,814, 0,95% ДІ – 0,783–0,877), та обмежена від поширеності некрозу ПЗ (AUC = 0,652, 0,95% ДІ – 0,583–0,745). Загалом, у 63 (68,5%) хворих цієї групи використовували некрозектомію та дренивання («закрита» методика) та у 29 (31,5%) – «відкрита» методика лікування, у тому числі у 6 (20,7%) з них – з використанням VAC-терапії. Більшість з них (94,6%) оперовані в строки до 4-х тижнів від моменту захворювання.

При аналізі частоти виникнення ускладнень виявлено, що достовірно частіше вони розвивалися у хворих на інфікований панкреонекроз, ніж при інфікованих постнекротичних панкреатичних/парапанкреатичних скупченнях рідини (ІПППСР), псевдокістах ПЗ ($\chi^2 = 14,571$, $p = 0,00001$) і відмежованому осередку панкреонекрозу (ВОП) ($\chi^2 = 10,428$, $p=0,001$). У таблиці 1 наведені значення критеріальних статистик Краскала-Уолліса і χ^2 для критерію медіан та їх рівні значущості (p), обчислені при виявленні відмінностей саме між ІПППСР, псевдокістами і ВОП по локалізації ускладнень.

Значення критеріальних статистик і їх рівні значущості при ускладненнях порожнинних утвореннях ПЗ

Локалізація ускладнення у ПЗ	Тест Краскала-Уолліса		Медіанний тест	
	H	p	χ^2	p
Голівка	2,23	0,328	2,2588	0,3232
Тіло	9,18	0,0101	9,3125	0,0095
Хвіст	3,42	0,1805	3,4718	0,1762
Поєднання	3,23	0,1984	3,2796	0,194
Чепцева сумка	10,4	0,0055	10,559	0,0051

Як видно з наведених даних, всі три форми порожнинних утворень ПЗ статистично різнилися тільки по локалізації ускладнень в тілі органу та в чепцевій сумці. При цьому, ускладнення в області тіла ПЗ спостерігалися достовірно рідше при ІПППСПР, ніж при псевдокістах (Mann-Whitney $U = 284,3$ $p = 0,011$) та ВОП (Mann-Whitney $U = 224,3$, $p = 0,002$) тієї ж локалізації (відмінностей між групами хворих з псевдокістами та відмежованому панкреонекрозу не виявлено: Mann-Whitney $U = 169,4$ $p = 0,475$), а при розташуванні псевдокіст в чепцевій сумці ускладнення спостерігались значно рідше, ніж при ІПППСПР тієї ж локалізації (Mann-Whitney $U = 219,3$ $p = 0,001$).

Стратегія лікування хворих на підозрюваний або підтверджений ІПН значно відрізнялась в основній групі. В цій групі 62 (60,2%) пацієнтів лікувалися шляхом черезшкірного контрольованого УЗД-втручання, 26 (25,2%) – шляхом відіолапароскопічної некрозектомії та дренивання, 5 (4,9%) – через стінку шлунку або дванадцятипалої кишки при ІПППСПР та псевдокістах. Ще у 10 (9,7%) були виконані відкриті операції (мінілюмботомія, верхньосередина, ліво- або правопідреберна мінілапаротомія з формуванням мініоментобурсостоми) з панкреатичною некрозектомією, у тому числі у 5 хворих – декомпресивні VAC-лапаростомії. У 44 з 62 пацієнтів (71%) пункційно-дренуючі інтервенції дозволили перервати ланцюг перебігу ГП, а пацієнти одужали без використання відкритих оперативних втручань. У 18 (29%) випадках такі процедури разом з комплексною консервативною терапією дозволили стабілізувати стан пацієнтів та стали етапом підготовки до подальшого хірургічного лікування: відеолапароскопічна ретроперитонеальна некрозектомія (VARD) виконана у 4 (22,2%) хворих, міні-лапаротомія – у 8 (44,4%), міні-люмботомія у 6 (33,3%) хворих. Післяопераційні ускладнення виникли у 33 (32%) хворих: ерозивні кровотечі (3 хворих, 9,1%), нориці товстої кишки (6 хворих, 18,2%), MODS, що прогресує (24 хворих, 72,5%). Після операції 15 пацієнтів (14,6%) померли: у 6 з них була 30-добова летальність (оперовані до 4-х тижнів від початку захворювання) та у 9–90-добова.

Відомо, що принципи оперативних втручань при

панкреонекрозу були закладені ще В. Моуніан у 1925 році, а основні хірургічні методи для контролю ВПІ та сепсису на протязі останніх 40 років включали [11]:

1) «Відкрити методику» лікування у вигляді некрозектомії, санації та відкритого ведення осередку інфекції [12];

2) Некрозектомію з плановими релапаротоміями та повторними санаціями осередку інфекції [13];

3) «Закрити методику» з некрозектомією, дрениванням та з безперервним промиванням чи без нього [14, 15].

Але й сьогодні принципи лікування некротичного панкреатиту і роль хірургії залишаються спірними. У 1990-х роках більше 60% пацієнтів на ГП лікувались з використанням відкритих втручань [16]. У 1991 році Е. L. Bradley та К. Allen рекомендували консервативне лікування стерильного некрозу ПЗ у відібраних випадках, а М. Gagner був першим, хто виконав та описав мінімально інвазивне відіолапароскопічне хірургічне лікування ВПІ в 1996 році, в тому числі: лапароскопічну ретроколичну, ретроперитонеоскопічну та трансгастральну процедури [17, 18].

В подальшому було висунуто гіпотезу про те, що черезшкірне дренивання осередків ІПН та рідинних колекторів може мати позитивний терапевтичний ефект. Ця рекомендація була заснована на клінічних спостереженнях, які свідчили про відсутність потреби максимального видалення всіх некротичних тканин для успішного лікування пацієнтів з ІПП. Виконуючи дренивання інфікованих рідинних скупчень, автори довели, що клінічний стан хворих може поліпшитися після цих втручань, а некротичні тканини можуть бути успішно оброблені в подальшому імунною системою пацієнта. Тобто, мета дренивання – видалення інфікованої рідини, а не некрозу [3–5, 19]. В Нідерландах групою дослідників було проведено проспективне, рандомізоване, багатоцентрове дослідження «A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis» [5]. Після діагностики некротичного панкреатиту або інфікованого некрозу ПЗ, пацієнти були випадковим чином розподілені на групу, у якій була використана тактика послідовного висхідного підходу, і групу, в якій хворим виконувалася відкрита хірургічна некрозектомія та дренивання. В основній

групі хворих підхід складався з черезшкірного або ендоскопічного дренирування з подальшою мінімально інвазивною відіолапароскопічною заочеревинною некрозектомією (VARD) при необхідності та санацією осередку ВПІ до клінічного та лабораторно підтвердженого поліпшення стану хворого. Близько 35% пацієнтам основної групи виконувались тільки черезшкірні дренирування та було досягнуто зменшення числа післяопераційних ускладнень та летальності при використанні тактики «step-up approach» для діагностики та лікування ВПІ. М. С. van Baal та співавт. (2011) також повідомили дані мета-аналізу, який включав 384 пацієнтів, у яких використовували методику черезшкірного дренирування рідинних скупчень при ППН в якості основного методу лікування [20]. При цьому дослідженні хірургічна некрозектомія була виконана у 56% пацієнтів і загальна летальність склала 17%, але інфікований некроз був підтверджений лише у 71% пацієнтів.

Аналіз результатів лікування хворих, що нами досліджувались, показав, що в обох групах хірургічне лікування ППН обиралося по-різному, індивідуально, відповідно до фаз та особливостей перебігу захворювання. У пацієнтів групи порівняння більшість операцій (87 хворих, 94,6%) виконувалась в строки до 4-х тижнів від моменту захворю-

вання, що безпосередньо впливало на результати лікування цієї категорії хворих. В основній групі хворих хірургічне лікування проводилося послідовно, починаючи з найменш інвазивних методів: пункційних, пункційно-дренуючих транскутанних та ендоскопічних. У 44 з 62 пацієнтів (71%) пункційно-дренуючі інтервенції дозволили перервати ланцюг перебігу ГП, а пацієнти одужали без використання відкритих оперативних втручань. У 18 (29%) випадках такі процедури разом з комплексною консервативною терапією дозволили стабілізувати стан пацієнтів та стали етапом підготовки до подальшого хірургічного лікування з застосуванням відкритих некрозектомій з мінідотупів.

Післяопераційні ускладнення відзначені у 85 пацієнтів (46,6%) обох груп. У всіх випадках відзначено 2 і більше ускладнень (в середньому $2,1 \pm 0,7$ на одного хворого). При порівнянні двох стратегій лікувально-тактичного підходу нами було встановлено, що в основній групі хворих, де використовувались принципи «step-up approach» щодо діагностики та лікування ВПІ, кількість післяопераційних ускладнень та летальності були меншими, ніж в групі хворих, яким виконувались тільки відкриті оперативні втручання ($\chi^2 = 6,976$, $p = 0,031$) (табл. 2).

Таблиця 2

Основні характеристики хворих на ВПІ

Характеристика	Група порівняння (n = 92)	Основна група (n = 103)	p
Вік у роках, медіана (IQR)	58 (47–65)	57 (45–64)	0,663
Індекс маси тіла в кг/м ² , медіана (IQR)	24 (21–29)	25 (22–30)	0,948
Чол/жін, n (%)	52/40 (56,5/43,5%)	56/47 (54,4/45,6%)	0,875
Причина ГП, n (%):			0,634
Алкоголь	56 (60,9%)	58 (56,3%)	
Холелітіаз	32 (34,8%)	42 (40,8%)	
Інші	4 (4,3%)	3 (2,9%)	
SOFA score, медіана (IQR)	12 (7–14)	12 (7–15)	0,965
Розповсюдженість некрозу, n (%):			1,000
Немає даних	22 (23,9%)	24 (23,3%)	
< 30%	27 (29,3%)	29 (28,2%)	
30–50%	28 (30,4%)	34 (33%)	
> 50%	15 (16,4%)	16 (15,5%)	
Лихоманка, > 38,5°C, n (%)	47 (51,1%)	52 (50,1%)	0,940
Лейкоцити крові 10 ⁹ л, медіана (IQR)	15,7 (12,2–17,3)	16,1 (12,8–18,2)	0,916
Рівень лактату крові (ммоль/л), медіана (IQR)	2,4 (1,8–4,1)	2,5 (2,0–3,9)	0,892
РСТ крові (нг/мл), n (%):			0,992
2–10, n (%)	16 (17,4%)	18 (17,5%)	
≥ 10, n (%)	5 (31,3%)	6 (33,3%)	
≥ 10, n (%)	11 (68,7%)	12 (66,7%)	
ШВЛ, n (%)	12 (13%)	13 (12,6%)	0,892
Катехоламіни, n (%)	19 (20,7%)	21 (20,4)	0,891
Штучна нирка, n (%)	5 (5,4%)	3 (2,9%)	0,625
Післяопераційні ускладнення, n (%)	52 (56,5%)	33 (32%)	0,043
30-добова летальність, n (%)	21 (19,6%)	6 (5,8%)	0,021
90-добова летальність, n (%)	5 (5,4%)	9 (8,7%)	

ВИСНОВОК

Дослідження показало, що індивідуалізований підхід у пацієнтів з ВПІ з застосуванням тактики «step-up approach» забезпечує зменшен-

ня кількості лапаротомних панкреатичних некрозектомій та дозволяє відкласти «відкриті» хірургічні втручання на період після 4-го тижня від початку захворювання та знизити число післяопераційних ускладнень та летальність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Xiao AY, Tan ML, Wu LM et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 1 (1): 45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8.
2. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 92: 2379–400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
3. Darrivere L, Lapidus N, Colignon N et al. Minimally invasive drainage in critically ill patients with severe necrotizing pancreatitis is associated with better outcomes: an observational study. *Critical Care*. 2018; 22: 321. DOI: org/10.1186/s13054-018-2256-x.
4. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (37): 13412–13423. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13412.
5. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al. A Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. *N. Engl. J Med*. 2010; 362: 1491–502. DOI: 10.1056/NEJMoa0908821.
6. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307:1053–1061. DOI: 10.1001/jama.2012.276.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
8. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatology*. 2013; 13 (4 Suppl 2) et-15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
9. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998; 26 (11): 1793–800.
10. Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Stat Inst Math Stat*. 1988; 16 (3): 1141–1154.
11. Moynihan B. ACUTE PANCREATITIS. *Ann Surg*. 1925; 81 (1): 132–142.
12. Bradley EL. Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. *Ann Surg* 1987; 206 (4): 542–550.
13. Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P et al. Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br J Surg*. 1991; 78 (5): 576–581.
14. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*. 1986; 91 (2): 433–438.
15. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA et al. Débridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg*. 1998; 228 (5): 676–684.
16. Beger HG, Büchler M, Bittner R et al. Necrosectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: results of a prospective clinical trial. *World J Surg*. 1988; 12: 255–262.
17. Bradley EL, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1991; 161 (1): 19–24; discussion 24–25.
18. Gagner M. Laparoscopic Treatment of Acute Necrotizing Pancreatitis. *Semin. Laparosc. Surg*. 1996; 3: 21–28.
19. Navalho M, Pires F, Duarte A et al. Percutaneous drainage of infected pancreatic fluid collections in critically ill patients: correlation with C-reactive protein values. *Clin. Imaging*. 2006; 30 (2): 114–119. DOI: 10.1016/j.clinimag.2005.09.026.
20. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2011; 98: 18–27. DOI: 10.1002/bjs.7304.

О. М. Бесєдін¹, С. О. Косульников², Л. М. Сторубель¹, С. І. Карпенко³, С. О. Тарнопольський²,
К. В. Кравченко², А. С. Кудрявцев¹, К. О. Синиця¹, Г. М. Пундік¹, Л. І. Карпенко¹

¹Комунальний заклад «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР
Дніпро, Україна

²Комунальний заклад «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»
Дніпро, Україна

³Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
Дніпро, Україна

O. M. Besedin¹, S. O. Kosulnikov², L. M. Storubel¹, S. I. Karpenko³, S. O. Tarnopolsky²,
K. V. Kravchenko², A. S. Kudryavtsev¹, K. O. Sinitsa, G. M. Pundik¹, L. I. Karpenko¹

¹Municipal institution «Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Clinical Hospital № 4» DRC
Dnipro, Ukraine

²Municipal institution «Dnipropetrovsk I. I Mechnikov Regional Clinical Hospital»
Dnipro, Ukraine

³State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»
Dnipro, Ukraine

ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНІ ІЗОЛЯТАМИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA У ХВОРИХ ВІДДІЛЕННЯ ГНІЙНО-СЕПТИЧНОЇ ХІРУРГІЇ

Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* isolates in patients of Surgical Infections Department

Резюме

Визначена роль ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* серед збудників хірургічної інфекції у відділенні гнійно-септичної хірургії, за 2018 рік. Досліджено антибіотикорезистентність шпитальних штамів *Pseudomonas aeruginosa* та визначені антибіотики з найбільшою ефективністю. Полірезистентними у матеріалі з ран виявилися майже половина культур *Pseudomonas aeruginosa* (19 штамів, 45,2%). Карбапенем резистентних *Pseudomonas aeruginosa* виявлено 47,1%. Із антибіотиків групи аміноглікозидів кращу чутливість показав тобраміцин (82,1%), амікацин був чутливим у половини протестованих мікроорганізмів (55,0%). Чутливість цефалоспоринових коливалася в діапазоні від 23,1% (цефоперазон), до 40,5% (цефтазідім). Не покращило ситуацію навіть використання захисної молекули сульбактаму 37,5% (цефоперазон/сульбактам). До фторхінолонів (ципрофлоксацин) чутлива третя частина бактерій. Високу антипсевдомонадну ефективність проявляли піперацилін з тазобактамом, фосфоміцин та колістин Е. Використання антисиньогнійного бактеріофагу було неефективним.

Ключові слова: шпитальні штами, антибіотикорезистентність, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

The role of *Pseudomonas aeruginosa* isolates among the pathogens of surgical infection in purulent-septic surgery department for 2018 is determined. Investigated the antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* hospital strains and the most effective antibiotics were investigated. Poly resistant in wound material were almost half of the cultures of *Pseudomonas aeruginosa* (19 strains, 45,2%). Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* was found to be 47,1%. Of the aminoglycoside group antibiotics, Tobramycin (82,1%) showed the best sensitivity, Amikacin was sensitive in half of the microorganisms tested (55,0%). The sensitivity of cephalosporins ranged from 23,1% (Cefoperazone) to 40,5% (Ceftazidime). Even the use of the Sulbactam protective molecule did not improve the situation: 37,5% (Cefoperazone/Sulbactam). For fluoroquinolones (Ciprofloxacin) sensitive third part of bacteria only. Piperacillin with Tazobactam, Fosfomycin, and Colistin E showed a high anti-pseudomonad efficacy. The use of anti-diarrhea bacteriophage was ineffective.

Keywords: hospital strains, antibiotic resistance, *Pseudomonas aeruginosa*.

ВСТУП

Проблема резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів залишається однією з найактуальніших у світі. Вона стосується не тільки медичної галузі, а й суспільства в цілому та є постійно діючим фактором глобальної біологічної небезпеки. За даними Центру по контролю і профілактиці захворювань (CDC) США, антибіотикорезистентні інфекції вже вражають близько 2 млн осіб в рік. Складність та масштабність загрози підкреслює той факт, що у 2016 році ця проблема була розглянута на Генеральній Асамблеї ООН і вперше глави держав прийняли на себе зобов'язання вжити дії щодо боротьби з першопричинами розвитку стійкості до протимікробних препаратів відразу в цілій низці секторів, перш за все в сфері охорони здоров'я і сільського господарства [1]. У 2019 році в Україні прийнятий Національний план дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів. Проте його імплементація на рівні стаціонару дасть результати через деякий час, а враховуючи появу мультирезистентних та панрезистентних шпитальних штамів мікроорганізмів, діяти потрібно негайно.

В нашій державі у хірургічних стаціонарах стійкість до протимікробних препаратів є суттєвою проблемою при лікуванні. Це пояснюється кількома чинниками, одним з яких є на жаль, недієва законодавча база, що спрямована на подолання антибіотикорезистентності (наказ МОЗ України № 489/111 від 24.12.2002 р., наказ МОЗ України від 04.04.2012 № 236 «Про організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів», спільний наказ МОЗ України та НАМН України від 7.07.2012 р. № 500/42 – створено Науковий центр з моніторингу антибіотикорезистентності мікроорганізмів неспецифічних інфекційних захворювань органів дихання та ін.). Окрім цього важливим чинником, що сприяє розвитку антибіотикорезистентності є неадекватна антибактеріальна терапія лікарями усіх ланок та спеціальностей, що стосується, як вибору антибактеріального препарату так і способу введення та тривалості лікування, тощо. Відсутній регіональний перелік шпитальних штамів та їх чутливості. В багатьох стаціонарах відсутній мікробіологічний паспорт (локальний мікробіологічний моніторинг) шпитальних штамів, що дозволить аналізувати спектр збудників та на основі цього робити висновки щодо антибактеріальної терапії та санітарних заходів. Отже, проблема антибіотикорезистентності досить широка та різноманітна, шляхи подолання у кожного свої, єдиного підходу немає, успіхи у її вирішенні різні.

Американська організація інфекційних хвороб визначила 6 ключових проблемних з позицій

надмірної поширеності в стаціонарах і множинної стійкості до антибіотиків нозокоміальних патогенів, серед яких *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкоміцин-резистентний *Enterococcus faecium* і продукуючи бета-лактамази розширеного спектра ентеробактерії (переважно *Escherichia coli* і *Klebsiella spp.*) [1, 2]. Перше місце серед особливо небезпечних мікроорганізмів посідає *Pseudomonas aeruginosa*, це пояснюється внутрішньою нечутливістю патогена до широкого спектру протимікробних препаратів і швидкістю придбання додаткових механізмів стійкості, а також застосуванням антибактеріальних препаратів широкого спектру дії та дезінфектантів – «селективний пресинг» [3].

Госпітальні штами *Pseudomonas aeruginosa* є клінічно важливим патогеном, що викликає різноманітні інфекційні процеси, такі як інфекції шкіри та м'яких тканин, дихальних та сечовідних шляхів, парапротезну інфекцію, в деяких випадках, особливо у пацієнтів з імунними дефектами, може викликати інфекції кровообігу та сепсис. Це сприяє гнійно-некротичним ускладненням, подовженням строків стаціонарного лікування та додатковим економічним витратам.

Pseudomonas aeruginosa – це неферментуюча грам-негативна бактерія, яка повсюдно зустрічається в природному водному середовищі. Цей умовно-патогенний у відношенні до рослин, тварин, і людини мікроорганізм є основною причиною розвитку інфекції у госпіталізованих пацієнтів з порушеннями імунітету.

Всюдисущість, неймовірна пристосованість і природна стійкість до багатьох миючих, дезінфікуючих і протимікробних препаратів ускладнює боротьбу з паличкою синьо-зеленого гною в медичних закладах. Колонізуючі штами *Pseudomonas aeruginosa* зазвичай виявляються у відділеннях з тривалим перебуванням пацієнтів (наприклад, опікові відділення), де їх майже неможливо викоринити, використовуючи класичні заходи інфекційного контролю.

Pseudomonas aeruginosa володіє природною стійкістю до більшості протимікробних агентів, завдяки вибірковій здатності запобігати проникненню різних молекул через зовнішню мембрану.

До класів антибіотиків, які зберігають свою активність, відносяться деякі фторхінолони (наприклад, ципрофлоксацин і левофлоксацин), аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин, тобраміцин, і амікацин), деякі бета-лактами (піперацілін-тазобактам, цефтазидим, цефепім, іміпенем, дорипенем і меропенем) і поліміксини (поліміксин В і колістин).

Стійкість *Pseudomonas aeruginosa* може розвиватися, за допомогою одного або декількох механізмів, в тому числі модифікації мішені дії протимікробних препаратів, активного виведення

антибіотику із клітини (ефлюкс), зниження проникливості зовнішніх мембран мікробної клітини та дії ферментів деградації. Стійкість може виникати при мутаційних змінах в геномі бактерії і за рахунок придбання плазмід, які несуть гени стійкості.

Занепокоєння викликає поява і розповсюдження штамів, які володіють множинною стійкістю до ліків (тобто стійких до трьох і більше класів антибіотиків, часто включаючи карбапенеми). Така стійкість частково пояснюється розповсюдженням карбапенемаз у цього виду бактерій. Особливе занепокоєння викликає стійкість до колістину, що допоки рідко зустрічається [4].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Покращити результати лікування інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* у хворих відділення гнійно-септичної хірургії шляхом аналізу антибіограм виділених культур та визначення ефективних антисиньогнійних антибіотиків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення проводили, за допомогою загальноприйнятого бактеріологічного дослідження – посіву матеріалу з ран на поживні середовища. Культури вивчали, за тинкторіальними, морфологічними та біохімічними властивостями. Для ідентифікації використовувалися комерційні поживні середовища та тест-системи. Дослі-

дження на чутливість культур до антимікробних препаратів проводили диско-дифузійним методом відповідно до регламентованого МОЗ України наказу від 05.04.2007 р. № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості до антибактеріальних препаратів» та з урахуванням клінічних рекомендацій «Європейського комітету по визначенню чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST)» [4, 5].

Перелік антибактеріальних препаратів для дослідження антибіотикочутливості *Pseudomonas aeruginosa* in vitro повинен включати цефтазідім, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, іміпенем, меропенем, доріпенем, піперацилін/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, так як саме він дозволяє виявити найчастіші фенотипи резистентності збудника. Проте це не завжди вдається зробити, адже відповідні диски іноді відсутні.

Для обробки отриманих результатів використовувалися описові методи математичної статистики з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і комп'ютерної програми WHONET 5,6.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні гнійно-септичної хірургії у 2018 р. проведено 648 досліджень матеріалу з ран. У 14% посівів ріст був відсутній (90 проб), 86% посівів контаміновані мікроорганізмами, виділено 558 культур.

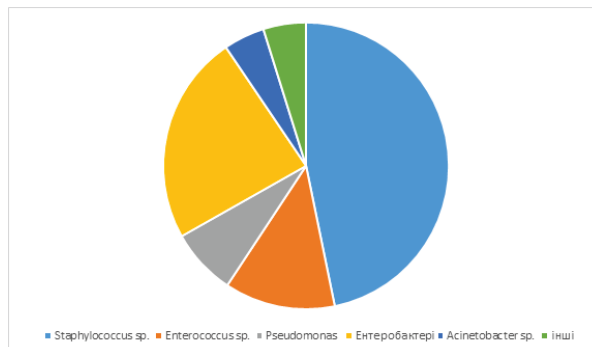


Рис. 1. Структура мікрофлори ран

Як видно із рисунка 1, *Pseudomonas aeruginosa* серед мікроорганізмів, виділених з ран у відділенні гнійно-септичної хірургії, знаходиться на третьому місці, за частотою виділення (42 ізоляти), що складає 7,5% (по Україні в хірургічних від-

діленнях 6,4%) від загальної кількості. Серед Гр-негативної флори паличка синьо-зеленого гною займає чільне місце. Розподіл виділених ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* наведений на рисунку 2.

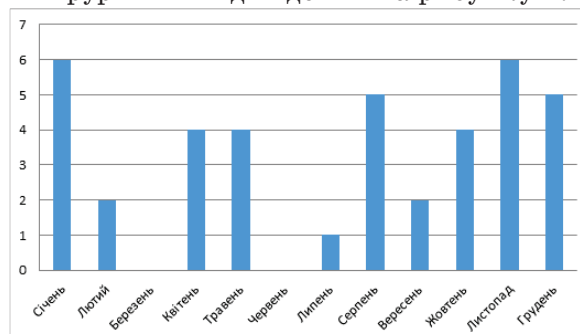


Рис. 2. Розподіл виділення *P. aeruginosa* за місяцями

За даними інформаційного бюлетеня ДУ «Центр Громадського здоров'я міністерства охорони здоров'я України» у 2017 р. при дослідженні матеріалу з ран у 20,5% було виявлено полірезистентні штами.

Серед усіх полірезистентних штамів, виділених з ран, в Україні переважали *Staphylococcus* – 36,1%, на другому місці *Pseudomonas aeruginosa* – 11,8%.

Множинна стійкість *Pseudomonas aeruginosa* визначається, як стійкість до

протимікробних препаратів із 3 і більше наступних груп: піперацилін-тазобактам, цефтазидим, фторхінолони, аміноглікозиди і карбапенеми [5, 6].

Антибіотикограма *Pseudomonas aeruginosa* в умовах нашого стаціонару визначалась до таких препаратів: амікацин, тобраміцин, цефтазідим, ципрофлоксацин, цефепім, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, іміпенем, меропенем, ципрофлоксацин, фосфоміцин.

Таблиця 1

Результати дослідження чутливості *P.aeruginosa* до антимікробних препаратів

Назва антибіотика	Резистентних (%)	Помірно-чутливих (%)	Чутливих (%)
Амікацин	42,5	2,5	55,0
Тобраміцин	7,1	10,7	82,1
Цефтазідим	57,1	2,4	40,5
Цефепім	67,6	2,2	29,7
Цефоперазон	61,5	15,4	23,1
Цефоперазон/сульбактам	62,5	0	37,5
Іміпенем	30,8	11,5	57,1
Меропенем	68,8	0	31,2
Ципрофлоксацин	63,4	4,9	31,7
Фосфоміцин	20,0	0	80,0

Полірезистентними (тобто, не чутливими до трьох і більше груп антибіотиків) у матеріалі з ран, які надходили на дослідження від пацієнтів відділення гнійно-септичної хірургії, виявилися майже половина культур *Pseudomonas aeruginosa* (19 штамів, 45,2%).

Карбапенем резистентних *Pseudomonas aeruginosa* виявлено 47,1% (в Україні, за даними бюлетеня ДУ «ЦГЗ МОЗУ» у 2017 р. 56,3%). Потрібно зауважити, що із групи карбапенемів краща чутливість спостерігається до іміпенему (57,1%), меропенем був чутливим лише у третині випадків (31,2%). Із антибіотиків групи аміноглікозидів кращу чутливість показав тобраміцин (82,1%), амікацин був чутливим у половини протестованих мікроорганізмів (55,0%). Цефалоспорино показали ще гірші результати. Їх чутливість коливалася в діапазоні від 23,1% (цефоперазон) до 40,5% (цефтазідим). Не покращило ситуацію навіть використання захисної молекули сульбактаму – 37,5% (цефоперазон/сульбактам). До фторхінолонів (ципрофлоксацин) чутлива третина бактерій. Також слід констатувати той факт, що майже у всіх виділених штамів шпитальної *Pseudomonas aeruginosa* була чутливість до фосфоміцину, але відсутність ін'єкційної форми на фармацевтичному ринку України не дозволяє проводити прицільну антибактеріальну терапію. До 90% штамів *Pseudomonas aeruginosa* мали досить високу чутливість до піперациліну/та-

зобактаму.

В гемо культурі *Pseudomonas aeruginosa* була виявлена у чотирьох хворих. Один із них – пацієнт відділення гнійно-септичної хірургії. Культура чутлива до амікацину, гентаміцину, меропенему, фосфоміцину, ципрофлоксацин, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепім, цефтазідим, цефтазідим/клавуланат.

Ізоляти *Pseudomonas aeruginosa* у хворих відділення гнійно-септичної хірургії були не чутливі до антисиньогнійного бактеріофагу у 90% випадків.

Також у комплексі заходів з лікування пацієнтів із шпитальною інфекцією *Pseudomonas aeruginosa*, окрім вищезазначених схем антибактеріальної терапії, включали ультразвукову кавітацію ран, яку проводили апаратом Sorring Sonosa 180 з додаванням в кавітаційний розчин гентаміцину, застосування високоактивних антисептиків (гіпохлорид натрію, октенісепт тощо), переведенням, за можливістю хворих в режим амбулаторного лікування, бо це ізолює хворого від джерела інфекції та посиленню санітарних заходів у стаціонарі.

Таким чином застосування запропонованого підходу до лікування шпитальної інфекції *Pseudomonas aeruginosa* сприяло повній її ерадикації та потребувало додаткових хірургічних обробок ран, кількість яких становила $16,08 \pm 2,4$, додатковим бактеріологічним дослідженням ран, яких в середньому було $13,4 \pm 0,7$, а середня тривалість антибактеріальної тера-

пії складала $21,2 \pm 1,4$ дня.

ВИСНОВКИ

1. З урахуванням зростаючого значення полірезистентності нозокоміальних збудників у відділеннях гнійно-септичної хірургії абсолютно виправдана тактика деескалаційної терапії. Крім того, що деескалаційна стратегія антибактеріальної терапії є економічно вигідною, вона обмежує селективний пресинг і ймовірність супер інфікування іншими полірезистентними мікроорганізмами.

2. Слід надавати перевагу комбінації антибактеріальних препаратів над монотерапією.

3. У випадках ранової інфекції слід надавати

перевагу методу дослідження внутрішньотканинної інфекції, шляхом взяття біоптату з рани.

4. Рекомендована тривалість антибактеріальної терапії у хворих відділення гнійно-септичної хірургії у випадках інфекції шкіри та м'яких тканин має складати 14–21 день, у випадках інфекції кісток та суглобів – 45–50 діб, у випадках інфекції кровообігу – 14–21 доба.

5. Колістин на даний момент єдиний ефективний антисиньогнійний антибіотик та повинен використовуватися у випадках неефективності інших засобів, «терапії спасіння», при сепсисі. Обов'язкове адекватне дозування та тривалість антибактеріальної терапії колістином. Це може сприяти зниженню ризику резистентності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance. Sixty-ninth World Health Assembly. Item 14.4 of the provisional agenda (A69/24 Add.1. Of May 13, 2016), http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_24Add1-ru.pdf.

2. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;42 (5): 657–668. DOI: 10.1086/499819.

3. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Frontiers in Microbiology.* 2011; 2: 65. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00065.

4. Ministry of Health Protection of Ukraine. Order 05.04.2007 № 167. About the approval of the methodical instructions «Determination of microorganism sensitivity to antibacterial drugs», <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>.

5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. Tables of boundary values for the interpretation of the values of the IPC and the diameters of zones of growth inhibition. Version 8.0, 2018, <http://www.eucast.org>.

6. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2018, <http://www.eucast.org>.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2019

В. І. Русин, С. С. Філіп, О. О. Болдіжар, К. Є. Румянцев, О. Ю. Куценко

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»

Ужгород, Україна

V. I. Rusin, S. S. Filip, A. A. Boldizhar, K. E., Rumyantsev, O. Yu. Kucenko

State University «Uzhhorod National University»

Uzhhorod, Ukraine

ОСОБЛИВОСТІ ПРОТІКАННЯ І ЛІКУВАННЯ НЕВІДМЕЖОВАНОГО ІНФІКОВАНОГО ПАНКРЕАНЕКРОЗУ

Flowing and treatment features of infected unlimited pancreanecrosis

Резюме

У роботі наведені результати протікання та лікування інфікованого невідмежованого ретропанкреанекрозу у 67 хворих з гострим деструктивним панкреатитом. На основі отриманих даних сформульовано тактичний алгоритм вибору хірургічної методики лікування хворих з гострим некротичним парапанкреатитом.

Ключові слова: гострий панкреатит, інфікований невідмежований панкреанекроз, хірургічне лікування.

Abstract

The results of flowing and treatment of infected unlimited retroperitoneocrosis in 67 patients with acute pancreatitis are presented in the work. Based on the data a tactical algorithm of surgical treatment methods selection in patients with acute necrotic parapankreatitis was formulated.

Keywords: acute pancreatitis, infected unlimited pancreanecrosis, surgical treatment.

ВСТУП

Гострий деструктивний панкреатит в даний час є однією з найбільш важливих проблем екстреної хірургії. Незважаючи на досягнуті успіхи в хірургічній панкреатології – покращення інтенсивної терапії, антибіотикотерапії та методів хірургічного лікування, летальність при інфікованому панкреанекрозі сягає 85%, при «фульмінантному» протіканні захворювання становить майже 100% [1–3].

В більшості випадків (87,7%) хворі звертаються, за медичною допомогою на другу, третю добу після початку захворювання. Ця обставина є причиною несприятливого початку інтенсивної терапії. За останні 10 років, в порівнянні з попередніми роками, відзначається значне збільшення кількості хворих з деструктивними формами острого панкреатиту в 2 рази.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Покращити результати лікування хворих з невідмежованим інфікованим панкреанекрозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У хірургічній клініці ЗОКЛ ім. А. Новака, м. Ужгород, за останні чотири роки, перебували на лікуванні 497 хворих з гострим панкреатитом (ГП). Гнійні деструктивні ускладнення відмічені у 91 (18,3%) серед всіх хворих ГП, у 91 із 412 (22,1%) серед хворих ускладненим ГП і у 91 із 396 (23,0%) серед хворих важким гострим панкреатитом.

Серед гнійно-деструктивних ускладнень найбільш часто зустрічався невідмежований інфікований панкреанекроз та ретроперитонеонекроз, або заочеревинна панкреатогенна флегмона (ПФ) – 67 пацієнтів. Частота її розвитку по нашим даним склала 13,6% серед усіх хворих ГП, 16,3% серед хворих ускладненим панкреанекрозом і 17,0% серед хворих важким ГП.

Заочеревинна флегмона не зустрічалась у хворих з дифузно-мілковогнищевим панкреанекрозом. В той же час, вона спостерігалась: в 9,0% у хворих мілковогнищевим панкреанекрозом, в 19,4% у хворих при великовогнищевому, в 29,8% при субтотальному та в 41,8% при тотальному панкреанекрозі.

Заочеревинна флегмона не зустрічалась у хворих без переходу деструктивного процесу на заочеревинну клітковину. В той же час, вона спостерігалась у 17,9% при її обмеженому ураженні в об'ємі до 3-х анатомічних зон, у 34,3% при ураженні від 4 до 6 анатомічних зон заочеревинної клітковини і у 47,8% при ураженні 7-ми і більше її анатомічних зон.

Важливою в практичному відношенні особливістю протікання заочеревинної флегмони є переважаюча локалізація її основного масиву, оскільки від цього в кінцевому результаті залежить вибір хірургічного доступу, і в значному ступені особливості виконання ревізії, хірургічного прийому та наступного дренивання.

В зв'язку з цим, можна виділити переважно правий тип флегмони з локалізацією, її основного масиву в заочеревинній клітковині правого параколон, паранефрія, парадоденально і в гепатододенальній зв'язці. Серед хворих, які увійшли в обстеження правий тип флегмони не зустрічався. Лівий тип (лівий параколон і паранефрій) спостерігався у 9 (13,4%) з 67 хворих, переважаючий центральний тип (парапанкреатична клітковина навколо ПЗ, сальникова сумка та малий сальник, корінь брижі тонкої та товстої кишки), спостерігався у 17 (25,4%) з 67. При розповсюдженості флегмони на 2-і сусідні області виділяли центрально-правий, що спостерігався у 6 (9,0%) та центрально-лівий типи флегмони – у 22 (32,8%) хворих. При залученні центральних, лівих і правих областей заочеревинної клітковини процес характеризували, як тотальну флегмону, яка відмічена у 13 (19,42%) пацієнтів. Таким чином, переважали пацієнти з центральним, центрально-лівим та лівим типом розташування флегмони, що спостерігалось у 48 (71,6%) хворих.

Заочеревинна флегмона, як єдине гнійно-деструктивне ускладнення спостерігалось у 10 (14,9%) хворих, померлих серед них не було. Характерним було поєднання флегмони з іншими гнійно-деструктивними ускладненнями, у тому числі з абсцесом або інфікованою неформованою псевдокістою у 17 (25,4%) хворих, з норицями травної системи різної локалізації у 19 (28,4%). Протікання флегмони ускладнилось арозивною кровотечею у 21 (31,3%), сепсисом – у 32 (64,2%) пацієнтів.

Поєднання флегмони одним гнійним ускладненням було виявлено у 22 хворих, з них померло 2 (9,1%), з двома – у 16, з них померло 5 (31,3%), з трьома у 5, з них померло 3 (60,0%), з чотирма у 4, з них померло 3 (75%) хворих. Це відображає важливу особливість протікання ГП в фазі гнійно-деструктивних ускладнень, а саме позитивний прогноз при протіканні флегмони без інших гнійних ускладнень і різке погіршення прогнозу при приєднанні до флегмони інших гнійних ускладнень, що підвищує ймовірність летальних

наслідків до 30–75%.

Заочеревинна флегмона була діагностована і прооперована в різні терміни від початку захворювання, які складали від 3 до 74 діб, в тому числі: на першому тижні захворювання у 4 хворих, померло 1 (25%); на другому тижні у 12, померло 3 (25%); на третьому тижні у 29, померло 2 (6,9%); на четвертому тижні у 9, померло 3 (33,3%); на п'ятому тижні і пізніше у 13, померло 4 (30,8%) хворих. Отримані дані показують, що найбільш оптимальним терміном для хірургічного лікування заочеревинної флегмони є 15–21 доба, або третій тиждень від початку захворювання. Це цілком зрозуміло з точки зору патофізіології та патоморфології, оскільки в ці терміни ускладнення панкреатогенної токсемії і їх наслідки ліквідовані, процеси секвестрації і демаркації некрозів від оточуючих тканин дозволяють розраховувати якщо не на повне, то на їх часткове видалення, а імунокомпетентні органи і тканини відмобілізовані і підтримують високий рівень напруження імунних захисних реакцій, які в ці терміни, як правило, ще не виснажились до ступеня розвитку вторинного імунодефіциту.

Таким чином, слід виділити третій тиждень від початку захворювання в якості оптимального періоду часу для хірургічного лікування заочеревинної флегмони, відмітивши цю важливу особливість протікання ГП, суттєву для вибору раціональної лікувальної тактики.

Основними критеріями при діагностиці панкреатогенного сепсису ми вважаємо такі клінічні ситуації:

1. При стійкому синдромі системної запальної відповіді (SIRS) у хворих з гнійно-некротичними вогнищами, які сановані;
2. Наявність великих гнійно-запальних процесів в різних анатомічних ділянках та органах;
3. При спленомегалії та персистенції анемії при тривалій гіпертермії;
4. При прогресуючій анергії (CARS), яка має, як клінічні ознаки (субфебрильна температура, відсутність заживлення рани, інтеркурентна інфекція інфекція і т.д.), так і імунологічні прояви (зниження абсолютного числа лімфоцитів та субпопуляцій CD3, CD4, CD8, CD20);
5. Наявність мікроорганізмів в судинному руслі, що підтверджено бактеріологічним дослідженням у пацієнтів з гнійно-некротичним парапанкреатитом.

З 32 хворих тільки в 10 (31,3%) випадках сепсис розвинувся на тлі вираженому SIRS; у інших 22 (68,7%) пацієнтів клініко-лабораторні його прояви відповідають CARS (анергія) або поєднання проявів SIRS і CARS. При цьому середній термін розвитку сепсису при деструктивному панкреатиті склав $27,2 \pm 2,9$ доби від початку захворювання

Всього від гнійних ускладнень померло 13 із 67 хворих з заочеревинною панкреа-

тичною флегмоною. Загальна летальність при лікуванні заочеревинних панкреатогенних флегмон склала 19,4%.

РЕЗУЛЬТАТИ

В загальному вигляді тактичний алгоритм вибору хірургічної методики може бути сформульованим таким чином:

- слід одночасно прагнути, як до високої ефективності, так і до мінімальної травматичності хірургічної санації в оптимальному комбінуванні цих двох якостей, які тим більше суперечать одна одній, чим масивніший об'єм деструктивного вогнища;

- для оптимізації оперативно-технічної стратегії необхідний, як мінімум, облік наступних факторів: об'єм деструктивного вогнища, якість попереднього лікування в ранніх стадіях ГП, метаболічний та імунний статус пацієнта;

- травматичність повноцінної хірургічної санації визначається об'ємом та структурою деструктивного вогнища, і складається із сумарної травматичності всіх етапів втручання, а на кожному етапі – із травматичності оперативного доступу та операційного прийому, які у різних пацієнтів різні;

- переваги малоінвазивних технологій полягають в зниженні травматичності санації в основному, за рахунок мінімізації оперативного доступу, що робить їх методом вибору при одномоментних сануючих операціях з приводу невеликих гнійників або гнійників значного об'єму, але з мінімальним вмістом секвестрів;

- якщо травматичність операційного прийому перевищує травматичність доступу (наприклад, при необхідності широкої секвестрэктомії), то малоінвазивні технології втрачають перевагу перед традиційними операціями. Проте, при перевищенні об'єму одномоментної санації вище критичного, висока ймовірність розвитку ендотоксичного шоку, що у частини хворих примушує розділяти втручання на декілька етапів та використовувати малоінвазивні технології в якості першого етапу лікування;

- сумарна травматичність багатоетапних санацій (як традиційних, так, особливо, і міні-операцій) є не меншою, а нерідко більшою, ніж травматичність одномоментної санації. Із збільшенням числа оперативних втручань, хоча б і малооб'ємних, збільшується ймовірність ускладнень, перш за все сепсису, що погіршує результати лікування [4].

При лікуванні ГНПП найбільш часто застосовуються наступні малоінвазивні методики: ехоконтрольована пункція сальникової сумки, ехоконтрольоване дренирування сальникової сумки, ехоконтрольований вхід в заочеревинний простір, ретролапароскопія, мінілапаротомія по Пруткову, лапароскопічна контрольована санація [5, 6].

Традиційні хірургічні операції, направлені на розтин, санацію шляхом некрсеквестрэктомії і дренирування заочеревинної панкреатогенної флегмони, виконані у 67 хворих. Всього виконано 136 втручань, від одного до п'яти, у одного хворого, оскільки у 21 пацієнта флегмона розвинулась одночасно або послідовно в двох і більше сусідніх областях заочеревинної клітковини, що потребувало декількох втручань з різних доступів. Десять хворих потребували одне і більше повторне втручання в зв'язку з неефективністю першої операції або в зв'язку з ускладненнями, які після неї розвинулися, а у 15 хворих були ті або інші покази до виконання додаткових і/або повторних втручань.

Об'ємні заочеревинні флегмони з великою кількістю секвестрів та тканинного детриту краще лікувати, за допомогою відкритої методики.

Згладити недоліки згаданих методів закінчення операції можна за допомогою їх варіації. Зазвичай перше операційне втручання з приводу ГНПП завершується ретролапаростомією, а наступне – простим дренируванням, що дозволяє налагодити промивання і аспірацію із гнійної порожнини. Деякі хірурги користуються методиками, які поєднують в собі властивості закритого та відкритого типів оперування (дренажі Пенроза, дренажі-«рукавички», «дренирування на наскрізному капілярі з аспірацією»).

Поділ хірургічної санації розповсюдженого ГНПП на декілька етапів, що нерідко (30%) допускається при традиційному оперативному лікуванні і завжди – при використанні малоінвазивних методик має і плюси, і мінуси. Позитивний момент в етапному оперуванні складається з відносно низької травматичності кожного етапу в порівнянні із одномоментною санацією об'ємного гнійника, що може привести до розвитку септичного шоку прямо на операційному столі або в найближчому післяопераційному періоді.

У принципі етапності санаційної процедури корениться важливий дефект. Він виходить із наявності феномена вторинного прогресування ГНПП, при якому протягом часу, на який розповсюджується процес очищення, об'єм гнійника зростає. Тому, сумарна травматичність етапних санаційних процедур є не просто рівною травматичності одномоментної санації, а перевищує її. Сумарна травматичність підвищується і внаслідок цього в ході етапної санації неминуче виникають потреби в додаткових хірургічних прийомах (повторні «входи в порожнину», тракції, роздування порожнин газом, накладання контрапертур), які порушують репараційний процес. Внаслідок цього при збільшенні числа процедур та необхідного на їх проведення часу, зростає небезпека генералізації інфекції, тобто сепсису, при якому летальність від ГП збільшується на порядок.

ВИСНОВКИ

Покращення результатів лікування пов'язане з своєчасним попередженням ускладнень ГПП, що залежить від вірно обраного терміну та ме-

тоду хірургічного лікування, від адекватності об'єму втручання, від повноцінного комплексного післяопераційного лікування, яке обов'язково повинно включати методи імунометаболічної корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kondratenko PG, Dzhanziz IM. Causes of purulent complications in patients with acute non-bilirial aseptic pancreatic necrosis. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya «Medytsyna»*. 2011; 2 (41): 105–109.
2. Nichiatlo MY, Kondratyuk OP, Buttons YV. Pancreatic necrosis Prevention of Infection and Treatment of Infectious Complications. *Ukrayinskyy zhurnal khirurhiyi*. 2009; 4 (11): 104–108.
3. Rusin VI, Phillip SS. Features of the course of acute pancreatitis in the phase of destructive complications. *Vestnyk neotlozhnoy u vosstanovytelnoy medytsyny*. 2011; 12. (4): 431–434.
4. Rusin VI, Phillip SS. Drainage surgical intervention for undisturbed infected retroperitoneonecrosis. *Klinichna khirurhiya*. 2012; 10 (835); 8–13.
5. Krivoruchko IA, Teslenko SN. Comparative aspects of the surgical treatment of patients with acute pancreatitis complicated by secondary pancreatic infection. *Kharkivs'ka khirurgichna shkola*. 2009; 2.1: 127–129.
6. Boyko VV, Tishchenko AM, Ivanova SE et al. Stage surgical treatment of patients with necrotic pancreatitis in the stage of purulent complications. *Ukrayinskyy zhurnal khirurhiyi*. 2011; 2 (11): 98–102.

Стаття надійшла до редакції 07.03.2019

В. В. Міщенко¹, В. В. Грубник¹, П. І. Пустовойт², В. В. Горячий³, В. В. Величко², Р. Ю. Вододюк²

¹Одеський національний медичний університет, кафедра хірургії № 1

Одеса, Україна

²Одеська обласна клінічна лікарня

Одеса, Україна

³Департаменту охорони здоров'я Одеської обласної державної адміністрації

Одеса, Україна

V. V. Mishchenko¹, V. V. Hrubnyk¹, P. I. Pustovoyt², V. V. Horyachyy³, V. V. Velychko², R. Yu. Vododyuk²

¹Odessa National Medical University, Department of Surgery № 1

Odessa, Ukraine

²Odessa Regional Clinical Hospital

Odessa, Ukraine

³Odessa Region State Administration

Odessa, Ukraine

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДЕСТРУКТИВНИХ ФОРМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Diagnosis and treatment of destructive forms of acute pancreatitis

Резюме

Мета роботи. Дослідження стану діагностики та лікування деструктивних форм гострого панкреатиту та визначення можливих шляхів їх оптимізації.

Матеріали та методи. Деструктивні форми гострого панкреатиту виявлені у 16,8%. Алгоритм лікування гострого деструктивного панкреатиту полягав у штучній вентиляції легенів, адекватній інфузійній терапії, перидуральній анестезії, постановці назоентерального зонду, стимуляції кишечника, корекції порушень гемодинаміки, інтра- та екстракорпоральній детоксикації, антисекреторній, антибактеріальній, гепатопротекторній, церебропротекторній, антиоксидантній терапії, направленій імунокорекції, застосуванні антиферментних препаратів, придушенні викиду медіаторів запалення, зовнішньої секреторної активності підшлункової залози.

Малоінвазивне лікування у вигляді лікувальної відеолапароскопії та пункційні втручання під контролем ультразвуку використовували, як перший етап хірургічного лікування. Показаннями до традиційних хірургічних втручань є великі зони асептичної деструкції, необмежений інфікований панкреонекроз, інфікування некротичних зон з завершеною секвестрацією клітковини, абсцеси з великими секвестрами, черевна флегмона, ознаки прогресуючої поліорганної недостатності та розвиток таких ускладнень, як арозивна кровотеча, прорив кістозних утворень у черевну порожнину, перфо-

Abstract

Purpose of the study. The study of the diagnosis and treatment of destructive forms of acute pancreatitis and the identification of possible ways to optimize them.

Materials and methods. Destructive forms of acute pancreatitis were found in 16,8%. The algorithm for treating acute destructive pancreatitis consisted in artificial ventilation of the lungs, adequate infusion therapy, peridural anesthesia, setting up a nasoenteric probe, stimulating the bowels, correcting hemodynamics, intra- and extracorporeal detoxification, antisecretory, anti-bacterial, hepatoprotective, cerebroprotective, antioxidant therapy, directed immune correction, use of anti-enzyme drugs, suppression of the release of mediators inflammation, external secretory activity of the pancreas. Medical video laparoscopy and puncture interventions under the control of ultrasound were used as the first stage of surgical treatment. The indications for traditional surgical interventions are large areas of aseptic destruction, unlimited infected pancreatic necrosis, infection of necrotic areas with complete cell sequestration, abscesses with large sequesters, abdominal phlegmon, signs of progressive multiple organ failure and the development of arousal hemorrhage, perforation of cystic formations in the abdominal cavity, perforation of a hollow organ, purulent peritonitis.

Results. The developed therapeutic

рація порожнистого органа, гнійний перитоніт.

Результати. Розроблена лікувальна тактика дозволила при деструктивних формах гострого панкреатиту знизити загальну летальність до 23,4%.

Висновки. Діагностична та лікувальна тактика при деструктивних формах гострого панкреатиту має бути стандартизована в залежності від термінів, тяжкості захворювання, локалізації та поширеності деструктивного процесу, системних і локальних ускладнень.

Ключові слова: гострий, деструктивний, панкреатит, діагностика, лікування.

tactics allowed, in destructive forms of acute pancreatitis, to achieve a reduction in overall mortality to 23,4%.

Conclusion. Diagnostic and treatment tactics for destructive forms of acute pancreatitis should be standardized depending on the timing, severity of the disease, localization and prevalence of the destructive process, systemic and local complications.

Keywords: acute, destructive, pancreatitis, diagnosis, treatment.

ВСТУП

Пацієнти з гострим панкреатитом (ГП) складають близько 10% від загального числа, що надійшли в хірургічний стаціонар з ургентною абдомінальною патологією. Частка пацієнтів з деструктивним панкреатитом становить 15–20% [1].

Гострий деструктивний панкреатит є однією з найбільш важливих проблем екстреної хірургії. Незважаючи на досягнуті успіхи в удосконаленні інтенсивної терапії, антибіотикотерапії та методів хірургічного лікування, загальна летальність при деструктивному панкреатиті залишається на високому рівні від 3,9 до 28% і досягає при інфікованому панкреонекрозі до 85%, при «фульмінантному», блискавичному перебігу захворювання становить майже 100% [2, 3].

Летальний результат у цих хворих настає або рано, протягом перших днів на тлі прогресуючого токсичного шоку і розвитку поліорганної недостатності, або досить пізно, на тлі гнійно-септичних ускладнень і повного безсилля лікарів і втрати сил до життя хворими, що обумовлено не своєчасною діагностикою ГП та його ускладнень; відсутністю єдиних узгоджених поглядів на класифікацію, оцінку ступеня тяжкості та прогнозу захворювання; відсутністю загальноприйнятих об'єктивних критеріїв вибору лікувальної тактики; стихійністю в використанні численних методів консервативного лікування і оперативних втручань; виконанням необґрунтовано «ранніх» або «запізнілих» оперативних втручань; протиставленням мініінвазивних втручань «традиційному» хірургічному лікуванню і навпаки [4, 5].

Одним з можливих шляхів зниження летальності при панкреонекрозі є його рання діагностика і своєчасне, адекватне лікування.

Рання діагностика і лікування деструктивних форм гострого панкреатиту залишаються актуальною і невирішеною проблемою екстреної хірургії [6].

Діагноз ставиться на підставі клінічної картини і обов'язково підтверджується результатами лабораторної діагностики (амілаза крові, сечі, перитонеальної рідини, маркера генералізації бактеріальної інфекції, сепсиса і системної запальної

реакції – прокальцитоніну, концентрація якого у здорових людей менше 0,046 нг/мл) і даними інструментальних методів дослідження (УЗД, відеолапароскопія). Рентгенологічне дослідження, КТ, ендоскопічна гастродуоденоскопія (ЕГДС) застосовуються, як методи уточнюючої діагностики. Різноманіття використовуваних лабораторних та інструментальних методів свідчить про те, що жоден з них повною мірою не задовольняє запитам клініцистів [6, 7].

Основними напрямками лікування при деструктивних формах гострого панкреатиту є максимальне зниження обсягу некрозу; активна детоксикаційна терапія; профілактика і лікування органних і поліорганних дисфункцій; своєчасне дренивання і санація рідинних скупчень в черевній порожнині, сальниковій сумці і заочеревинному просторі лапароскопічним доступом або під сонографічним контролем; профілактика інфікування панкреонекрозу [8].

Питання вибору раціональної лікувальної тактики при панкреонекрозі залишаються дискусійними, особливо в ферментативній фазі захворювання [9].

У зв'язку з впровадженням в практику малоінвазивних втручань хірурги постійно вирішують питання, якому з методів віддати перевагу (відкритій операції або лапароскопічному дрениванню), а також кого і коли треба оперувати.

Існує два основних тактичних підходи. Перший полягає в активному хірургічному лікуванні, другий – в проведенні активної комплексної консервативної терапії з широким використанням лікувальних відеоендоскопічних методик.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження стану діагностики та лікування деструктивних форм гострого панкреатиту та визначення можливих шляхів їх оптимізації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Критерієм відбору хворих був встановлений діагноз деструктивної форми гострого панкреатиту. З приводу гострого панкреатиту в клініці

кафедри хірургії № 1 з 2014 по 2018 роки проліковано 1006 хворих. Деструктивні форми гострого панкреатиту виявлені у 169 (16,8%) пацієнтів (52 (30,7%) – жировим, 48 (28,4%) – геморагічним і 69 (40,8%) – змішаним).

Одними з основних факторів, які безпосередньо впливають на перебіг захворювання, частоту розвитку ускладнень і летального результату є тривалість догоспітального етапу та своєчасне проведення інтенсивної терапії. У перші 24 години в стаціонар поступили 21 (12,4%), з 24–72 години 109 (64,5%) і пізніше 72 годин 39 (23,1%). У 15 спостереженнях (8,9%) відзначали ожиріння IV ступеня.

Причиною панкреонекрозу у хворих були зловживання алкоголем у 64 (37,9%), захворювання жовчного міхура та жовчних проток – у 51 (30,2%), аліментарні порушення – у 30 (17,8%), травма підшлункової залози – у 24 (14,2%).

Чоловіків було 107 (63,3%), жінок 62 (36,7%). Вік хворих коливався від 25 до 77 років. Особи працездатного віку склали 132 (78,1%) пацієнта.

Діагноз захворювання і його ускладнень встановлювали на підставі клінічного обстеження, лабораторних даних (визначення лейкоцитів, амілази, С-реактивного білка, прокальцитоніну (ПКТ), ферментативної активності печінки, сечовини і креатиніну, гемокоагуляційних показників), результатів комплексного інструментального дослідження.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і заочеревинного простору виконували під час госпіталізації і через 3, 5, 7 діб.

Для визначення обсягу некрозу і його поширеності виконували КТ з болюсним контрастуванням на 3–5-й день від початку захворювання і далі за показаннями. МРТ-холангіографію виконували при підозрі на холедохолітиаз. Всім пацієнтам по можливості намагалися виконати ЕхоКГ, спірометрію.

Через 3 доби від початку захворювання, за даними КТ з болюсним посиленням дрібновогнищевий панкреонекроз до 30% об'єму залози був у 44 (26%) випадках, великовогнищевий некроз – у 115 (68,0%), субтотальний і тотальний – у 10 (5,9%). Ферментативне просочування парапанкреатичної клітковини виявлено у 47 (27,8%) випадках, поширена інфільтрація заочеревинної клітковини – у 29 (17,2%), вільна рідина в сальниковій сумці – у 81 (47,9%), у черевній порожнині – у 105 (62,1%).

Білярна гіпертензія виявлена у 66 (39,1%) випадках. У 8 (12,1%) спостереженнях вона була обумовлена набряком головки підшлункової залози і у 18 (27,2%) – холедохолітиазом.

Як об'єктивний критерій прогнозу та стану важкості пацієнта розраховували індекс АРАСНЕ II. При середньому балі 15 по АРАСНЕ II і вище кожен додатковий бал збільшував ймовірність летального результату на 2%. При сумі

балів більше 31 летальність становить 70–90%. При сумарній кількості балів > 9 і їх зростанні протягом 24 годин після початку лікування гострий панкреатит носить переважно некротичний характер. За шкалою АРАСНЕ-II середня тяжкість була у 58% (9–15 балів), важка – 38% (16–21), вкрай важка – 10% (> 21).

Всі пацієнти зі стерильним панкреонекрозом госпіталізувалися в реанімаційне відділення, де проводилася інтенсивна багатокомпонентна терапія, корекція синдромальних порушень згідно клінічних стандартів. Основним принципом лікування панкреонекрозу вважали консервативну тактику з максимально тривалою інтенсивною терапією.

Одним з найбільш важливих факторів, які визначають лікувальну тактику, перебіг та прогноз захворювання є характер панкреатогенного перитоніту, який діагностовано у 117 (69,2%) хворих (у 105 (89,7%) – ферментативний, у 9 (7,7%) – фібринозно-гнійний і у 3 (2,6%) – жовчний). Перитоніт у всіх спостереженнях був розповсюдженим. Він був відсутнім лише у 52 (30,7%) хворих з жировим панкреонекрозом.

Алгоритм лікування гострого деструктивного панкреатиту полягав в такому:

1. При респіраторному дистрес-синдромі дорослих і гострої дихальної недостатності – респіраторна підтримка у вигляді подовженої штучної вентиляції легенів.

2. Адекватна інфузійна терапія – 40–60 мл/кг/добу. Об'єм інфузійної терапії до 5000 мл і більше у поєднанні з форсованим діурезом можливий лише при збереженій функції нирок.

3. При кишковій недостатності – перидуральна анестезія і назоентеральний зонд під час езофагогастродуоденоскопії для лаважу з метою усунення парезу і видалення токсичного кишкового вмісту з патогенною мікрофлорою, яка служить основним джерелом інфікування зон панкреатогенної деструкції (1–3 доба), ентеросорбції (ентеросгель, пектини, Фішант) і нутриційної підтримки (2–5 доба).

4. Стимуляція кишечника: механічна і хімічна.

5. При гострій серцево-судинній недостатності – корекція порушень центральної гемодинаміки і мікроциркуляції (кардіопротектори і низькомолекулярні гепарини).

6. Антисекреторна терапія – інгібітори протонної помпи.

7. Інтра- і екстракорпоральна детоксикація (інфузійна терапія, ентеросорбція, високооб'ємний плазмаферез, тривала вено-венозна гемофільтрація, гемодіаліз). Захист нирок (леспефлан, нефрамін).

8. Антибіотикопрофілактика та лікування гнійних ускладнень (препарати вибору – цефалоспорины 3–4 покоління у поєднанні з метронідазолом, тетрацикліни – тайгециклін (тігацил),

лінкозаміди – кліндаміцин (далацин), препарати резерва – карбопеніми та імпінеми).

9. Гепатопротекторна терапія (гептрал, гепармерц, есенціале внутрішньовенно).

10. Церебропротекція (актовегін, нейропротектори).

11. Придушення викиду медіаторів запалення з використанням 5-фторурацила у дозі 750–1000 мг протягом перших 3 діб захворювання. Направлена імунокорекція порушень імунного статусу пацієнта – імуноглобуліни (поліоксидоній, імунофан та ін.).

12. Антиоксидантна терапія (мексидол, реамберин, ремаксол).

13. Застосування антиферментних препаратів з метою ліквідації перфузійного блоку у басейні підшлункової залози. Придушення зовнішньої секреторної активності підшлункової залози проводилося, за допомогою контрикала, соматоліна, сандостатина і октреотиду. При середньому ступені тяжкості гострого деструктивного панкреатиту 2 рази на добу внутрішньовенно вводили по 300 мкг октреотиду, а при важкому ступені – 600 мкг внутрішньовенно 2 рази. При легкому ступені гострого деструктивного панкреатиту досить введення 100 мкг октреотиду 2–3 рази на добу. Октреотид вводили протягом 5 діб.

15. Малоінвазивне лікування використовували, як перший етап хірургічного лікування, при цьому домагалися зменшення прояви інтоксикації, стабілізації стану пацієнта. Показанням до лікувальної відеолапароскопії була наявність при панкреонекрозі клінічних ознак ферментативного перитоніту, вільної рідини в черевній порожнині, в сальниковій сумці і в заочеревинному просторі, несформовані ранні псевдокісти, абсцеси, за даними ультразвукового дослідження. Відеолапароскопічну санацію виконували при одиничних великих відокремлених секвестрах.

При верифікації рідинних структур в сальниковій сумці і заочеревинній клітковині широко застосовуємо пункційні малоінвазивні втручання під контролем ультразвуку, в тому числі дренажні, з подальшою фістулографією для оцінки топографії ураження, обсягу секвестрованої клітковини.

Холецистостомію, ендоскопічну папілосфінктеротомію, літоекстракцію з загальної жовчної протоки виконуємо при біліарному панкреонекрозі.

16. Показаннями до традиційних хірургічних втручань є великі зони асептичної деструкції, необмежений інфікований панкреонекроз, інфікування некротичних зон з завершеною секвестрацією клітковини, абсцеси з великими секвестрами, черевна флегмона, ознаки прогресуючої поліорганної недостатності і розвиток таких ускладнень, як арозивна кровотеча, прорив кістозних утворень у черевну порожнину, перфорація порожнистого органа, гнійний перитоніт.

Традиційна операція передбачала лапаротомію, люмботомію або їх комбінацію в залежності від локалізації деструкції; санацію шляхом дідітоклазії, вакуумного видалення секвестрів, які відокремились. При повній секвестректомії операція завершувалася закритим дренажуванням. При неможливості видалити фіксовані секвестри формувалася люмбо- або оментобурсостома з тампонуванням основного обсягу порожнини, дренажуванням по Шалімову і подальшими етапними санаціями.

Всі оперативні втручання були умовно розділені на ранні, які спрямовані на купірування некротичного процесу в підшлунковій залозі, запалення в черевній порожнині і панкреатобіліарної гіпертензії, і пізні, що виконуються з приводу гнійних ускладнень, які розвинулись.

Показаннями до ранніх операцій при всіх формах деструктивного панкреатиту вважаємо верифіковані під час надходження фібринозно-гнійний або жовчний перитоніт, гангренозний холецистит, відсутність ефекту від проведеної консервативної терапії, прогресування панкреонекрозу і відсутність технічних можливостей ліквідувати гостру блокаду термінального відділу загальної жовчної протоки, за допомогою ендоскопічних маніпуляцій.

17. Для діагностики інфікованого панкреонекрозу застосовувався комплексний підхід, що включає тонкоголкові пункції під візуальним ультразвуковим контролем з подальшим бактеріологічним дослідженням і мікроскопією нативного мазка, клініко-лабораторний моніторинг, включаючи показники С-реактивного білка, прокальцитоніновий тест в динаміці.

Після успішного оперативного лікування або антибіотикотерапії рівень ПКТ в крові швидко знижується (на 30–50% за добу). При зберіганні підвищеного рівня прокальцитоніну більше 4 днів потрібна корекція лікування.

Підвищення рівня прокальцитоніну вище 1,8 нг/мл вказує на розвиток інфекційних ускладнень (чутливість 80–95%, специфічність 88–93%).

Рівень ПКТ чітко корелює з тяжкістю запального процесу.

– ПКТ < 0,5 нг/мл – низький ризик важкого сепсису та/або септичного шоку.

– ПКТ від 0,5 до 2 нг/мл – помірний синдром системної запальної реакції (ССЗР) – «сіра зона». Поставити діагноз сепсису можна з упевненістю, рекомендується повторити вимір протягом 6–24 годин.

– ПКТ > 2 нг/мл – важкий ССЗР, високий ризик важкого сепсису та/або септичного шоку (чутливість 85%, специфічність 93%).

– ПКТ 10 нг/мл і вище – виражений ССЗР – практично завжди внаслідок важкого бактеріального сепсису або септичного шоку. Такі рівні ПКТ пов'язані з синдромом поліорганної недостатності і

вказують на високий ризик летального результату.

Таким чином, у нашій клініці дотримуємось активно-вичікувальної тактики.

Дослідження було виконано у відповідності до принципів Хельсінської Декларації. Протокол дослідження було затверджено Локальним етичним комітетом. На проведення дослідження було отримано інформаційну згоду.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Внаслідок проведеного дослідження виявлено такі особливості ураження підшлункової залози в залежності від етіології:

– при біліарному панкреатиті у 85% відбувається ураження головки і тіла підшлункової залози з первинним поширенням процесу в праві відділи заочеревинного простору, а у 15% – субтотальне або тотальне ураження;

– при алкогольному або аліментарному панкреатиті у 70% уражаються тіло і хвіст залози з поширенням процесу в ліві відділи заочеревинного простору і у 30% – субтотальне або тотальне ураження;

– при судинному панкреонекрозі у осіб похилого віку з мультифокальним атеросклерозом найчастіше відзначають вогнищеві некрози в за-

лежності від локалізації атеротромбоза;

– середньотяжкий панкреонекроз супроводжується реактивним плевритом у 56%, важкий – у 92% випадків. При ураженні хвоста і тіла частіше зустрічається лівобічний гідроторакс, тіла і головки – правобічний.

Відзначається прямий кореляційний зв'язок між вихідною тяжкістю стану хворого і обсягом ураження підшлункової залози.

Застосування активно-вичікувальної тактики в залежності від тяжкості і поширеності панкреонекрозу, фази захворювання дозволили виконувати у одного і того ж хворого поетапно оперативні втручання.

При поширених формах геморагічного і змішаного панкреонекрозу абдомінізація підшлункової залози виконана у 21 хворих.

У 14 хворих з жировим і у 6 хворих з геморагічним і змішаним панкреонекрозом дренована сальникова сумка та черевна порожнина.

Пізнні операції проведені 31 хворим: 12 – марсупіалізація, 11 – розтин, тампонада і дронування абсцесів сальникової сумки, 12 – люмботомія в поєднанні з некрсеквестректомією.

Структура і характер виявлених ускладнень поєднувалися з еволюційними етапами розвитку панкреонекрозу (табл. 1).

Таблиця 1

Характер ускладнень у хворих при деструктивних формах гострого панкреатиту

Ускладнення панкреонекрозу	Число хворих (n = 169)	
	Абс.	%
Ферментативно-токсичний шок	101	59,8
Ферментативний асцит-перитоніт	105	89,7
Парапанкреатичний інфільтрат	47	27,8
Панкреатогенний абсцес	36	21,3
Флегмона заочеревинного простору	64	37,9
Фібринозно-гнійний перитоніт	9	7,7
Жовчний перитоніт	3	2,6
Арозивна кровотеча	19	11,2
Кишкова нориця	6	3,6

Так, у першій (доінфекційній) фазі захворювання частіше виявлялися: ферментативно-токсичний шок, ферментативний асцит-перитоніт, парапанкреатичний інфільтрат. У цій фазі захворювання померло 22 (13,0%) хворих від прогресування ферментативно-токсичного шоку і поліорганної недостатності.

У другій (інфекційній) фазі захворювання спостерігалися важкі септичні флегмони заочеревинного простору і розлитий гнійний перитоніт. У цій групі померло 57 (33,7%) хворих, причиною летального результату яких були

важкі поєднані гнійні ускладнення з розвитком сепсису, поліорганної недостатності, повторними арозивними кровотечами, утворенням кишкових нориць.

Розроблена лікувальна тактика, яка застосовується нами, дозволила при деструктивних формах гострого панкреатиту домогтися зниження загальної летальності до 23,4%.

ВИСНОВКИ

У більшості випадків хворі зверталися, за

медичною допомогою пізно, після 24 годин від початку захворювання в 87,6%. Ця обставина привела до несвоєчасного початку інтенсивної терапії. Основними причинами гострого деструктивного панкреатиту є зловживання алкоголем (37,9%) і патологія біліарної системи (30,2%).

Гострий деструктивний панкреатит представляє собою процес, який розвивається в часі та в ході еволюції якого спостерігається зміна фаз і періодів, що мають важливі патогенетичні відмін-

ності і характерні ускладнення, що визначають діагностичну та лікувальну тактику, яка включає методи інтенсивної консервативної терапії і хірургічних втручань.

Діагностична та лікувальна тактика при цьому захворюванні має бути стандартизована в залежності від термінів, тяжкості захворювання, локалізації та поширеності деструктивного процесу, системних і локальних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bagnenko SF, Goltsov VR. Acute pancreatitis is the current state of the problem and unresolved issues. Almanakh instituta khirurgii im. AV Vishnevskogo. 2008; 3 (3): 104–112.
2. Kaliev AA. Analysis of deaths of patients with destructive forms of acute pancreatitis. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2013; 5: 32–37.
3. Casas JD et al. Prognostic Value of CT in Patients with Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2004; 182: 569–574. DOI: 10.2214/ajr.182.3.1820569
4. Kubyshkin VA, Moroz OV, Stepanova YuA et al. Issues of classification of acute pancreatitis. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2012; 17 (2): 86.
5. Aleksandrovich YuS. Evaluation and prognostic scales in medicine of critical conditions. 2-ye izd., dop. i ispr. SPb: ELBI–SPb. 2010, pp. 29–36.
6. Shapovalyants SG, Mylnikov AG, Pankov AG. Surgical interventions in acute necrotising pancreatitis. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2010; 15 (2): 58–65.
7. Korotkov NI, Kukushkin AV, Metelev AS. Mini-invasive technologies in the diagnosis and treatment of local purulent complications of destructive pancreatitis. Khirurgiya. 2005; 3: 40–44.
8. Ermolov AS, Borovkova NV, Ivanov PA et al. Immunological assessment of severity and prognosis of acute pancreatitis. Vestnik khirurgii im II Grecova. 2005; 164 (6): 22–28.
9. Dyuzheva TG, Dzhus EV, Shefer AV et al. Configuration of pancreatic necrosis and differentiated treatment of acute pancreatitis. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2013; 18 (1): 92–102.

Стаття надійшла до редакції 04.02.2019

М. Д. Желіба, М. Г. Богачук, М. І. Покидько, С. Д. Хіміч
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Вінниця, Україна

M. D. Zheliba, M. G. Bogachuk, M. I. Pokidko, S. D. Khimich
National Pirogov Memorial Medical University
Vinnytsya, Ukraine

МОРФОМЕТРИЧНИЙ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЛЕЙКОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ М'ЯКИХ ТКАНИН НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

**Structural analysis of morphometric
and morphofunctional state of immunocompetent blood cells
in case of purulent-inflammatory diseases of soft tissues
on the background of type 2 diabetes**

Резюме

Актуальність. Результати досліджень у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу виявляють зміни імунної системи на клітинному, гуморальному рівнях. Стійка імносупресія, зумовлена гіперглікемією, інсулінорезистентністю та адаптивною гіперінсулінемією, сприяє розвитку гострих та хронічних гнійно-запальних процесів в організмі, в тому числі м'яких тканин.

Мета дослідження полягає в вивченні морфометричного та морфофункціонального стану лейкоцитів периферичної крові хворих на ЦД 2 типу для оцінки їх значення у розвитку гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

Матеріали та методи. В роботі використано морфометричні, цитогістохімічні та лабораторні методи контрольної (20 здорових волонтерів) та основної (47 хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин (ГЗЗМТ) на тлі ЦД 2 типу) груп дослідження з статистичною обробкою отриманих результатів.

Результати. Дослідження морфофункціональних особливостей клітин неспецифічного захисту при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу показало, що основою діабетичних ускладнень є виявлені порушення бактерицидної активності сегментоядерних нейтрофілів. Тренд показників лейкоцитарної формули та дисципліна розподілу мононуклеарів, за розмірами, а також зростан-

Abstract

Relevance. According to the study's results, steady changes in various parts of the immune system: cellular, humeral, phagocytic activity is revealed in patients with type 2 diabetes. Hyperglycemia, hyperlipidemia, insulin resistance, and adaptive ehyperinsulinemia affect the cells of the immune system, promoting the development of metabolic immunosuppressant and forming a stable immunological disorder.

The purpose of the study into the morphometric and morphofunctional state of peripheral blood leukocytes in patients with type 2 diabetes to determine their significance in the development of purulent-inflammatory diseases of soft tissues are research.

Materials and methods. In this work, the analysis of morphometric, cytogystochemical and laboratory study results of the control (20 healthy volunteers) and thematic (47 patients with supportive soft tissue disease son the background of type 2 diabetes mellitus) study groups with the statistical processing of the obtained results was used.

Results. The investigation of morphofunctional features of nonspecific and specific protection cells for purulent inflammatory diseases of tissues on the background of type 2 diabetes showed that the basis of diabetic complications are there vealed

ня лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу свідчать про хронічне утворення ендотоксинів при ЦД, що створює умови для розвитку та прогресуванні ГЗЗМТ.

Висновки. Зниження рівня катіонних білків нейтрофілів, активності мієлопероксидази та НСТ-тесту, за умов стимуляції нейтрофільних гранулоцитів лектинами є ознакою незадовільного стану бактерицидної системи клітин, що може бути причиною хронічних та гострих запальних процесів в організмі, які супроводжують ЦД 2 типу, що призводить до функціонального виснаження макрофагальної ланки імунно-захисту організму.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, гнійно-запальні захворювання м'яких тканин, імуногенез, цитоморфометрія, цитогістохімія, імунокомпетентні клітини крові.

changes in the bactericidal activity of segmented neutrophils. The trend of indicators of leukocyte formula and the distribution curve of mononuclear cells by size, as well as the growth of the lymphocytic-granulocytic index, indicate a chronic formation of endotoxin synthesise of diabetes.

Conclusions. Lowering the level of cationic proteins, the activity of myeloperoxidase and the NBT-test under stimulation of neutrophil granulocytes by lectins is a sign of unsatisfactory state of the bactericidal cells system, which may be the cause of chronic and acute inflammatory processes in the body that accompany type 2 diabetes, to a functional exhaustion of the macrophage link in the organism immune defense.

Keywords: type 2 diabetes, purulent-inflammatory diseases of soft tissues, immunogenesis, cytomorphometry, cytogistochemistry, immunocompetent blood cells.

ВСТУП

Хірургічні ускладнення цукрового діабету (ЦД) 2 типу, а саме гнійно-запальні захворювання м'яких тканин (ГЗЗМТ), є найбільш розповсюдженими патологічними станами гнійно-септичної хірургії. Незадовільні результати лікування: тривалість лікування, рецидиви та прогресування гнійного процесу вимагають подальших досліджень патологічних та патоморфологічних механізмів гальмування систем захисту у цієї категорії хворих. Вивчення закономірних реакцій клітинного імунітету при ЦД 2 типу є одним з ймовірних напрямків вирішення цієї проблеми. Діагностика порушень імунної системи при різних патологічних станах базується на вивченні показників системного імунітету, а саме функціонального стану фагоцитуючих клітин (моноцитів та нейтрофілів) [1–3]. Функціональна характеристика нейтрофільних гранулоцитів є одним з найважливіших факторів неспецифічної резистентності організму. Поряд із дією гормонів нейтрофільні гранулоцити значно впливають на активацію моноцитів [4, 8]. Нейтрофіли, що циркулюють у крові при розвитку в організмі запалення, ініціюють генералізовані ланцюгові реакції, спрямовані на зміну реологічних властивостей крові, тому їх можна розглядати як одну із адаптаційних систем організму. Вивченню функціональних змін нейтрофілів та моноцитів крові, як складових частин системи фагоцитів, в теперішній час надають важливого значення. Їм відводиться провідне значення у процесах запалення та репарації, неспецифічному протиінфекційному захисті. У неспецифічному клітинному імунітеті реакції цієї системи можуть ставати загальними, а структурні елементи поряд з регуляторними функціями здатні безпосередньо реалізувати ефекторні відповіді [4, 5]. Дослідження мікро- та макрофаго-

цитарної систем у разі ЦД має важливе діагностичне та профілактичне значення [7].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження морфометричного та морфофункціонального стану лейкоцитів периферичної крові хворих на ЦД 2 типу для визначення їх значення у розвитку гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для оцінки стану різних ланок імунної системи хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу проаналізовано зміни в лейкоцитарній формулі периферичної крові контрольної та основної груп дослідження. Основну групу склали 47 хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу, які лікувались в період 2015–2018 років в гнійно-септичному хірургічному відділенні МКЛ ШМД. Усі учасники дослідження дали письмову поінформовану згоду на участь в дослідженні, протокол якого був схвалений комітетом з біоетики ВНМУ. Середній вік хворих становив $61,6 \pm 7,2$ років, 13 чоловіків та 34 жінок, в яких було проведено дослідження морфометричних та морфофункціональних змін імунокомпетентних клітин крові. Контрольною групою слугували 20 практично здорових волонтерів. Окисно-відновну активність нейтрофілів крові у нормі та за умов ГЗЗМТ ЦД 2 типу аналізували, за допомогою тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тесту), що характеризує активність дегідрогеназ мітохондрій, оксидаз фагосом, гліколізу та пентозофосфатного циклу та відображає функціональний стан нейтрофілів [8]. Цей тест дає інформацію про функціонування одного із ключових ферментів системи фагоцитозу – НАДФ•Н-оксидази, який відповідає, за

бактерицидний потенціал. Реакція з інтактними нейтрофілами (спонтанна реакція) свідчить про функціональну чутливість нейтрофілів *in vivo*. Було вивчено спонтанну реакцію нейтрофілів, а також показники НСТ-тесту при стимуляції нейтрофільних гранулоцитів *in vitro*, щоб оцінити бактерицидний статус, ресурсний потенціал та готовність нейтрофілів до завершеності фагоцитозу при ЦД. Для цього використали цитохімічний метод відновлення НСТ, який ґрунтується на визначенні відсоткового складу нейтрофілів, які мають у цитоплазмі гранули формазану.

Результати статистично опрацювали, використовуючи пакет статистичних програм MathCAD і Microsoft Excel. Дані, що одержали, наведені, як середнє арифметичне значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Розбіжності між групами при розподілі, близькому до нормального, оцінювали, за допомогою критерію Стьюдента, при критичному рівні статистичної значущості $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-нозологічна характеристика основної групи досліджуваних хворих показала, що причиною госпіталізації були ГЗЗМТ різної локалі-

зації, які вимагали хірургічного втручання та комплексної корекції основного захворювання та ускладнень, що виникли. Статистично значущих відмінностей в абсолютній кількості лейкоцитів у контрольній і дослідній групах не виявлено, проте у лейкоцитарній формулі основної групи відзначено зменшення вмісту сегментоядерних нейтрофілів на 14,5% щодо контрольних показників (в контрольній групі $27,4 \pm 1,2\%$ проти $34,2 \pm 2,2\%$ основної групи, $p \leq 0,05$) і підвищення кількості лімфоцитів на 19,8% ($58,2 \pm 2,6\%$ проти $49,8 \pm 3,3\%$ відповідно, $p \leq 0,05$ (табл. 1). Вміст паличкоядерних гранулоцитів, еозинофілів і базофілів, а також моноцитів не відрізнявся від показників контрольної групи. Одночасно в основній групі суттєво зростає лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (на 37,4%), який дає змогу диференціювати аутоінтоксикацію та інфекційну інтоксикацію (табл. 1). Такі результати зумовлені відносним лімфоцитозом, а саме: збільшенням відсоткового вмісту лімфоцитів у лейкоцитарній формулі внаслідок зменшення вмісту сегментоядерних нейтрофілів. На відміну від нейтрофільних лейкоцитів, головна функція яких полягає у захисті організму від патогенних мікроорганізмів, лімфоцити беруть участь у всіх імунологічних реакціях, а саме у формуванні аутоімунної відповіді [5, 6].

Таблиця 1

Результати вивчення лейкоцитарної формули крові в групах дослідження
($M \pm SD$, $nk = 20$, $no = 47$)

Показники	Групи дослідження	
	Контрольна група	Основна група
Загальна кількість лейкоцитів ($\times 10^9$ кл/л)	$6,1 \pm 0,2$	$7,98 \pm 0,3$
Метамієлоцити, %	–	–
Паличкоядерні нейтрофіли, %	$3,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,5^*$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$58,2 \pm 2,6$	$49,8 \pm 3,3$
Еозинофіли, %	$3,0 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,4$
Базофіли, %	$0,30 \pm 0,04$	$0,2 \pm 0,04^*$
Лімфоцити, %	$27,4 \pm 1,2$	$34,2 \pm 2,2$
Моноцити, %	$7,0 \pm 0,7$	$7,2 \pm 0,5^*$
Моноцити, % Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	$4,3 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,5$
* $p \leq 0,001$		

Як видно з результатів дослідження, у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу показники лейкоцитарної формули свідчать про розвиток інтоксикаційного синдрому.

Морфометричне дослідження лімфоцитів виявило, що популяція мононуклеарів – це суміш різних, за діаметром клітин: умовно до 7 мкм в діаметрі, від 8 до 11 мкм (більшість) та більше 12 мкм. Дрібні (до 7 мкм) лімфоцити представлені двома популяціями клітин. Лімфоцити діаме-

тром від 8 до 11 мкм є головними антигілоутворюючими клітинами. Мононуклеари діаметром понад 12 мкм володіють вираженою мітотичною та фагоцитарною активністю [8]. Поєднання різних пулів лімфоцитів у периферичній крові або перевага одного із них впливає на характер клінічного перебігу захворювання та імунологічний статус хворого. Результати морфометричного аналізу наведені в таблиці 2.

Морфологічно мононуклеари периферичної

крові контрольної групи та хворих на ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу візуально мало відрізняються один від одного, тоді як статистичний аналіз розподілу мононуклеарних лейкоцитів, за розміром дав

змогу виявити у хворих на ЦД зсув частотного розподілу вправо до субпопуляції мононуклеарів великих мієлоїдних клітин (> 12 мкм) порівняно з кривою розподілу контрольної групи.

Таблиця 2

Морфометрична структура розподілу мононуклеарів за розміром у контрольній та основній групах (M ± SD, n_o = 47, n_k = 20)

Групи дослідження	Показники морфометрії цитоплазми		
	До 7 мкм	8–11 мкм	Більше 12 мкм
Контрольна група, %	11,1 ± 0,7	70,8 ± 3,5	19,1 ± 0,9
Основна група, %	5,1 ± 0,4*	60,9 ± 2,6	34,0 ± 2,2*

*p ≤ 0,001

У основній групі дослідження простежується зниження вмісту малих лімфоцитів до 7 мкм, що свідчить про зниження вмісту CD4+ лімфоцитів (Т-хелперів) у периферичній крові у зв'язку з частковим порушенням центрального лімфоцитопоезу через недостатній гормональний вплив інсуліну на ці клітини, і, як наслідок є порушення клітинного імунітету та цитотоксичної функції Т-лімфоцитів [6]. У випадку ЦД максимум кривих збігається і характер розподілу клітин середнього розміру (8–11 мкм) близь-

кий до нормального. Тренд кривої вправо свідчить про підвищений вміст антитілпродукуючих В-лімфоцитів, які зростають у розмірах під час синтезу імуноглобулінів.

Під час аналізу показників НСТ-тесту враховували відсоток сегментоядерних нейтрофілів, які включили диформазиан до (А) та після стимуляції (А1, А2, А3). Після цього обчислювали співвідношення А1/А, А2/А, А3/А, які приймали, за індекс стимуляції нейтрофілів [8]. Отримані результати зведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Результати реакції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) нейтрофілами крові у спонтанній та стимульованій реакції в контрольній та основній групах дослідження (M ± SD, n_k = 20, n_o = 47)

Показники	Контрольна група	Основна група
Спонтанний НСТ-тест А, %	5,8 ± 0,4	9,6 ± 0,8
Стимульований дріжджовими клітинами НСТ-тест А1, %	50,6 ± 1,2	54,8 ± 2,9
Індекс стимуляції нейтрофілів А1/А	8,4 ± 0,4	5,3 ± 0,2*
Стимульований дріжджовими клітинами та АЗП (1 мкг/мл) НСТ-тест А2, %	70,5 ± 5,3	60,9 ± 4,9
Індекс стимуляції нейтрофілів А2/А	12,0 ± 0,4	6,5 ± 0,2*
Стимульований дріжджовими клітинами та Кон А (1 мкг/мл) НСТ-тест А3, %	64,4 ± 4,2	60,5 ± 4,7
Індекс стимуляції нейтрофілів А3/А	10,5 ± 0,6	6,1 ± 0,4*

* p ≤ 0,05

Результати свідчать про те, що при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу порівняно з нормою є високі показники «спонтанного» НСТ-тесту нейтрофілів, що зумовлено наявністю хронічних бактеріальних інфекцій та запальних процесів. Індекс стимуляції нейтрофілів нижчий у випадку ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу (в 1,6 рази щодо норми: 5,3% ± 0,2% в основній групі проти 8,4% ± 0,4% в контрольній відповідно, p ≤ 0,05), що є ознакою порівняно слабшої стимуляції тих популяцій нейтрофілів, які зумовлювали

високі показники в «спонтанному» НСТ-тесті, та порушеного стану клітинного метаболізму, який забезпечує «кисневий вибух» – найважливіший механізм протимікробного захисту й елімінації з організму антигенів [7]. Отримані результати можна аргументувати кількісними та, якісними змінами вуглеводних залишків у складі рецепторів мембран сегментоядерних нейтрофілів, за умов ЦД 2 типу. Головний залежний від кисню фактор бактерицидності поліморфноядерних лейкоцитів – мієлоперок-

сидаза це гемопротеїд, що наявний в азурофільних гранулах нейтрофілів та використовує галогени (Cl-, I-, Br), і H_2O_2 для руйнування фагоцитованих бактерій. Активність мієлопероксидази оцінювали на мазках лейкоконцентрату за кількістю мієлопероксидазопозитивних клітин (+++ висока активність ферменту,

++ середня, + низька) на ≈ 200 лейкоцитів [5]. У результаті досліджень активності мієлопероксидази за кількістю мієлопероксидазопозитивних клітин із високою активністю цього ферменту (+++) в нейтрофільних гранулоцитах контрольної групи та хворих на ЦД 2 типу отримано результати, наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Результати рівня мієлопероксидазопозитивних нейтрофільних лейкоцитів контрольної та основної груп на тлі індукованої імунотуляції ($M \pm SD$, $n_k = 20$, $n_o = 47$)

Умови	Показники		
	Контрольна група, %	Основна група, %	p
Контроль	55 \pm 4	57 \pm 5	0,10
Для інкубації додали: дріжджі (3,5 млн/мл)	68 \pm 5	63 \pm 6	0,14
Дріжджі (3,5 млн/мл) + АЗП (1 мкг/мл)	96 \pm 7	72 \pm 6	0,016
Дріжджі (3,5 млн/мл) + Кон А (1 мкг/мл)	79 \pm 6	65 \pm 5	0,018

Аналіз отриманих результатів показує, що при ЦД активність мієлопероксидази практично не змінюється. Однак, під впливом стимуляції, простежується різний ступінь підвищення активності мієлопероксидази у нормі та в разі ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу. Зниження рівня індукованої активності мієлопероксидази у хворих на ЦД 2 типу свідчить про порушення бактеріцидної системи захисту організму, що і є однією з причин розвитку інфекційно-запальних процесів. Зростання активності ферменту в обох варіантах у випадку наявності імунотуляючих речовин, за умов фагоцитозу є ознакою значного ресурсного потенціалу мієлопероксидази азурофільних гранул. Одночасно, зростання активності мієлопероксидази – наслідок індукованого контактом фагоцита з об'єктом фагоцитозу (дріжджові клітини) метаболічного вибуху, у процесі якого активуються мембранні оксидази, які каталізують перенесення електронів з НАДФН \cdot H^+ та НАДН \cdot H^+ на O_2 , та стимулюється окислення глюкози в гексозомонофосфатному шунті [6]. Тому пригнічення внутрішньоклітинного перетравлення мікроорганізмів, як наслідок інертності дії у відповідь з боку мієлопероксидази в гранулоцитах крові в разі ЦД 2 типу, можна пояснити порушенням процесу дегрануляції, оскільки цей процес є енергоємним. Як відомо, гліколіз у поліморфноядерних лейкоцитах дає $\approx 95\%$ усієї енергії, і саме гліколіз зазнає значних порушень у разі ЦД [4].

Функціональний стан сегментоядерних нейтрофілів оцінювали також шляхом виявлення катіонних лізосомальних білків. Відомо, що неферментативні катіонні білки локалізуються в лізосомах гранулоцитів і відіграють важливу роль у виконанні фагоцитарної функції клітин. Катіонний білок виявляють у цитоплазмі клітин у вигляді синіх гранул. За умов ЦД 2 типу вміст катіон-

них білків зменшується до абсолютного значення $74,8 \pm 2,9\%$ проти $86,41 \pm 1,2\%$ у контролі (зниження на 12%). Отримані дані узгоджуються з попередніми дослідженнями, у яких доведено достовірне зниження фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів на 22,2%, за умов цієї патології: в разі ЦД у нейтрофілах виявляють значні зміни в структурі первинних гранул у вигляді набухання, розпушування та деструкції їхнього матриксу, у них погіршується процес дегрануляції. Деяко знижений рівень катіонних білків нейтрофілів є ознакою незадовільного стану бактеріцидної системи клітин, що може бути пов'язано із запальними процесами в організмі, які супроводжують ЦД, особливо це стосується процесів запалення ендотелію судин, що призводить до функціонального виснаження макрофагальної ланки імунного захисту організму.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження морфофункціональних особливостей клітин неспецифічного і специфічного захисту при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу показало, що в патогенезі діабетичних ускладнень лежать зміни бактеріцидності активності сегментоядерних нейтрофілів.

2. Тренд показників лейкоцитарної формули та кривої розподілу мононуклеарів за розмірами, а також зростання лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу свідчать про персистентне утворення ендотоксинів у хворих з ЦД.

3. Зниження рівня катіонних білків нейтрофілів, активності мієлопероксидази та НСТ-тесту, за умов стимуляції нейтрофільних гранулоцитів лектинами є ознакою незадовільного стану бактеріцидної системи клітин, що може бути причиною хронічних та гострих запальних процесів в орга-

нізмі, які супроводжують ЦД 2 типу, особливо це стосується процесів запалення ендотелію судин,

що призводить до функціонального виснаження макрофагальної ланки імунного захисту організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lunina NV, Stepanenko VV, Koval SB. Functional state of monocytes and some mechanisms of its regulation in the development of stress-reaction. *Fiziologichnyy zhurnal*. 2001; 47 (4): 30–35.
2. Lapovets LE, Lutsyk DB. *A Manual on Laboratory Immunology*. Lviv, 2002, 78–86 p.
3. Mazurov DV, Pinegin BV., Andronova TM. The study of human peripheral blood monocytes. *Kletochnaya immunologiya*. 2001; 3: 21–23.
4. Siberian H, Barskaya M, Grishchuk I. Morphofunctional characterization of immunocompetent cells in conditions of type 1 diabetes mellitus. *Visnyk of Lviv University, Biological Series*. 2004; 35: 77–83.
5. Stoika RS, Kashchak NI, Lutsik-Kordovsky M D et al. In vitro response of phagocytic cells to immunomodulating agents. *Med Sci Monit*. 2001; 7 (4): 652–658.
6. Stoika RS, Lutsik MD, Barska ML et al. In vitro studies of activation of phagocytic cells by bioactive peptides. *J of Physiol and Pharm*. 2002; 53 (4): 675–688.
7. Robertson HD, Polk HC Jr. The mechanism of infection in patients with diabetes mellitus: a review of leukocyte malfunction. *Surgery*. 1974; 75 (1): 123–128.
8. Brook I. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Int J Surg*. 2008; 6 (4): 328–38. DOI: 10.1016/j.ijvsu.2007.07.001.

Стаття надійшла до редакції 20.03.2019

Коментар рецензента

Представленный авторами материал вызывает не столько научный интерес, но, преимущественно, вопросы и недоумение. Так НСТ-тест определяет сохранность или дефицит функционально-метаболического резерва нейтрофилов, а не на завершенность фагоцитоза. Более того, весьма неубедительно описана и методика определения НСТ-теста, которая, очевидно, авторам совершенно незнакома и непонятна. Причем, в указанной авторами статье (ссылка 8) эта методика не представлена.

В таблице 3 указаны факторы, при помощи которых проводилась стимуляция НСТ-теста: дрожжевые клетки КОН А, АЗП. Так какой же стимулирующий фактор был выбран, т.к. используя перечисленные невозможно получить одинаковые результаты. Авторы считают, что стимуляция нейтрофильных гранулоцитов проводилась лектинами, тогда как к лектинам относится только КОН А, но куда в таком случае, по мнению авторов, следует отнести дрожжевые клетки и АЗП?

На каком основании авторы делают заключение о функциональном дефиците макрофагального звена иммунной системы. Такие исследования, как видно из текста статьи, не проводились.

Характеризуя наличие интоксикации у больных, авторы ссылаются на ИЛГ (лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс), который дает общее представление соотношения лимфоцитов и гранулоцитов. Однако авторы обследовали больных с выраженным гнойно-воспалительным процессом, где уместно было бы

определить индекс дегенерации нейтрофилов (ИД), токсическую зернистость нейтрофилов (ТЗН), лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу (ЛИИ), благодаря которым выявляется не только интоксикация, но и активность тканевого распада, диагностируется благоприятный или неблагоприятный прогноз эндотоксикоза. К сожалению, прогностические заключения авторов звучат неубедительно.

Авторы свободно манипулируют понятием «мононуклеары». Например, термин «субпопуляция мононуклеаров больших миелоидных клеток» звучит парадоксально, поскольку под термином «мононуклеары» понимают, клетки имеющие одно ядро и клетки миелоидного ряда не относятся к данной категории.

Проводя морфометрию клеток лимфоцитарного ряда в периферической крови, авторы дефинируют Т-хелперы, на основании их размера «7 мкм» в диаметре, такое понятие не соответствует действительности, поскольку малые лимфоциты (7–8 мкм в диаметре), характеризуют их покоящиеся (неактивные) формы, а принадлежность их к Т- или В-лимфоцитам определяется только благодаря иммунотипированию, которое вероятнее всего авторы не выполняли – данная методика в статье не представлена.

Что обозначает термин «индуцированная активность Мр»?

Даже при весьма поверхностном рассмотрении рукописи, четко видно, что авторы имеют весьма смутное представление как о функционировании клеточного звена врожденной иммунной системы, так и о иммунной системе в целом.

**С. О. Косулников¹, В. Н. Лисничая¹, А. М. Беседин², С. І. Карпенко³, С. А. Тарнопольский¹,
К. В. Кравченко¹, А. С. Кудрявцев²**

¹КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова»,
Днепр, Украина

²КУ «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница № 4» ДООС
Днепр, Украина

³ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины,
Днепр, Украина

**S. O. Kosulnikov¹, V. N. Lisnichaya¹, A. M. Besedin², S. I. Karpenko³, S. A. Tarnopolsky¹,
K. V. Kravchenko¹, A. S. Kudriavtsev²**

¹UK «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital I. I. Mechnikov»
Dnipro, Ukraine

²UK «Dnipropetrovsk City Multi-Profile Clinical Hospital № 4» DOS
Dnipro, Ukraine

³SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»
Dnipro, Ukraine

ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ФАСЦИИТА В СВЕТЕ ПОСЛЕДНИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Diagnosis and management of necrotizing fasciitis in the light of the recent recommendations

Резюме

Некротизирующий фасциит – редкая, но жизнеугрожающая инфекция мягкой тканей. Он характеризуется распространением воспаления и некроза, начиная с фасции, мышц и подкожно-жировой клетчатки, с последующим некрозом вышележащей кожи. Некротизирующий фасциит классифицируется на четыре типа, в зависимости от микробиологических результатов. Диагностика этого заболевания является сложной. Поздняя диагностика наблюдается в 85–100% случаев и считается единственной причиной летальных исходов. Экстренная хирургическая обработка поврежденных тканей является основным методом управления некротизирующего фасциита. VAC-терапия – это быстрый и эффективный метод закрытия раны. Антибиотики и хирургическая обработка играют ключевую роль в лечении некротизирующего фасциита. В нашей больнице было 75 пациентов с некротизирующим фасциитом за последние 5 лет (тип I – 92%, тип II – 8%). Мы наблюдали локализацию некротизирующего фасциита в промежности (32%), верхних конечностях и грудной клетке (25%), нижних конечностях (28%), брюшной стенке и забрюшинном пространстве (15%). Летальность составила 9,5%.

Ключові слова: некротизирующий фасциит, сепсис, хирургическая обработка.

Abstract

Summary: Necrotizing fasciitis is a rare but life-threatening infection of the soft tissues. It is characterized by spreading inflammation and necrosis starting from the fascia, muscles, and subcutaneous fat, with subsequent necrosis of the overlying skin. Necrotizing fasciitis is classified into four types, depending on microbiological findings. The diagnosis of this disease is difficult. Late diagnosis is observed in 85–100% of cases and is considered the only cause of deaths. Emergency surgical debridement is the primary management modality for necrotizing fasciitis. Vacuum assisted closure therapy is fast and effective wound closure method. Antibiotics and surgical debridement play a key role in the treatment of necrotizing fasciitis. In our hospital, there were 75 patients with necrotizing fasciitis in the last 5 years (type I – 92%, type II – 8%). We observed localization of necrotizing fasciitis in the perineum (32%), upper extremities and chest (25%), lower extremities (28%), abdominal wall and retroperitoneal space (15%). Mortality was 9,5%.

Keywords: necrotizing fasciitis, sepsis, surgical debridement.

ВВЕДЕНИЕ

Некротизирующий фасциит (NF) – редко встречающаяся инфекция мягких тканей, характеризующиеся быстрым началом, едва распознаваемым распространением воспаления и некроза начиная с фасции с последующим поражением мышц, подкожно-жировой клетчатки и прилежащей кожи. Гиппократ (500 лет до н.э.) дал описание, как «распространенная рожа, вызванная обычными причинами, когда плоть, сухожилия и кости отпадали в большом объеме, часто приводя к смерти» [1–3].

Особенности течения и скорость развития некротизирующего фасциита все больше привлекают внимание к дальнейшему изучению этой патологии во всех странах [2]. При подозрении, обширное радикальное удаление некротических тканей, адекватная антибактериальная и другие методы интенсивной терапии предупреждают распространение инфекционного процесса и являются ключом к успешному лечению. Однако отсутствие специфических клинических особенностей изменений кожи в начальной стадии заболевания легко может привести к недооценке или ошибочному диагнозу, такому как целлюлит или абсцесс [4]. По этой причине показатели смертности практически не менялись на протяжении веков. К сожалению, распространенность заболевания такова, что врачи редко становятся достаточно уверенными в установле-

нии некротизирующего фасциита, чтобы иметь возможность приступить к быстрой диагностике и лечению [2, 5].

По оценкам Центра по контролю и профилактике заболеваний США, в стране ежегодно диагностируется от 500 до 1000 случаев NF (население 309 000 000 человек). Некротизирующий фасциит чаще встречается у взрослых, но наблюдается и у детей, характеризуясь молниеносным течением и высокой летальностью [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании анализа последних международных рекомендаций определить наиболее оптимальный алгоритм диагностики и тактики лечения пациентов с некротизирующим фасциитом.

АКТУАЛЬНЫЙ ТЕКСТ

Некротизирующий фасциит классифицируется в зависимости от результатов микробиологического исследования. Первоначальная классификация A. Giuliano и его коллег выделяла два типа: тип I (полимикробная инфекция, включающая аэробные и анаэробные микроорганизмы) и тип II (мономикробный, обычно включающий -гемолитический стрептококк группы A) [7]. Эта классификация была расширена M. S. Morgan для включения грамотрицательных микроорганизмов, а также грибов (табл. 1).

Таблица 1

Классификация некротизирующего фасциита

Тип	Микрофлора
I	Полимикробная инфекция, включающая 4–5 аэробных и анаэробных агента (облигатные анаэробы, в том числе и клостридии, стрептококки не группы A, факультативные анаэробы, Enterobacteriaceae). Характерна синергетическая вирулентность между микроорганизмами.
II	Мономикробная инфекция, вызванная преимущественно β-гемолитический стрептококк группы A, S. Pyogenes, S. Aureus, MRSA.
III	Clostridium spp. Gram-negative bacteria Vibrios spp. Aeromonashydrophila
IV	Candidasp. Zygomycetes

Тип I NF представляет собой полимикробную инфекцию. Наблюдается в 80–90% случаев, чаще у людей с ослабленным иммунитетом. Характеризуется поражением брюшной полости и промежности, послеоперационных ран. У новорожденных тип I может быть опасным для жизни осложнением омфалита [2, 8]. Тип II NF – мономикробная инфекция, чаще всего вызываемая инвазивными

стрептококками группы A, реже другими стрептококками или стафилококками. Наблюдается в 5% случаев у здоровых иммунокомпетентных людей и характеризуется поражением мягких тканей конечностей головы и шеи. Осложняется развитием синдрома стрептококкового токсического шока в 30% случаев (Streptococcal Toxic Shock Syndrome, STSS). Критериями STSS яв-

ляется выделение стрептококка группы А из обычно стерильной среды, гипотонии (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.) и наличии двух или более из:

- почечная недостаточность (креатинин > 2 нормальных значений);
- коагулопатия (тромбоциты < 100×10^6);
- печеночная недостаточность (АСТ, АЛТ или билирубин > 2 нормальных значений);
- респираторный дистресс синдром взрослых;
- генерализованная эритематозная сыпь, которая может десквамировать;
- некроз мягких тканей.

Типы III и IV NF выделили относительно недавно. NF тип III является мономикробной инфекцией, вызванной *Clostridium* или грамотрицательными бактериями. Также наблюдается у пациентов подвергшихся незначительным травмам в соленой воде (повреждения о камни, укусы рыб, повреждения, вызванные моллюсками) с последующим инфицированием *Marine Vibrio vulnificus*. *Aeromonas hydrophila* находится в пресной или слабосоленой воде и в почве. Характеризуется молниеносным течением с развитием полиорганной недостаточности в первые сутки без проведения адекватной интенсивной терапии. NF тип IV является результатом грибковых инфекций, главным образом *Candida spp.* и зигомикетами. Этот тип встречается в основном у пациентов с ослабленным иммунитетом. Инфицирование чаще происходит после травмы. Характеризуется быстрым распространенным [9, 10]. NF III и IV типа наблюдаются реже.

Наиболее распространенными участками поражения являются конечности, особенно верхние, как первичный очаг наблюдаются в 10–48% случаев. Далее следуют нижние конечности (28%), промежность (21%), туловище (18%) и голова или шея (5%). У новорожденных некротизирующие инфекции мягких тканей чаще всего поражают брюшную стенку в качестве первичного очага, после чего следует грудная клетка, спина, кожа головы и конечности, пах [10, 11]. В Днепропетровском областном центре гнойно-септической хирургии в период 2014–2018 гг. наблюдалось 74 пациента с некротизирующим фасциитом. К сожалению, можно сказать, что в количественном и качественном отношении статистика не меняется последние 15 лет. 92% случаев некротизирующего фасциита – это тип I, остальные тип II. Поражение промежности составило 32%, верхние конечности и грудная стенка – 25%, нижние конечности – 28%, брюшная стенка и поражение забрюшинного пространства – 15%.

Установит диагноз некротизирующих инфекций мягких тканей довольно сложно. В начале заболевания некротизирующий фасциит легко спутать с целлюлитом или абсцессом. Поздняя

диагностика наблюдается в 85–100% случаев и считается единственной причиной летальных исходов [1, 2, 12].

Предрасполагающими факторами развития некротизирующего фасциита являются иммуносупрессивные состояния (сахарный диабет, СПИД, онкологические заболевания), бактериальная инвазия (внутривенное употребление наркотиков, медицинские инвазивные манипуляции, укусы насекомых, ссадины на коже, оперативные вмешательства на брюшной полости и промежности), ожирение. Ветряная оспа также определена как фактор риска развития NF у детей [2, 13].

Термин «некротизирующий фасциит», впервые введенный В. Wilson в 1952 году, является, пожалуй, наиболее точным в описании ключевых особенностей инфекционного процесса [14]. Для пациентов с некротизирующим фасциитом характерна триада симптомов: локальная боль, отек и эритема. Самым постоянным первичным клиническим признаком является боль, несоразмерная с кажущимся объемом поражения, и в этом случае обязательно следует учитывать некротизирующий фасциит при дифференциальной диагностике. При быстром течении заболевания местные проявления не выражены на фоне выраженной полиорганной недостаточности. Границы поражения обычно нечеткие, гиперемия не выражена, но отмечается глубокое уплотнение тканей, выраженный отек плотной или тестоватой консистенции. При подостром течении некротизирующего фасциита, кожные симптомы могут прогрессировать до волдырей и булл, что в конечном итоге приводит к ограниченному некрозу кожи. Первоначально, буллы содержат серозную жидкость, но, по мере прогрессирования инфекции, они могут стать геморрагическими. Образование газа приводит к крепитации в вышележащей подкожно-жировой клетчатке, что указывает на анаэробную инфекцию, в нашем регионе чаще неклостридиальную. Повышение температуры тела в большинстве случаев отсутствует [10, 15]. Основные локальные и системные проявления на ранней и поздней стадиях представлены в таблице 2.

С. Н. Wongi соавторы предложили систему оценки – Лабораторный Индикатор Риска Некротизирующего Фасциита (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC), табл.3), которая классифицирует пациентов в зависимости от риска развития некротизирующего фасциита [16].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее чувствительным рентгенологическим методом для дифференциации некротических и не некротических инфекций мягких тканей. Утолщение мягких тканей также является характерным признаком, но может наблюдаться и при травме. Может ли его использование оказать влияние на заболе-

ваемость или смертность, еще не было оценено. Компьютерная томография (КТ) более чувствительна для выявления признаков NF, чем рентгенография, потому что она может показать воспалительные изменения, такие как абсцессы или утолщение фасции. Ультразвуковое исследо-

вание является альтернативой для обнаружения поверхностных абсцессов, хотя он не считается ни чувствительным, ни специфичным методом для диагностики NF [10]. В нашей больнице результаты МРТ и КТ в сочетании с неясной клиникой заболевания расцениваются в пользу NF.

Таблица 2

Причины и симптомы некротизирующего фасциита

Ранние симптомы	Поздние симптомы
Локальные проявления	
Пункция кожи или травма, перфорация инфекционного очага в фасциальные слои	Геморрагические буллы
Эритема	Некроз
Гипертермия	Фиолетовый, синий цвет кожи
Нежная кожа	Крепитация
Миалгия	Гипестезия
Повышенная чувствительность	Сниженная чувствительность Сниженная двигательная активность
Системные проявления	
Несоответствующая видимому объему поражения боль	Гипертермия, гипотермия
Отеки	Гипотония
Лихорадка	Нарушение ментального статуса
	Полиорганная недостаточность

Таблица 3

Лабораторные индикаторы риска некротизирующего фасциита

Показатели	Значения	Баллы
С-реактивный протеин, мг/мл	< 150	0
	> 150	4
Лейкоциты, клетки/мм ³	< 15	0
	15–25	1
	> 25	2
Гемоглобин, г/л	> 135	0
	110–135	1
	< 110	2
Na, ммоль/л	≥ 135	0
	< 135	2
Креатинин, мкмоль/л	≤ 89	0
	> 89	2
Глюкоза, ммоль/л	≤ 10	0
	> 10	1
Баллы	Категория риска	Вероятность NF
< 5	Низкий	< 50%
6–7	Средний	50–75%
> 8	Высокий	≥ 75%

Пациентам с NF рекомендована катетеризация мочевого пузыря на этапе поступления в стационар с последующим контролем диуреза и внутрибрюшного давления.

Микроскопическое исследование показывают некроз поверхностной фасции с полиморфноядерной инфильтрацией и отеком ретикулярной

дермы, подкожно-жировой клетчатки и поверхностной фасции. Интраоперационная биопсия ткани должна быть получена на границе между живой и мертвой тканью. Заболевание характеризуется ангиотромбозом перфорирующих сосудов кожи. Разжижающий некроз поверхностной фасции сначала распространяется горизонталь-

но, затем вовлекает мышцы и подлежащую кожу. Степень инфицирования обычно намного больше, чем кажется только по кожным проявлениям. Хирургическая обработка остается наиболее чувствительным методом подтверждения или исключения некротизирующего фасциита. Макроскопические исследования при хирургическом вмешательстве включают обнаружение серой некротической ткани, грубого фасциального отека, тромбированных сосудов, водянистой, часто дурно пахнущей жидкости, неоконтрактирующих мышц. Хирургическое вмешательство является обязательным для пациентов с NF, в случае обнаружения которого может потребоваться расширение первоначального хирургического доступа. Учитывая высокую летальность при несвоевременной диагностике, в сомнительных случаях не следует избегать или откладывать хирургическое исследование [1, 17]. Хирурги раньше говорили, что от диагностической лапаротомии никто не умирает, так что же мешает нам сделать разрез на коже, что бы снять или подтвердить смертельно опасный диагноз?

Хирургическая обработка является обязательным этапом спасения жизни и должна быть выполнена как можно скорее. Самыми важными детерминантами летальности являются сроки проведения и адекватность первичной и повторных санаций очага. Хирургическое вмешательство спасает жизнь и должно быть выполнено как можно раньше, так как задержка лечения более 12 часов при молниеносных формах NF может привести к летальному исходу [2, 10].

Хирургическая обработка, некрэктомия и фасциотомия являются основными аспектами хирургического лечения. Хирургическая обработка должна быть повторена в течение следующих 24 часов или позже, в зависимости от клинического течения некротической инфекции и жизненно важных функций пациента. Пациенты с NF должны тщательно контролироваться в течение следующих 24 часов с целью оценки жизнеспособности тканей. Т. е. на основе принципа «контроля повреждения» (damage control) Сложные хирургические раны требуют «операции второго взгляда» (second-look operation) с радикальной хирургической обработкой [2, 10, 18].

Хирургическая обработка должна проводиться до тех пор, пока не появится оживленное кровотечение из соседних вышележащих подкожных тканей и нижележащих мышц, если они задействованы. Все некротические ткани, включая фасцию, должны быть удалены, чтобы уменьшить бактериальную нагрузку, стимулировать воспаление и способствовать течению раневого процесса. Хирургическое вмешательство также обеспечивает доступ кислорода к поврежденным тканям, что оказывает антагонистический эффект по отношению к

анаэробным бактериям. Ревизия пораженной области должна проводиться во всех направлениях, особенно подкожные или подмышечные карманы распространения инфекции. Выполняя обширные разрезы при дренировании фасциита необходимо помнить о будущих пластических операциях по закрытию дефектов, необходимо беречь кожные лоскуты для уменьшения функционального и косметического дефектов. Повторные санации могут быть необходимы (в зависимости от состояния раны), пока инфекция не будет санирована [1, 2, 18].

Пораженные и прилежащие ткани отечные, часто наблюдается отделяемое в больших объемах, поэтому раны необходимо оставлять открытыми после санации. Для промежуточного покрытия раны можно использовать стерильные повязки пропитанные йодистыми препаратами в сочетании с растворами перекиси водорода (при первых санациях), до появления здоровой грануляционной ткани. Йодная марля является предпочтительней, потому что она сочетает в себе антисептическое действие, сильное подсушивающее действие и действие инородного тела, которое стимулирует выработку здоровой грануляционной ткани. Необходимо проводить переоценку состояния очага во время перевязки с оценкой необходимости повторной санации. Реконструктивная хирургия должна рассматриваться только после того, как общее состояние пациента стабилизируется, и инфекция будет полностью ликвидирована. Покрытие раны, когда это невозможно сделать прямым швом, может быть достигнуто либо путем пересадки кожи, либо путем пересадки ткани [2, 10].

Терапия отрицательным давлением (Vacuum assisted closure, VAC) может использоваться для ускорения заживления и закрытия раны. VAC-терапия имеет несколько преимуществ в лечении ран, причем, наиболее заметным является уменьшение площади раны и образование грануляционной ткани. Другие преимущества, такие как эффективная очистка раны и возможность удаления экссудата, обеспечивает статус адьювантной терапии для закрытия раны. Система VAC должна меняться каждые 24–72 часа [9]. VAC-терапия должна использоваться при отсутствии анаэробной инфекции. Другие формы хирургического вмешательства, такие как ампутация, могут быть необходимы в случаях некротических инфекций конечностей [19].

Некротизирующий фасциит брюшной стенки требует особого внимания. Разрез кожи должен выполняться в продольном направлении вдоль мышечно-фасциальных слоев внутренней брюшной стенки до тех пор, пока не будет найдена здоровая фасция. Агрессивная хирургическая обработка должна повторяться в случаях прогрессирования инфекции через глубокие фасциальные слои брюшной стенки. Распро-

странение инфекции в брюшной полости, приводящее к ишемии кишечника, непроходимости кишечника и перитониту, не является редким явлением. В таких случаях требуется исследовательская лапаротомия, чтобы оценить степень инфекции внутри брюшной стенки. Радикальная хирургическая обработка в месте инфекции и забрюшинного пространства выполняется с последующей резекцией пораженного отдела кишечника. Резекция Гартмана считается предпочтительной процедурой в случаях перфорации кишки с развитием диффузного перитонита и остается безопасной техникой колэктомии в перфорированной толстой кишке, особенно у пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями. В случае некротизирующего фасциита, резекция Гартмана особенно предпочтительна, так как дает время для восстановления дефектов брюшной стенки, и отводящая колостома может быть закрыта на втором этапе. Первичный дефект на брюшной стенке, как правило, большой, и его устраняют с помощью современных лоскутов с использованием техники абдоминопластики, биологической сетки или кожных трансплантатов [10].

Хирургическое лечение гангрены Фурнье включает в себя широкий разрез тканей, радикальную обработку и дренирование пораженных участков. Рану промывают перекисью водорода, физиологическим раствором и 1% раствором йода. В конце покрывают окклюзионной и адсорбционной повязкой с антисептическими свойствами. Использование VAC-терапии может ускорить период восстановления, обеспечивая чистоту хирургических ран. Следует отметить, что герметизация вакуумной повязки у пациентов с гангреной Фурнье требует особых усилий, большого количества герметизирующей пленки и, иногда, интубации прямой кишки. Как только пациент клинически и гемодинамически стабилен, его можно подвергнуть реконструктивной хирургии [20].

При некротизирующем фасциите конечностей часто требуется проведение фасциотомии в случаях в связи с развитием компартмент-синдрома с целью восстановления жизнеспособности тканей. Несмотря на нормальный внешний вид мягких тканей, у пациентов с NF наблюдаются обширные сосудистые микротромбозы, а также васкулит. Риск некроза полной толщины тканей высок, что может осложнить первичную санацию, приводя к необходимости ампутации конечности. Наиболее значительными критериями ампутации являются обширный некроз мягких тканей с вовлечением нижележащих мышц и быстро прогрессирующая инфекция с большой областью некроза тканей. Другими состояниями, которые могут оправдать ампутацию, являются наличие сопут-

ствующего заболевания с высоким анестезиологическим риском (баллы ASA III и выше) и наличие шока (токсического или кардиогенного). Ампутация обычно рассматривается как более короткое по времени оперативное вмешательство, связанное с меньшей кровопотерей, чем радикальная хирургическая обработка [10].

Поскольку ишемия и гипоксия нарушают адекватную доставку антибиотиков к месту заражения, консервативное лечение одними только антибиотиками мало что дает для лечения NF, тем не менее, антибактериальная терапия является важным звеном в лечении некротизирующего фасциита. Эмпирическая антибактериальная терапия широкого спектра должна быть начата сразу после установления диагноза некротизирующего фасциита [1, 2, 21].

При NF тип I рекомендовано использовать комбинацию пенициллина с клиндамицином и/или фторхинолоном и/или аминогликозидом. В связи с появлением устойчивых к пенициллину стафилококков, цефалоспоринов третьего поколения, один или в сочетании с аминогликозидом и метронидазолом, должен рассматриваться как антибактериальный агент, обеспечивающий адекватное покрытие. Анаэробное покрытие включает метронидазол, клиндамицин или карбапенемы. Широкий грамотрицательный охват необходим в качестве начальной эмпирической терапии для пациентов, которые недавно получали антибиотики или были госпитализированы. В таких случаях используются антибиотики, такие как ампициллин-сульбактам, пиперациллин-тазобактам, тикарциллин-клавуланат, цефалоспорины третьего или четвертого поколения или карбапенемы, и в более высоких дозировках. Антибактериальная терапия NF тип II проводится против *S. Pyogenes* и *S. Aureus*. Используется первое или второе поколение цефалоспоринов, а в случаях поражения MRSA – ванкомицин, даптомицин или линезолид. Антибактериальная терапия NF тип III следует проводить клиндамицином и пенициллином, которые охватывают все виды *Clostridium*. Если есть подозрение на инфицирование *Vibrio*, рекомендовано использование тетрациклинов и цефалоспоринов третьего поколения. Антибактериальная терапия NF тип IV проводится флуконазолом и амфотерицином В, но часто бывает неэффективной [10, 21, 22].

Коррекция антибактериальной терапии должна проводиться сразу после получения результатов антибиотикограммы. Продолжительность антибактериальной терапии зависит от эффективности санации очага инфекции, регресса проявлений системного воспаления и органных нарушений. [2, 21].

Внутривенный иммуноглобулин (Intravenous immunoglobulin, IVIG) недавно был описан как приемлемый и желательный агент для нейтра-

лизации стрептококковых токсинов [21, 23]. Гипербарическая оксигенация также является дополнительным методом терапии NF [1, 10].

ВЫВОДЫ

Некротизирующий фасциит является редким, но опасным для жизни состоянием с высокой летальностью. Диагноз NF является сложным, и дифференциальный диагноз между NF и другими некротизирующими инфекциями мягких тканей еще сложнее. Но раннее выявление этой патологии обеспечивает раннее выздоровление и снижает летальность. Для пациентов с некротизирующим фасциитом характерна триада симптомов: локальная боль, отек и эритема. Наиболее постоянным первичным клиническим признаком является боль, которая не соответствует объему поражения. Как инструмент диагностики может быть использована система оценки LRINEC, которая классифицирует пациентов в зависимости от риска развития некротизирующего фасциита. Хирургическая диагностика остается наиболее чувствительным методом подтверждения или исключения данной нозологии.

Учитывая высокую летальность при несвоевременной диагностике, в сомнительных случаях не следует избегать или откладывать хирургическое вмешательство. Хирургическое лечение является обязательным этапом спасения жизни и должно быть выполнено как можно скорее. Повторные санации могут быть необходимы до тех пор, пока инфекция не будет санирована. VAC-терапия рекомендована для ускорения заживления и закрытия раны, так как способствует уменьшению площади поражения и образованию грануляционной ткани. Антибактериальная терапия важная составляющая терапии пациентов с некротизирующим фасциитом. Эмпирическая антибактериальная терапия широкого спектра должна быть начата сразу после установления диагноза с учетом типа и предполагаемой флоры. Коррекция антибактериальной терапии проводится сразу же после получения результатов антибиотикограммы. Сроки антибактериальной терапии определяются клиническим состоянием пациента. Гипербарическая оксигенация и IVIG являются эффективными дополнительными методами терапии. Летальность в нашей больнице 5 лет составила 9,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF 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; 59 (2):147–159. DOI: 10.1093/cid/ciu296.
2. Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R et al. Necrotizing fasciitis: Classification, diagnosis, and management. *J Trauma.* 2011; 72 (3): 560–566. DOI: 10.1097/TA.0b013e318232a6b3.
3. Dennis LS, Alan LB, Henry FC 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; 59 (2): e10–52. DOI: 10.1093/cid/ciu444.
4. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 705–710. DOI: 10.1086/511638.
5. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN et al. Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr Probl Surg.* 2014; 51 (8): 344–362. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2014.06.001.
6. The Centers for Disease Control and Prevention 2009. Group A Streptococcal (GAS) disease. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/groupastreptococcal_g.htm. Accessed April 2, 2011.
7. Giuliano A, Lewis FJr, Hadley K et al. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 1977; 134 (1): 52–57.
8. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect.* 2010; 75 (4): 249–257. DOI: 10.1016/j.jhin.2010.01.028.
9. Buchanan PJ, Mast BA, Lottenberg L et al. *Candida albicans* necrotizing soft tissue infection: a case report and literature review of fungal necrotizing soft tissue infections. *Ann Plastic Surg.* 2013; 70 (6): 739–741. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182323fac60.
10. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P et al. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. *Frontiers in surgery.* 2014; 1: 36. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00036.
11. Sultan HY, Boyle AA, Sheppard N. Necrotizing fasciitis. *BMJ.* 2012; 345: 4274. DOI: 10.1136/bmj.e4274.
12. Yamasaki O, Nagao Y, Sugiyama N, Otsuka M, Iwatsuki K. Surgical management of axillary necrotizing fasciitis: A case report. *J Dermatol.* 2012; 39: 309–311. DOI:10.1111/j.1346-8138.2011.01456.x.
13. Davies HD. Flesh-eating disease: a note on necrotizing fasciitis. *Can J Infect Dis.* 2001; 12 (3): 136–140.
14. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg.* 1952; 18: 416.

15. Wang YS, Wong CH, Tay YK. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 1036–1041. DOI:10.1111/j.1365-4632.2007.03201.x.
16. Wong CH, Khin LW, Heng KS et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004; 3 (2): 1535–1541.
17. Goh T, Goh LG, Ang CH et al. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg.* 2014; 101 (1): 119–25. DOI: 10.1002/bjs.9371.
18. Kaafarani HM, King DR. Necrotizing skin and soft tissue infections. *Surg Clin North Am.* 2014; 94 (1): 155–63. DOI: 10.1016/j.suc.2013.10.011.
19. Sarani B, Strong M, Pascual J et al. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg.* 2009; 208 (2):279–288. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.032.
20. Kiliç A, Aksoy Y, Kiliç L.. Fournier's gangrene: etiology, treatment, and complications. *Ann Plast Surg.* 2001; 47 (5): 523–527.
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
22. Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ et al. Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *J Emerg Med.* 2010; 89: 7–36.
23. Norrby-Teglund A, Muller MP, McGeer A. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infection using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. *Scand J Infect Dis.* 2005; 37 (3):166–172. DOI: 10.1080/00365540410020866.

ВАСИЛИЙ ПЕТРОВИЧ ЛЕОНОВ

**Кандидат технических наук, доцент, НЦ БИОСТАТИСТИКА, редактор сайта БИОМЕТРИКА.
Область научных интересов – применение статистики в медицине и биологии.
Автор 3-х книг и более 150 статей; переводчик англоязычных книг по медицинской статистике,
член редакционных коллегий ряда медицинских журналов,
включая журнал «Сучасні медичні технології».**



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОПИСАНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ИССЛЕДОВАНИЯХ

Основной целью высокого уровня описания статистического анализа, является генерация у читателей необходимого доверия к публикуемым результатам исследований. Реализация авторами этих требований в описании результатов своих научных исследований, должна приводить к появлению у читателей трёх основных последствий:

1. Ясное понимание и доверие к результатам исследования;
2. Рост вероятности реализации в своей практике описанных результатов исследования;
3. Продолжение подобного исследования, с использованием описанных методов и результатов, применяя к собственной базе данных.

Высокий уровень описания статистических методов приводит как к повышению привлекательности журнала, так и к увеличению количества направляемых для публикации рукописей статей. При этом, для оперативного освоения специфики описания деталей статистического анализа, авторам статей необходимо детально ознакомиться как с изданиями по описанию методов и результатов статистического анализа, так и с примерами типичных ошибок описания этих результатов в статьях и диссертациях:

– Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и

рецензентов (пер. с англ. под ред. В. П. Леонова), М.: Практическая Медицина, 2011, 480 с.

– Петри А., Сэбин Л. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. (пер. с англ. под ред. В. П. Леонова) 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, 216 с.

– Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. М.: Физматлит, 2006, 816 с.

– Применение методов статистики в кардиологии.

(URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/Cardiology_1998_1.pdf).

– «Статистика в кардиологии. 15 лет спустя» (URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/stat_cardio1.htm).

– Доказательная или сомнительная? Медицинская наука Кузбасса: статистические аспекты. (URL: <http://www.biometrica.tomsk.ru/kuzbass1.htm>).

– КУНСТКАМЕРА. Сайт «БИОМЕТРИКА». URL: <http://www.biometrica.tomsk.ru/kk.htm>.

– Почему и как надо учить медиков статистике? (URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/erevan_4.html).

– Цели, возможности, и проблемы использования биостатистики в доказательной медицине. (URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/Leonov_Erevan_2015.pdf).

ОПИСАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ И РЕЗУЛЬТАТОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

1. В начале раздела «Материал и методы» следует подробно описать как технологию сбора, так и объём анализируемой базы данных. В част-

ности, описать количество наблюдений, число количественных и качественных (группирующих) признаков. Сообщить о наличии или отсутствии

доли пропущенных значений анализируемых признаков. Например, если база данных содержала 80 наблюдений и 10 признаков, и при этом были все $80 \times 10 = 800$ значений, то количество пропусков в базе данных равно нулю. Если же в такой базе данных не были введены 80 значений, то указывается доля пропущенных значений, равная $80/800 = 10\%$. Если исследование было рандомизированным, сообщить детали рандомизации.

2. Привести названия статистических пакетов, желательно с указанием номеров версий этих пакетов, т.к. в разных статистических пакетах, в том числе в пакетах с одним и тем же названием, но с различающимися вариантами (англоязычные или русскоязычные), получаемые результаты одинаковых статистических методов, могут содержать отличающиеся форматы и описания этих результатов.

3. Описать цели использования применяемых методов статистического анализа и правильные их названия. При этом уточняйте, какие методы статистического анализа и какие статистические критерии использовались для каждой конкретной цели исследования. Для упоминаемых статистических методов приводить соответствующие литературные ссылки.

4. Результаты проверки нормальности распределения должны содержать как название использованного статистического критерия, так и значение достигнутого уровня статистической значимости. Для непрерывных, количественных признаков, следует обязательно произвести проверку нормального распределения, при этом используя не один лишь критерий, например, критерий Колмогорова-Смирнова, но также и ещё, как минимум, один критерий (Крамера-фон Мизеса, Андерсона-Дарлинга, Шапиро-Франча, Лиллиефорса, Локка-Спурье, Д'Агостино, Локка-Спурье). Причём для небольших объёмов, порядка 20–100 наблюдений, желательно использовать мощный критерий Шапиро-Уилка, например, «Для проверки нормальности распределения всех описанных количественных признаков использовали критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Все количественные признаки в сравниваемых группах не имеют нормального распределения».

Если авторы для разных целей, например, для нормализации количественного признака, применяли преобразование признака исходных данных, то следует точно описать процедуры этого преобразования.

5. Для обсуждаемых количественных признаков, имеющих нормальное распределение, приводятся количество анализируемых значений ($n =$), величина среднего значения (M) и величина стандартного отклонения (SD) в формате $M \pm SD$. Если конкретный количественный признак не имеет нормального распределения, то его

параметры приводятся в виде значения медианы и двух квартилей: $Me (Q1; Q3)$. Данные значения приводятся с точностью до второго знака после запятой. При этом по результатам проверки всех статистических гипотез необходимо указывать метод статистического анализа, в котором получен данный уровень статистической значимости и приводить этот уровень с тремя цифрами после запятой (например, $p = 0,018$), а не в виде неравенств типа $p > 0,05$ или $p < 0,05$).

Эти значения следует приводить в таблицах, содержащих данные величины для всех анализируемых количественных переменных. Также при необходимости авторы могут представлять подобные значения и в виде графиков. Если же в анализе используются доверительные интервалы, то следует обязательно указывать тип доверительного интервала (двусторонний или односторонний), и значение доверительной вероятности.

6. Учитывать соответствие приводимых утверждений на основе результатов статистического анализа, с величиной уровня статистической значимости проверенных статистических гипотез. В частности, при обсуждении результатов статистического анализа как первоначального варианта вскрытых зависимостей, можно использовать критический уровень статистической значимости в 5%, т.е. приводить выражение «Критический уровень статистической значимости $p = 0,05$ ». Если же получаемый результат статистического анализа приводится как заключение об использовании в реальной биомедицинской практике, то желательно использовать критический уровень статистической значимости в 1%, или даже в 0,5%. т.е. приводить выражения « $p = 0,01$ » или « $p = 0,005$ ». При этом нельзя использовать выражения типа «Уровень достоверности $p = 0,05$ », поскольку выражения со словом «достоверно» являются принципиально ошибочными.

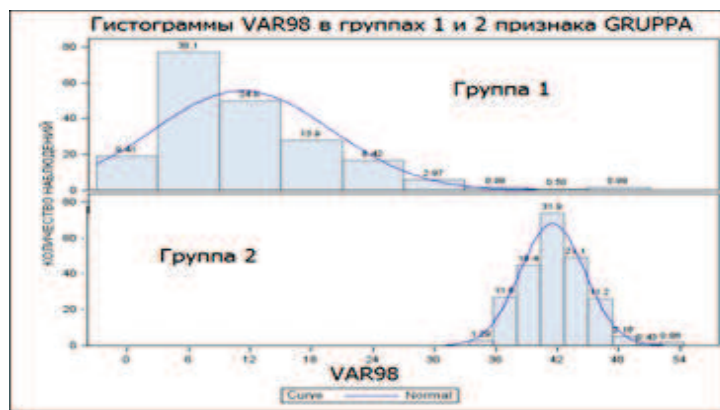
7. В проведении статистического анализа чаще всего используются те методы анализа, в которых совместно анализируются два или более признаков. Например, при анализе связи пары качественных признаков используют анализ таблицы сопряжённости. При анализе двух количественных признаков используют методы корреляционного или регрессионного анализа, а при анализе одной группирующей переменной и одной количественной переменной применяются разные методы по сравнению групповых параметров. В частности, сравниваются групповые средние, групповые дисперсии, групповые медианы и т.д. Похожие анализы производятся и при использовании более двух признаков. Обычно авторы публикаций считают основной целью использования подобных методов лишь получение ответа на гипотезы о статистически значимой взаимосвязи этих двух и более признаков. Однако, при наличии статистически зна-

чимой взаємозв'язи цих ознак, необхідно також і описати структуру кожної з такої зв'язі. В частині, якої конкретно вид має установленна зв'язь. Крім того необхідно устанавлювати які комбінації підгруп або ознаки, домінують в цих парних або багатомірних зв'язях. Естественно, що для реалізації цієї редакційної рекомендації, авторам рукопису статті необхідно владати достаточним рівнем теорії цих статистических методів. Якщо ж такого рівня знання немає, то слід звертатися, за допомогою до спеціалістам по статистиці в медицині і біології.

8. По групувальним ознакам, які використовуються при порівняннях групових параметрів, слід обов'язково описати кількість групувань, і назви цих групувань. При порівнянні групувальних параметрів кількісних ознак повідомити аргументацію вибору конкретних статистических кри-

теріїв. Наприклад, «Ввиду відсутності нормального розподілу і нерівності групових дисперсій, для порівняння трьох групових середніх використовувався критерій Уїлкоксона».

9. Для кількісного ознаки в порівнюваних групах, рекомендується привести графічне зображення гістограм розподілу в цих групах, з наявністю кривої нормального розподілу, що може відобразити як вид самого розподілу, так і характер взаємного розташування порівнюваних груп. Нижче наведено приклад такого графіка, на якому видно типи розподілу і крива лінія, що відображає теоретичне нормальне розподілення по параметрам ознаки даної групи. Видно і взаємне розташування значень кількісного ознаки в двох порівнюваних групах. Рішення про публікацію подібних графіків (нашого і представлених далі) в рукописі статті приймають самі автори публікації.



10. При порівнянні групувальних середніх з допомогою параметричного t-критерія Стюдента, або класического дисперсійного аналізу ANOVA, слід обов'язково виробити перевірку двох умов коректного використання даних методів:

1. Нормальності розподілу во всіх порівнюваних групах.

2. Рівність генеральних (популяційних) дисперсій по всіх групах.

При цьому по результатам перевірки статистических гіпотез необхідно вказувати метод статистического аналізу, в якому отримано даний рівень статистическої значимості і приводити цей рівень з 3–4 цифрами після коми (напри-

мер, 0,027 або 0,0012). Якщо ж одне або обидва умов дають негативний результат, то слід використовувати відповідні непараметрическі критерії (Ван дер Вардена, Вількоксона, Краскела-Уолліса, Вальда-Вольфовица, Манна-Уїтні, ранговий критерій Фрідмана, Левіса, медіанний критерій, Q-критерій Кокрена, H-критерій).

Нижче наведено один з прикладів такого результату по порівнянню групових параметрів ознаки SR114 з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA), і критеріїв Kruskal-Wallis, медіанний критерій, Ван-дер-Вардена, Siegel-Tukey (критерій порівняння дисперсій). Результат ANOVA при порівнянні 4-х групових середніх по ознаці PR78.

Група	n	Середнє	F-критерій	p-level
1 СТЕПЕНЬ	75	28,257	4,784	0,0035
2 СТЕПЕНЬ	56	30,356		
3 СТЕПЕНЬ	49	31,246		
4 СТЕПЕНЬ	106	29,536		
Kruskal-Wallis Test: $2 = 14,919$; $DF = 3$; $p = 0,0019$				
Median One-Way Analysis: $\chi^2 = 16,8497$; $DF = 3$; $p = 0,0008$				
Van der Waerden One-Way Analysis: $2 = 12,3399$; $DF = 3$; $p = 0,0063$				
Сравнение групповых дисперсий: Siegel-Tukey One-Way Analysis: $\chi^2 = 7,0177$; $DF = 3$; $p = 0,0713$				

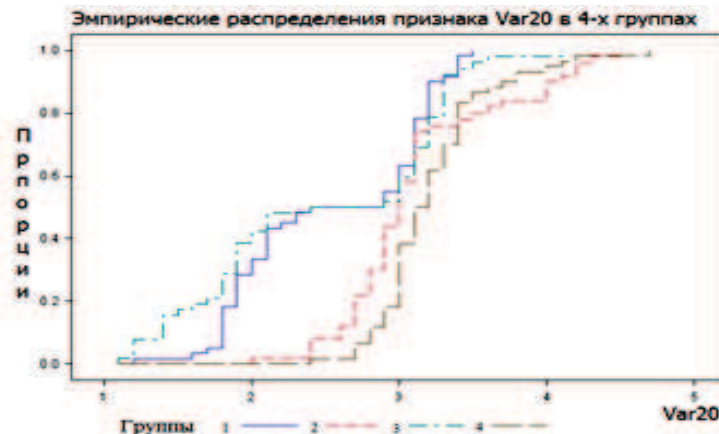
11. Если в исследовании производилась проверка идентичности законов распределения количественного признака для двух выборок, то следует подробно описать следующую информацию:

- объёмы наблюдений в каждой группе сравнения;
- название статистического критерия согласия;
- сравнение полученного значения используемого критерия и критического значения. По этим результатам делается вывод о равенстве, или неравенстве анализируемых распределений. Рекомендуется для данных проверок использовать такие известные статистические критерии, как двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова, критерий χ^2 , критерий Андерсона, критерий Ватсона, критерий Купера.

12. Сравнение групповых параметров рационально всегда производить с проверкой равенства генеральных (популяционных) дисперсий с помощью критериев Фишера, Бартлетта, Романовского, Кохрана, Неймана-Пирсона, Хартли. Причём для признаков, не имеющих нормальное распределение, использовать непараметрические критерии (Ансари-Бредли, Муда, Сиджела-Тьюки, Кейпена, Клотца). Сообщите название поправки параметров распределения количественного признака, при сравнении групп количеством более двух. Если производится проверка равенства групповых параметров сразу в группах количеством более двух, т.е. сравнение 3-х, 4-х, и более групп, то после отмены нулевой гипотезы о

равенстве всех этих групповых параметров, проводите нужные попарные сравнения, чтобы установить, в каких парах групп эти параметры действительно отличаются. Для производства таких попарных сравнений следует использовать соответствующие методы и критерии. Например, метод прямого сравнения (критерий Тьюки), критерий Шеффе, Стьюдента-Ньюмена-Кейлса, Дункана, Линка-Уоллеса. При этом необходимо использовать поправку Бонферрони, которая уменьшает величину критического уровня статистической значимости применяемого критерия. Обязательно необходимо указывать, был ли используемый тест одно- или же двусторонним, были ли сравниваемые группы несвязанными, независимыми, или же иными.

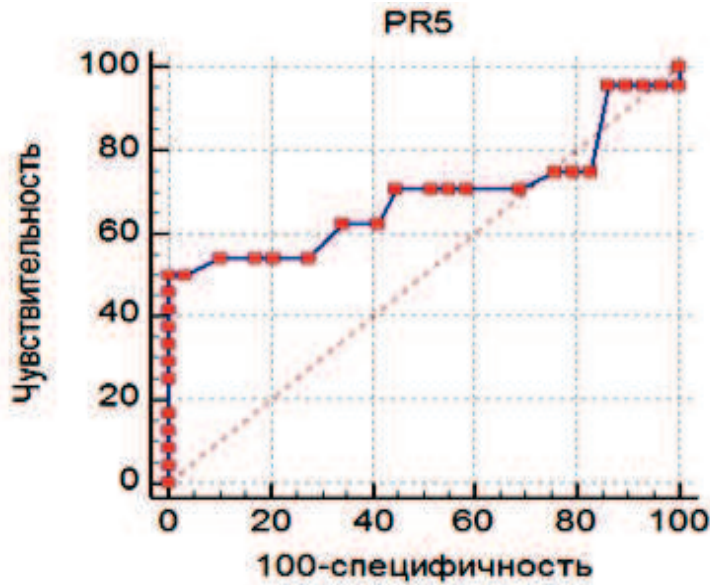
13. Для лучшего понимания специфики идентичности или различия сравниваемых групп, рекомендуется также производить проверку и гипотез о равенстве групповых медиан. Для наглядного отражения наличия или отсутствия различия распределений сравниваемых групп по наиболее важному количественному признаку, рекомендуем приводить график с эмпирическим распределением всех сравниваемых групп. Ниже приведён пример такого графика, на котором наглядно видно, что при значениях признака Var20 до величины порядка 3-х, эти 4 подгруппы фактически распределены на 2 подгруппы, а при значениях признака Var20 более 3, эти 2 подгруппы сближаются, а степень различия между 4 группами становится существенно меньше.



Подобный графический анализ, по сути, является исследованием интенсивности взаимосвязи между одним дискретным (группирующим) признаком и признаком количественным, а также изучается наличие/отсутствие близости значений анализируемого количественного признака в сравниваемых группах.

14. Весьма часто в проводимых исследованиях используют проверку гипотез о равенстве двух групповых средних. Например, сравнивают средние значения важного количественного показателя в группах «Больные» и «Здоровые».

Однако, при подобных групповых сравнениях весьма полезно и построение ROC-кривых с процентными осями «Чувствительность» и «100-специфичность», где для каждого отдельного количественного признака, вычисляются значения чувствительности и специфичности. Благодаря получению результатов, для подобной ROC-кривой, можно делать заключение и о том, какие конкретно значения анализируемого признака наиболее существенно различаются в этих сравниваемых группах. Ниже приведён пример построения подобной ROC-кривой для признака PR5.



15. При описании результатов корреляционного анализа обязательно нужно сформулировать его цель, сообщив при этом используемые количественные признаки и название варианта корреляционного анализа с аргументацией его выбора. Причем, при описании вычисляемых парных или множественных взаимосвязей в различных методах статистического анализа, нельзя приводить оценки интенсивности этих связей как «слабые», «средние» или «сильные». Следует приводить имеющиеся в этих методах числовые значения интенсивности этих взаимосвязей. Например, «Коэффициент корреляции Пирсона равен 0,62», «Коэффициент связи V-Крамера = 0,52», «Коэффициент контингенции равен 0,46», «Коэффициент канонической

корреляции = 0,678». Также приводя числовое значение конкретного статистического критерия типа «F = 3,25», степень свободы типа «df = 3», значение достигнутого уровня статистической значимости «p = 0,0227».

16. Следует учитывать и тот факт, что в разных парных взаимосвязях количественных признаков имеются разные виды зависимостей (линейная/нелинейная). Поэтому для оценки и сравнения этих видов взаимосвязей следует применять как минимум 2 вида корреляционных зависимостей. Далее представлен такой пример, в котором использованы корреляции Пирсона и корреляция Спирмена. В приводимых ниже двух таблицах, результаты парных корреляций отсортированы по уменьшению модуля коэффициента корреляции.

Pearson Correlation Coefficients / Prob > R under Ho: Rho=0 / Number of Observations						
VAR2	VAR11	VAR14	VAR8	VAR16	VAR26	VAR17
	0,74835	0,4357	-0,41895	0,23766	0,12345	0,13456
p-level	0,0001	0,035	0,023	0,0693	0,345	0,146
Spearman Correlation Coefficients / Prob > R under Ho: Rho=0 / Number of Observations						
VAR2	VAR14	VAR11	VAR26	VAR16	VAR17	VAR15
	-0,8746	0,69726	0,34345	0,24486	0,14234	0,14678
p-level	0,0002	0,0006	0,0054	0,094	0,179	0,194

По результатам, представленных в двух этих таблицах, видно, что для пары признаков VAR2 и VAR11 коэффициенты корреляции по Пирсону и Спирмену очень близки, что подтверждает наличие линейной взаимосвязи. Однако, для признаков VAR2 и VAR14 коэффициент корреляции Пирсона в 2 раза меньше коэффициента Спирмена, что свидетельствует о доминировании нелинейного вида взаимосвязи данной пары признаков.

17. В подобных исследованиях между двумя количественными признаками, рекомендует-

ся использовать графическое изображение распределения наблюдений в осях двух данных количественных признаков, подтверждающих выбор данного вида корреляции. Если по этим двум признакам также исследуются взаимосвязи с некоторыми группирующими признаками, то рекомендуем при этом в графике вводить отображения наблюдений принадлежностью к подгруппе конкретного группирующего признака. Ниже приведён график распределения признаков P и S, относящимся к двум группам по признаку B.

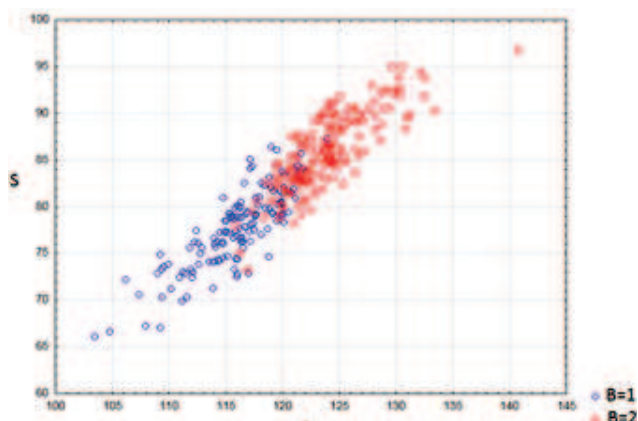


Рис. 1. Обе группы соединяются по обоим количественным признакам, и имеют практически одинаковые уравнения регрессии

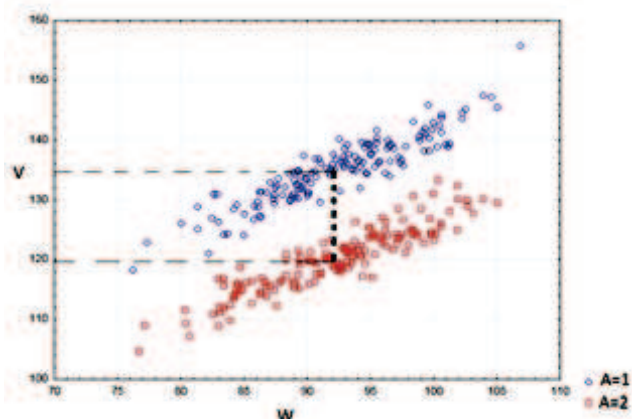
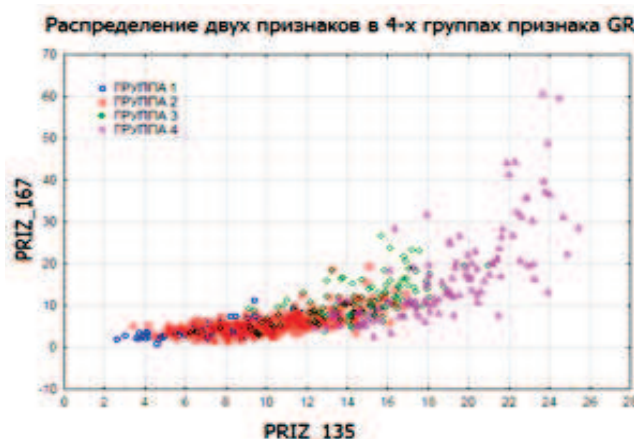


Рис. 2. Группы полностью не соприкасаются, но при этом их уравнения регрессии отличаются практически лишь свободным членом

На приведённом ниже графике распределения 2-х признаков PRIZ_135 и PRIZ_167 в 4-х группах признака GR, имеют совершенно иные параметры, и уравнения взаимосвязи – по всем наблюдениям 4-х групп зависимость между парой количественных признаков является нелинейной. Причём в зависимости от принадлежности этих двух признаков к конкретным группам, меняются величины их средних значений и дисперсий, а также и направления связей. При этом можно произвести оценку уравнений регрессии отдельно для каждой из таких групп. Что позволит определить характер измерения этих за-

висимостей при переходе от одной группы к другой. Исходя из вида распределения наблюдений в осях двух количественных признаков, делается и выбор вида парного регрессионного анализа. Например, если наблюдения базы данных имеют линейный характер распределения, то выбирается линейная парная регрессия. Если же вид распределения сугубо нелинейный, то производится выбор соответствующей нелинейной парной регрессии. Это может быть степенная регрессия, например, с наличием квадрата конкретного признака, либо логарифмическая или экспоненциальная парная регрессия.



18. Следующий вид парной взаимосвязи относится к паре дискретных, группирующих (категоризованных) признаков. Чаще всего данную взаимосвязь анализируют с помощью таблицы сопряжённости. При этом в зависимости от количества группировок в каждом признаке, отображаются связи в таблицах сопряжённости от 2×2 до $R \times C$, где R и C имеют значения более 2-х. При анализе таблиц сопряжённости 2×2 следует указать конкретно используемые меры связи. Например, коэффициент ассоциации, коэффициент коллигации Юла, коэффициент контингенции, точный критерий Фишера, ϕ -критерий, модифицированный критерий знаков Мак-Нимара, G -критерий Вулфа. Следует указать и

названия статистических критериев, которыми вычисляются значения χ^2 (Хи-квадрат).

Отметим, что метод вычисления этих отличающихся между собой значений, не один. Например, критерий χ^2 Пирсона, поправка Йетса для таблицы 2×2 , точный критерий Фишера, Макнемара χ^2 , Брандта-Снедекора, χ^2 отношения правдоподобия, χ^2 Мантеля-Ханзеля, Q -критерий Кохрена. Если при этом изучаются и интенсивности взаимосвязи пары признаков, то их также следует указать. Например, S -коэффициент контингенции (сопряжённости), Фи-коэффициент, коэффициент V -Крамера. При необходимости рекомендуется также приводить значения относительного риска RR , атрибутивного риска AR ,

отношения шансов OR и другие показатели по изучения вероятностей риска.

19. Надёжность получаемых при анализе таблиц сопряжённости значений достигнутых уровней статистической значимости, зависит от объёма анализируемых наблюдений. При небольших количествах наблюдений результаты ана-

лиза могут быть ненадёжными. Например, для пары признаков с объёмом наблюдений равным 70, анализ таблицы сопряжённости размера 3×2 даёт значение достигнутого уровня значимости критерия χ^2 менее 5%. Ниже представлена такая таблица с 6-ю клетками и результат анализа данной таблицы сопряжённости для признаков А и В.

A	B = 1	B = 2	Сумма
A = 1	4	11	15
A = 2	2	43	45
A = 3	1	9	10
Сумма	7	63	70

Statistics for Table of Indication of A admission by B

Statistic	DF	Value	p
Chi-Square	2	6,1728	0,0457
ContingencyCoefficient			0,2847
Cramer'sV			0,2970

Поскольку достигнутый уровень значимости критерия χ^2 при степени свободы равным 2-м, а $p = 0,0457$, то при критическом уровне статистической значимости $p = 0,05$, делается заключение о наличии статистически значимой взаимосвязи признаков А и В. Однако, при этом анализе обнаруживается, что в 3-х клетках таблицы расчётные частоты оказываются менее 5-ти, т.е. в половине клеток таблицы сопряжённости результаты взаимосвязи весьма ненадёжны (вывод о наличии статистически значимой взаимосвязи признаков А и В не может считаться надёжным). Проверка методом Монте-Карло с генерацией 1 млн. аналогичных 6-клеточных таблиц, даёт отрицательный результат. Оценка точного теста даёт величину уровня значимости равную 0,0680, при 99%-ном уровне доверительного интервала для этого уровня значимости, равного от 0,0673 до 0,0686. Из чего следует вывод о том, что взаимосвязи между этой парой признаков нет. Поэтому при проведении анализа таблиц сопряжённости следует использовать несколько вариантов оценки статистических критериев и уровней значимости.

При оценке статистически значимой зависимости между двумя и более признаками, следует оценивать не только интенсивность,

но и структуру этих зависимостей, что позволяет описать наиболее вероятные причины структуры этих зависимостей. Так при корреляционном анализе представлять значения коэффициентов корреляции в разных сравниваемых группах наблюдений. При оценке уравнений регрессии, в том числе и уравнения логистической регрессии, представлять полученные уравнения со значениями размерных и безразмерных предикторов и значениями интенсивности связи данного уравнения. А для таблиц сопряжённости, при статистически значимой взаимосвязи группирующих пар признаков, следует произвести анализ структуры связи по всем клеткам таблицы. Для чего, естественно, необходимо адекватное знание теории оценки этой связи пары группирующих признаков. Поскольку такой анализ структуры связи позволяет производить объединение отдельных градаций группирующих признаков, усиливая тем самым структуру взаимосвязей. Ниже приведён пример такой таблицы сопряжённости признаков PR1 и PR2 с результатом её анализа, а далее таблица с указанием направления и процентов интенсивности взаимосвязи конкретных подгрупп по каждой клетке таблицы.

	PR2 = 1	PR2 = 2	P2 = 3	Сумма
PR1=1	23	56	12	91
PR1=2	78	25	89	192
Сумма	101	81	101	283

Statistics for Table of PR1 by PR2

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	2	73,8822	<0,0001
Phi-Coefficien			0,5109
ContingencyCoefficient			0,4550
Cramer'sV			0,5109

А вот каковы интенсивности взаимосвязи клетках, с указанием направления этих (в %) подгрупп признаков PR1 и PR2 в отдельных взаимосвязей:

	PR2 = 1	PR2 = 2	PR2 = 3	Сумма % (по модулю)
PR1=1	-3,74%	+46,63%	-17,48%	67,85%
PR1=2	+1,77%	-22,1%	+8,28%	32,15%
Сумма % (по модулю)	5,51%	68,73%	25,76%	100%

Выше приведена весьма ценная информация об интенсивности связи в каждой клетке таблицы сопряженности. Причём в последних строке и столбце приведены суммы интенсивностей этих связей по модулю. Общая сумма связи равна 100%. Отметим, что знак «+» в этих клетках означает наличие положительной связи, а знак «-» означает наличие отрицательной связи. Как мы видим, максимальные связи наблюдаются в трёх клетках таблицы сопряженности. Причём с разными их направлениями. Так максимальная положительная взаимосвязь равна +46,63% в клетке с координатами (PR1 = 1; PR2 = 2). Следующая отрицательная взаимосвязь -22,1% в клетке с координатами (PR1 = 2; PR2 = 2). И очередная отрицательная взаимосвязь -17,48% в клетке с координатами (PR1 = 1; PR2 = 3). Принимая во внимание, что в столбцах PR2 = 1 и PR2 = 3 очень слабые интенсивности взаимосвязи, можно объединить подгруппу PR2 = 1 с подгруппой PR2 = 2, или с подгруппой PR2 = 3. Из этих величин видно, что максимальная положительная связь происходит в клетке на пересечении строки PR1 = 1 и столбца PR2 = 2. Потому и следует внимательно изучить механизмы интенсивной положительной связи, механизмы отрицательных взаимосвязей пары качественных признаков. После чего изучить возможности соединения отдельных двух подгрупп в единую подгруппу, введя новое название этой подгруппы.

При наличии в анализируемой базе данных более двух признаков рекомендуется, помимо использования простейших методов парного анали-

за (сравнение групповых параметров t-критерием Стьюдента или непараметрическими критериями, однофакторный дисперсионный анализ, парная корреляция и регрессия, анализ таблицы сопряженности), использовать также, с учётом шкал признаков, и многомерные методы (многофакторный дисперсионный анализ, множественная линейная или нелинейная регрессия, логистическая регрессия, лог-линейный анализ, кластерный, дискриминантный, факторный анализ, каноническая корреляция, многомерное шкалирование, корреспондентский анализ, многомерный анализ выживаемости и т.д.

При наличии в исследовании количественных либо качественных признаков более 2-3-х, важным аспектом является корректное использование в исследованиях кластерного анализа. Поскольку при этом нередко обнаруживается наличие скрытых группировок, анализ которых позволяет устанавливать как причины появления таких скрытых группировок, так и взаимосвязи этих новых группировок с количественными и качественными (дискретными, группирующими) признаками. Эти взаимосвязи продуктивно обнаруживаются такими методами, как логистическая регрессия и дискриминантный анализ. Далее приводится фрагмент одного из реальных исследований по кардиологии, в котором было установлено, что 2 группы периода лечения («До лечения» и «После лечения») подразделяются на 3 группы (кластера). Соотношения этих 2-х и 3-х групп представлены в виде таблицы сопряженности с вычислениями критерия Пирсона χ^2 и показателя интенсивности взаимосвязи V-Крамера.

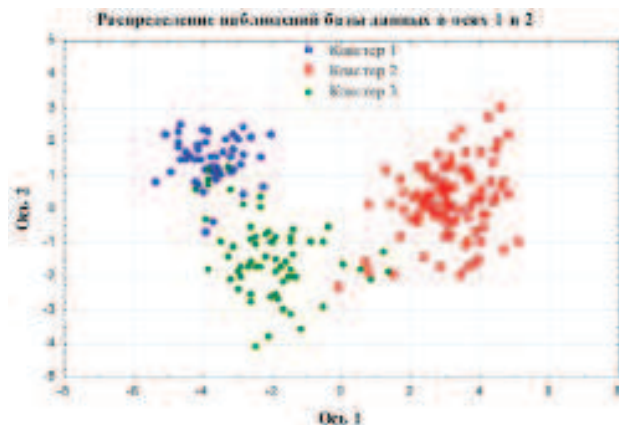
		Период лечения		Итого	Пирсона $\chi^2 = 196,9254$ df = 2
		До лечения	После лечения		
	Кластер 1	0	51	51	p < 0,0001
Кластер 1-3	Кластер 2	104	0	104	V-Крамера = 0,9418
	Кластер 3	7	60	67	
	Итого:	111	111	222	

Поскольку для критерия $\chi^2 = 196,9254$, при числе степеней свободы df = 2, достигнутый уровень статистической значимости p < 0,0001, то это свидетельствует о наличии 3-х группировок (кластеров), которые достаточно сильно взаимосвязаны с периодами «До лечения» и

«После лечения». Как видим, во второй кластер полностью вошли наблюдения периода «До лечения», тогда как период «После лечения» фактически разделился на 2 отдельные подгруппы. Но при этом лишь 7 пациентов вошли в этот кластер из периода «До лечения». В ре-

зультате нужно установить причины того, почему все пациенты с одинаковыми заболеваниями, в периоде «После лечения» фактически подразделяются на 2 отдельные подгруппы. Причём взаимосвязь признаков «Период лечения» и «Кластеры 1-3» является статистически значимой, при значении коэффициента этой связи V-Крамера равным

0,9418, т.е. очень близким к максимальному значению этого коэффициента, равным 1. При этом варианты логистической регрессии и дискриминантного анализа устанавливали набор признаков, по которым и были сгенерированы эти кластеры. Ниже приводится график распределения данных 3-х кластеров в 2-х дискриминантных осях.



Аналогичные графики получаются и с помощью метода канонической корреляции.

При использовании многомерных методов сравнения между собой групп наблюдений, например, методов логистической регрессии или дискриминантного анализа, следует обязательно приводить показатель интенсивности связи между фактической принадлежностью наблюдений к сравниваемым группам, и принадлежностью этих наблюдений, вычисляемыми с помощью полученных

уравнений. Такие показатели могут иметь разный вид. В частности, в виде анализа таблиц сопряженности между фактической и расчётной принадлежностью к сравниваемым подгруппам. Далее приведена таблица сопряженности, полученная в результате дискриминантного анализа, отражающая фактические количества наблюдений к одному из 3-х сравниваемых групп, и количества наблюдений с их принадлежностью к этим группам, полученные с помощью уравнения дискриминантного анализа.

		Объёмы 3-х подгрупп расчётные			Итого
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Объёмы фактические каждой из 3-х групп	Группа 1	50	0	1	51
	Группа 2	0	104	0	104
	Группа 3	2	0	65	67
Итого		52	104	66	222

Пирсона $\chi^2 = 421,7068$; $df = 4$; $p < 0,0001$; V-Крамера = 0,9746

Представленные выше результаты статистического анализа демонстрируют целесообразность использования в описываемых исследованиях не только методы анализа парных взаимосвязей, но и самых разных многомерных методов статистического анализа.

Описание результатов регрессионного анализа, должно обязательно содержать полученное параметрическое регрессионное уравнение. При этом следует указать алгоритм выбора параметров данного уравнения. Например, «Линейное регрессионное уравнение оценивалось пошаговым отбором предикторов методом наименьших квадратов». Полученное регрессионное уравнение приведено в табли-

це, в которой представлены как размерные и безразмерные коэффициенты регрессии, и другие важные параметры уравнения. При этом по стандартизованным коэффициентам уравнения обсудить ранжирование этих предикторов относительно зависимой переменной. Указать уровень статистической значимости вычисляемого F-критерия, а также привести скорректированное на объём анализируемой выборки значение множественного коэффициента корреляции R². Приводя вычисленные параметры предикторов, следует приводить и стандартные отклонения каждого из этих параметров. Подобные уравнения необходимо приводить в виде таблицы, образец которой приведён ниже.

Зависимая переменная PR39. Скорректированный R2 = 0,7191; F = 52,71; df = 5; p < 0,0001					
Переменные	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Стандартизованный коэффициент	t-критерий Стьюдента	Уровень значимости, p
Intercept	111,86175	2,01264	0	55,58	< 0,0001
PR18	-0,00602	0,00201	-0,16642	-2,99	0,0035
PR25	-0,10390	0,02715	-0,30774	-3,83	0,0002
PR26	-0,04265	0,01518	-0,20045	-2,81	0,0060
PR27	-0,07311	0,03182	-0,17655	-2,30	0,0238
PR29	-0,08876	0,03139	-0,25737	-2,83	0,0057

Аналогичным образом описываются и нелинейные регрессионные уравнения.

Описание результатов по методу логистической регрессии зависит от количества сравниваемых групп, алгоритма метода оценки этого уравнения, и от состава предикторов, введённых в описываемое уравнение. В частности, если в данном анализе зависимой переменной является дискретная, группирующая переменная с наличием только двух группировок, то кроме публикации параметров логистического уравнения, следует приводить таблицу сопряжённости между значениями групп фактической группирующей (зависимой), переменной и значениями групп, полученными по установленному уравнению логистической регрессии. При этом по данной таблице

сопряжённости следует обязательно приводить и график с ROC-кривой, представляющей зависимость между чувствительностью и специфичностью. В результатах логистической регрессии следует приводить название использованного алгоритма оценки уравнения, и все те полученные параметры, которые позволяют существенно увеличить доверие к выводам, генерируемым по этому уравнению. В качестве такого примера ниже приводится таблица с параметрами реального уравнения логистической регрессии для зависимой переменной PR5G – «Пациенты с летальным исходом», имеющей группы 1 – «Есть изолированная форма некомпактного миокарда» и 2 – «Нет изолированной формы некомпактного миокарда», указанная таблица сопряжённости, и график с ROC-кривой.

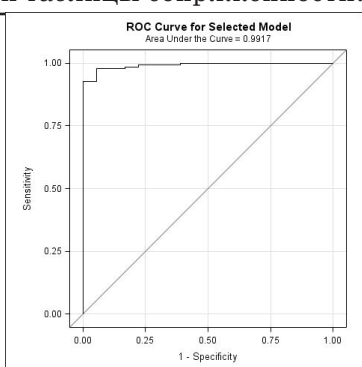
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Standard Wald Standardized						
Parameter	DF	Estimate	Error	Square Pr >	Chi-Sq	Estimate
Intercept	1	65,5554	24,9508	6,9032	0,0086	
VAR4A	1	-7,8909	2,9805	7,0095	0,0081	-2,1646
VAR15A	1	-16,1138	6,5219	6,1046	0,0135	-1,7034
VAR16A	1	-8,0585	2,9772	7,3263	0,0068	-1,1807
VAR18A	1	-9,8493	4,4076	4,9935	0,0254	-1,2626
VAR94A	1	-7,5651	3,1512	5,7634	0,0164	-2,3526
VAR85	1	-0,1688	0,0799	4,4579	0,0347	-2,5867
VAR86	1	0,1096	0,0502	4,7634	0,0291	3,0568
VAR87	1	-1,4030	0,5691	6,0785	0,0137	-29,0248
VAR89	1	1,1916	0,4909	5,8919	0,0152	25,2680

Percent Concordant = 99,2; D-Somers = 0,983.
Residual Chi-Square Test: Chi-Square = 25,9265; DF = 45; Pr > Chi-Sq = 0,9899

Таблица сопряжённости между фактическими и предсказанными группировками и гра-

фик с ROC-кривой, полученной по анализу всех наблюдений данной таблицы сопряжённости.

		Предсказанные группы		
		PR5G = 1	PR5G = 2	Сумма
Фактические группы	Факт PR5G = 1	14	4	18
	Факт PR5G = 2	2	138	140
	Сумма	16	142	158
Статистика по «Фактическая PR5G» и «Предсказанная PR5G»				
Statistic	DF	Value		Prob
Chi-Square	1	102,1547		< 0,0001
Cramer's V		0,8041		



Приводимые по факторному анализу результаты должны быть аргументированы целями этого метода. В частности, выявлением скрытых количественных групп признаков-факторов. При этом полученное в результате факторного анализа сокращение групп переменных, должно описываться названиями отдельных факторов, что обусловлено направленностью каждого фактора. Эта направленность идентифицируется названиями тех количественных признаков, которые в силу интенсивной корреляции между собой как раз и сгенерировали новые факторы. Для доверия у читателей публикаций к этим результатам данного довольно сложного многомерного метода статистического анализа, должно быть обусловлено наличием в тексте условий корректного использования этого метода. В частности, следующих условий:

1. Все анализируемые признаки являются количественными и коррелирующими между собой.

2. Количество наблюдений должно быть как

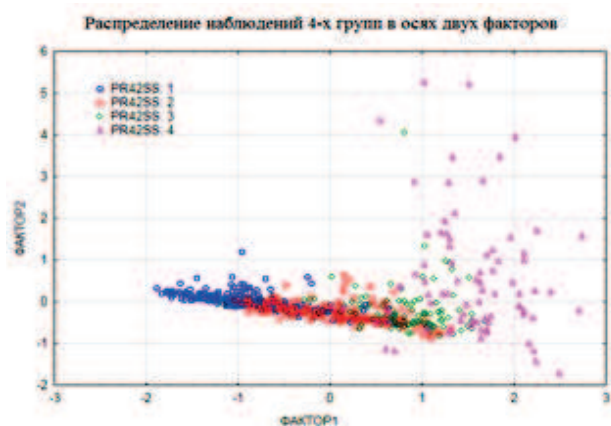


График 1

График 1 – три первых группы в осях двух факторов имеют достаточно локальное расположение. При этом их дисперсии доминируют по первому фактору. Тогда как группа 4 имеет большую дисперсию уже по второму фактору.

График 2 – отдельные группировки признаков, имеющих различное расположение, в связи со своими вкладами в конкретный фактор.

Отмечаем, что приведённые редакционные рекомендации касаются как наиболее часто используемых методов статистического анализа, так и реже применяемых, но достаточно продуктивных методов. Поэтому в том случае, когда авторы рукописи статьи использовали

минимум в два раза больше числа переменных.

3. Исходные переменные имеют симметричное распределение.

При описании данного метода следует обязательно приводить название алгоритма этого метода, т.е. являются ли полученные результаты в виде главных компонент, или же факторами, при этом с названием алгоритма факторного анализа. Также в результаты обязательно приводить число проанализированных количественных признаков, и число факторов, у которых собственные значения имеют величину более 1. Приводя при этом либо таблицу с собственными значениями факторов, либо соответствующий график. При обсуждении направленности факторов приводить и таблицу с нагрузками исходных признаков на данный фактор. В результате чего и аргументировать название этого фактора. Рекомендуем также приводить графики распределения в осях факторов, как самих наблюдений, так и признаков. Ниже представлены образцы таких графиков.



График 2

редко применяемые методы анализа, о которых нет информации в данных требованиях, они должны самостоятельно выбирать методики описания этих методов и результатов, исходя из описанных выше трёх основных целей публикации. Также используя для этого и приведённые в начале этих рекомендаций, 3 издания. При этом обязательно приводить ссылку на литературный источник с описанием этого используемого метода. Напоминаем авторам рукописей статей – в приведённых описаниях статистических аспектов есть как обязательные требования, так и предложения рекомендуемые.

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



**Безперервний професійний розвиток
для лікарів усіх спеціальностей:**

- інтернатура
- спеціалізація
- курси підвищення кваліфікації
- клінічна ординатура
- аспірантура
- стажування

Навчання в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти — це удосконалення професійних знань і оволодіння новими медичними технологіями в умовах сприятливого навчального клімату і бездоганної колегіальності компетентних викладачів.

Детальна інформація на сайті академії
www.zmapo.edu.ua



ISSN 2072-9367



АКВАМАРІС

Море рішень для носа і горла



Реклама виробу медичного призначення. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Аква Маріо® краплі назальні 10 мл, Аква Маріо® назальний спрей 30мл, 50, 150мл, Аква Маріо® назальний спрей 50 мл з насадкою для дітей, Аква Маріо® Сенс назальний спрей 20мл, Аква Маріо® Стронг назальний спрей 30 мл, Аква Маріо® Плюс назальний спрей 30 мл, Аква Маріо® Прополіс спрей для горла та ротової порожнини 150мл, Сертифікат відповідності №РЗМ 191_331 В1 від 16.06.2017р, ДПВ № 20/2017 від 28.08.2017р. Медичні вироби. Не є лікарськими препаратами. З приводу більш детальної інформації звертайтесь до інструкції по застосуванню. «Ядран-Галенська Лабораторія д.д.» Хорватія, Представництво в Україні: вул. Московська, буд.43/11, м. Київ, 01015, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044)377 54 16