



ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Імунний дистрес і екстракорпоральна
гемокорекція при хірургічному сепсисі –
новий погляд на стару проблему

Застосування гемосорбції з квантовою
гемотерапією в комплексному лікуванні
пацієнтів з сепсисом

Діагностика та хірургічне лікування
хворих з ангіогенним сепсисом

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

Сучасні погляди на патогенетичні
механізми розвитку сепсису

ОГЛЯДИ

Абдомінальний сепсис

Сучасна антибактеріальна
терапія грамположитивного сепсису
у хворих із значними опіками

Відзнака Міністерства охорони здоров'я України «Хрест Пантелеймона Цілителя» нагрудний знак



Уперше в історії України в сфері медицини з'явилася найвища відомча нагорода — нагрудний знак "Хрест Пантелеймона Цілителя".

Ця відзнака встановлена для нагородження громадян України, іноземних громадян, осіб без громадянства, які сприяли розвитку галузі охорони здоров'я, зробили особисті вагомі внески у розвиток і зміцнення галузі, медичної науки, підготовку медичних кадрів, впровадження сучасних методів діагностики і лікування, а також за сумлінну працю, творчу ініціативу, професійну майстерність, активну санітарно-освітню та профілактичну роботу, добровільну діяльність, інші здобутки на ниві охорони здоров'я населення.

Серед перших нагороджених:



ФОМІН Петро Дмитрович — член-кореспондент Академії медичних наук України, обраний 06.11.2003 р. за спеціальністю хірургія, академік АН НІП України (1998 р.), дійсний член Нью-Йоркської академії наук (1994 р.), член європейської спільноти хірургів (European Society of Surgery, 2002), член міжнародного наукового комітету Асоціації Раку шлунку, доктор медичних наук (1984 р.), професор (1987 р.), Заслужений діяч науки і техніки України (1999 р.), лауреат Державної премії України (1990, 2005 р.), завідувач кафедри хірургії №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (з 1992 р.), Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності "Хірургія", член Експертної ради ВАК України.

Видатний учений-хірург, який зробив надзвичайний внесок у наукову розробку нових методів діагностики і лікування у хірургії, особливо у галузі захворювань органів черевної порожнини. Петро Фомін розпочав свою медичну кар'єру під керівництвом прославленого вченого академіка А.Г.Савіних і продовжив у Національному медичному університеті пройшовши шлях від асистента до професора, завідувача кафедри хірургії.

Упродовж останніх років професор П. Д. Фомін успішно працює у новому перспективному для клінічної хірургії напрямку наукової діяльності, що пов'язана з розробкою, теоретичним обґрунтуванням і впровадженням у клінічну практику мініінвазивних ендохірургічних технологій та приладів для лікування шлунково-кишкових кровотеч, які виводять хірургію України на рівень всесвітніх стандартів.

Автор 450 наукових праць, серед яких 8 монографій, 25 патентів України на винаходи та 15 раціоналізаторських пропозицій. Підготував 4 докторів і 17 кандидатів наук.

Modern Medical Technology

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

Засновник:

Запорізька медична академія
післядипломної освіти

Постановою Президії ВАК
України від 14.10.09 № 1-05/4
журнал включено до переліку на-
укових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора і
кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ЗМАПО,
Запоріжжя
Протокол № 4 від 11.06.2009 р.

Видавець:

ПП «Агентство Орбіта-ЮГ»
69001 м. Запоріжжя,
вул. Патріотична, 14

Періодичність — 6 разів на рік
Тираж — 500 прим.

Друк:

ТОВ «ВКФ «Арт-Прес»
49050 м. Дніпропетровськ,
вул. Козакова, 3

Ум. др. арк. — 9,35
Замовлення № 0103С

Адреса для листування:

Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: 8 (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», 2009
www.mmt.zmapo.zp.ua

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Балашов Г. В. (Запоріжжя)	Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)
Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Колесник Ю. М. (Запоріжжя)
Березницький Я. С. (Дніпропетровськ)	Кошля В. І. (Запоріжжя)
Бойко В. В. (Харків)	Лазоришинець В. В. (Київ)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Лоскутов О. Є. (Дніпропетровськ)
Гринь В. К. (Донецьк)	Луценко Н. С. (Запоріжжя)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Гук І. І. (Австрія)	Мішалов В. Г. (Київ)
Гусаков О. Д. (Запоріжжя)	Мягков О. П. (Запоріжжя)
Дзяк Г. В. (Дніпропетровськ)	Ничитайло М. Ю. (Київ)
Завгородній С. М. (Запоріжжя)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Завгородня Н. Г. (Запоріжжя)	Решетілов Ю. І. (Запоріжжя)
Запорожан В. М. (Одеса)	Русин В. І. (Ужгород)
Книшов Г. В. (Київ)	Фуркало С. М. (Київ)
Коваленко В. М. (Київ)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Якушев В. С. (Запоріжжя)
	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

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

Відповідальний секретар: Одринський В. А.

Зміст

5 Оригінальні дослідження	
5	Клінічно-мікробіологічні аспекти профілактики та лікування гнійно-септичних параколотомних ускладнень <i>Б. О. Матвійчук, В. Т. Бочар, В. В. Бакланський</i>
9	Иммунный дистресс и экстракорпоральная гемокоррекция при хирургическом сепсисе – новый взгляд на старую проблему <i>Черний В. И., Земляной И. В.</i>
18	Эндолимфатическая антибиотикотерапия в комплексном лечении онкологических больных <i>Г. В.Бондарь, Ю. В. Думанский, А. В. Борота, О. В. Кайряк, Н. Ю. Лисовская, Н. В. Бондаренко, С. А. Бубнов.</i>
24	Применение гемосорбции с квантовой гемотерапией в комплексном лечении пациентов с сепсисом <i>В. В.Бойко, В. К.Логачев</i>
28	Діагностика та хірургічне лікування хворих з ангіогенним сепсисом <i>П. І. Нікульніков, Г. Г. Влайков, А. О. Гуч, А. А. Стасенко, О. В.Ліксунов.</i>
31	Острый гнойный холангит и билиарный сепсис: особенности патогенеза и клиническая характеристика <i>Б. М.Даценко</i>
40	Ефективність використання композиції на основі нанорозмірного кремнезему з антимікробними властивостями (флотоксан) для місцевого лікування гнійно-запальних процесів <i>О. А. Вільцанюк</i>
46	Прогнозирование, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений при операциях на органах панкреатодуоденальной зоны <i>Велигоцкий Н. Н., Велигоцкий А. Н., Чеботарев А. С., Пашаев В. Р., Мостюк Е. М.</i>
51	Характеристика первичного гнойного очага у больных сепсисом при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей <i>Шаповал С. Д., Савон И. Л., Сазанов М. В., Ледньов Д. А.</i>
56 Клінічні лекції	
56	Современные взгляды на патогенетические механизмы развития сепсиса <i>В. И. Лупальцов, Н. А. Клименко</i>
60 Огляди	
60	Абдоминальний сепсис (огляд літератури) <i>П. Д. Фомін, Р. І. Сидорчук</i>
70	Современная антибактериальная терапия грамположительного сепсиса у больных с обширными ожогами <i>Козинец Г. П., Цыганков В. П.</i>
76	Абдоминальний сепсис: сучасне становище питання та перспективи лікування <i>И. А.Криворучко, А. В.Сивожелезов</i>
85 Впровадження сучасних технологій	
85	Профілактика гнійно-септичних ускладнень після відновлювальних операцій на товстій кишці <i>Захараш М. П., Пойда А. И., Мельник В. М., Кучер М. Д., Мальцев В. Н., Криворук М. И</i>

КЛІНІЧНО-МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ ПАРАКОЛОСТОМНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Матвійчук Б. О., Бочар В. Т., Бакланський В. В.

Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького

Обстежено 57 хворих, яким було сформовано колостому. В ранньому післяопераційному періоді у 11 (19,2%) пацієнтів розвинулися гнійно-септичні параколомостомні ускладнення (ГСПКУ) – параколомостомний абсцес (5), некроз із ретракцією стоми та перитонітом (3), параколомостомна флегмона (1) та нагноєння післяопераційної рани навколо стоми (1). За результатами мікробіологічного дослідження основними збудниками ГСПКУ є умовно-патогенні ентеробактерії, стафілококи, синьогнійна паличка. Найбільш ефективними щодо виділених збудників є антибактерійні засоби класу карбапенемів, цефалоспоринових (III покоління), аміноглікозидів (III покоління) та фторхінолонів (IV покоління). Заходами профілактики ГСПКУ є дотримання всіх правил формування колостоми.

Ключові слова: колостома, гнійно-септичні ускладнення, чутливість до антибіотиків

Зростання захворюваності на колоректальний рак призводить до збільшення кількості операцій, які закінчуються формуванням того чи іншого типу ентеро- або колостом. У ранньому післяопераційному періоді у 30–72% пацієнтів із ургентно сформованими колостомами виникають параколомостомні ускладнення [9, 11]. Розвиток і прогресування гнійно-септичних параколомостомних ускладнень (ГСПКУ) призводить до значного зростання післяопераційної летальності, часто вони є причиною розвитку пізніх хвороб колостом [6, 11, 12]. Тому питання профілактики та лікування ГСПКУ залишається актуальним.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 57 хворих, яким під час виконання ургентних операцій сформовано різного типу колостоми. Переважали чоловіки (56%), середній вік – 67,3±3,2 років. У 94,8% хворих показанням до невідкладного операційного втручання були ускладнення раку товстої кишки: гостра obturaційна непрохідність (74%), перитоніт, спричинений перфорацією пухлини (16,6%) або проривом у черевну порожнину ретроколярного абсцесу (5,5%) та товстокишкова кровотеча (3,7%). У 5,2% пацієнтів із гострим тромбозом нижньої брижової артерії стоми сформовано після резекції некротизованого сегмента товстої кишки.

У ранньому післяопераційному періоді в 19,2% пацієнтів розвинулися ГСПКУ. У цих хворих проведено бактеріологічне дослідження гнійного ексудату із черевної порожнини, післяопераційної рани та тканин навколостомної ділянки.

Забір матеріалу проводили під час операцій чи перев'язок. Зразки протягом терміну до 2 годин із дотриманням відповідного температурного режиму доставляли у лабораторію, де на високопоживних середовищах проводили культивування та ідентифікацію мікроорганізмів і визначали антибіотикочутливість виділених штамів диско-дифузійним методом на середовищі Хінтон-Мюллера до 13 антибіотиків і 2 фунгіцидних лікарських засобів.

Результати дослідження та обговорення

Розподіл пацієнтів в залежності від типу колостоми та розвитку ГСПКУ ускладнень показано у таблиці 1.

Найбільш часто ГСПКУ розвинулися у хворих із одноканальними колостомами «стовпчиком». Серед факторів, які сприяють виникненню таких ускладнень провідну роль відіграє контамінація тканин післяопераційної рани кишковим вмістом, яка може виникнути як під час операції, так і після неї. Еропкин П. В. [3] провів мікробіологічний моніторинг посівів з очеревини товстої кишки перед і після розкриття її просвіту та виявив, що ймовірність контамінації зростає більше, ніж у два рази. З метою профілактики ГСПКУ при формуванні одноканальної колостоми Воробьєв Г. И. [1], Peter A. Cataldo [14] рекомендували при пересіченні кишки використовувати зшиваючі апарати, які дозволяють виконати анастомозування практично не розкриваючи просвіту кишки, зводячи ризик контамінації операційного поля до мінімуму.

Розподіл пацієнтів в залежності від типу колостоми та розвитку ГСПКУ

Тип колостоми	одноканальна «стовпчиком» (n=35)	одноканаль- на плоска (n=5)	двоканальна петлева (n=15)	двоканальна роздільна (n=3)
Ускладнення колостоми				
Параколомостний абсцес	5	–	1	–
Параколомостна флегмона	–	–	1	–
Некроз, ретракція стоми, перитоніт	3	–	–	–
Нагноєння операційної рани навколо колостоми	1	–	–	–
Всього	9(25,8%)	–	2 (13,3%)	–

У розвитку ГСПКУ також відіграють певні технічні помилки при формуванні колостоми [7, 13]. Отож, у нашому дослідженні параколомостні абсцеси виникали в усіх хворих у випадках підшивання країв парієтальної очеревини до шкіри при формуванні апертури у передній черевній стінці із наступним підшиванням виведеного сегмента кишки. З метою профілактики таких ускладнень більшість авторів, рекомендують при формуванні колостоми фіксувати кишку тільки до парієтальної очеревини та апоневрозу [1, 6, 10]. В однієї хворої виникла параколомостна флегмона через те, що значно розширену петлю поперечної ободової кишки було виведено через занадто велику апертуру передньої черевної стінки. У ранньому післяопераційному періоді виникла гематома навколо стоми, яка нагноїлася. Некроз та ретракція колостоми із розвитком перитоніту виникли у 3 хворих. У двох пацієнтів у зв'язку з вкрай важким їх станом було недостатньо мобілізовано привідний сегмент поперечної ободової кишки і стому накладено із помірним натягом. Некроз виведеної кишки, її ретракція та перитоніт наступили на 4-й і 6-й день відповідно, одному хворому виконано повторне втручання із формуванням двоканальної роздільної трансверзостоми, інший хворий помер від прогресування перитоніту. В однієї хворої перитоніт виник після некрозу виведеного сегмента товстої кишки внаслідок розвитку гострого мезентерійного тромбозу; пацієнтка померла. В іншої хворої стому було сформовано через серединну рану, яка нагноїлася на 4 добу. У всіх пацієнтів після розкриття та дренивання гнійників проводили їх щоденні санації із використанням антисептиків (бетадин, діоксидин, левомеколь).

В цілому, післяопераційні ускладнення розвинулися у 14 (24%) пацієнтів, у 11 (19,2%) оперованих вони були пов'язані із формуванням колостом. Загальна післяопераційна летальність склала 12,2%.

У всіх пацієнтів відзначено позитивний бактеріологічний посів та виявлено асоціацію двох і більше патогенних мікроорганізмів. Мікробний пейзаж у хворих із ГСПКУ представлено на рисунку 1.

Як і в інших дослідженнях, найчастіше

збудниками гнійно-септичних післяопераційних ускладнень, параколомостних зокрема, при операціях на товстій кишці, є ентеробактерії [2, 4, 5, 9]. Їх культивовано у всіх хворих. Домінувала *Escherichia coli* – її виділено у 100% пацієнтів. *Enterobacter spp.* – у 2, *Citrobacter Freundii* – у 3, *Serratia marcescens* – у 1, *Yersinia enterocolitica* – у 1. Другим за частотою був стафілокок, який культивовано у 4 (36%) хворих (*Staphylococcus epidermidis* – 2, *Staphylococcus aureus* – у 2). Ще у 3 (27%) пацієнтів виділено *Pseudomonas aeruginosa*, в одного (9%) – *Enterococcus spp.* Крім того, у 2 (18%) хворих із перитонітом внаслідок некрозу та ретракції колостоми у гнійному ексудаті із черевної порожнини, взятого під час релапаротомії, культивовано *Candida spp.* Чутливість виділених збудників до антибактерійних лікарських засобів показано на рисунку 2.

За результатами визначення чутливості до антибіотиків патогенні ентеробактерії та штами синьогнійної палички були найчутливішими до меропенему, іміпенему, амікацину та гагіфлоксацину. Умовно-патогенні стафілококи були високочутливі до іміпенему та меропенему, цефоперазону, цефотаксиму і ципрофлоксацину. *Enterococcus spp.* був чутливим до меропенему, іміпенему, ванкомицину і цефотаксиму. Штами грибів роду *Candida spp.* виявились високочутливими як до флуконазолу, так і до кетоконазолу.

Висновки

Причиною розвитку ГСПКУ у хворих із одноканальними колостомами є контамінація операційної рани внаслідок розкриття просвіту кишки.

ГСПКУ найчастіше виникають у хворих, яким сформовано одноканальну колостому «стовпчиком» у зв'язку із тим, що у таких випадках сегмент кишки є перерозтягнутий, недостатньо очищений і виникає висока ймовірність прорізування швів.

Основними заходами профілактики ранніх ГСПКУ є дотримання правил формування колостоми (пересічення кишки із використанням

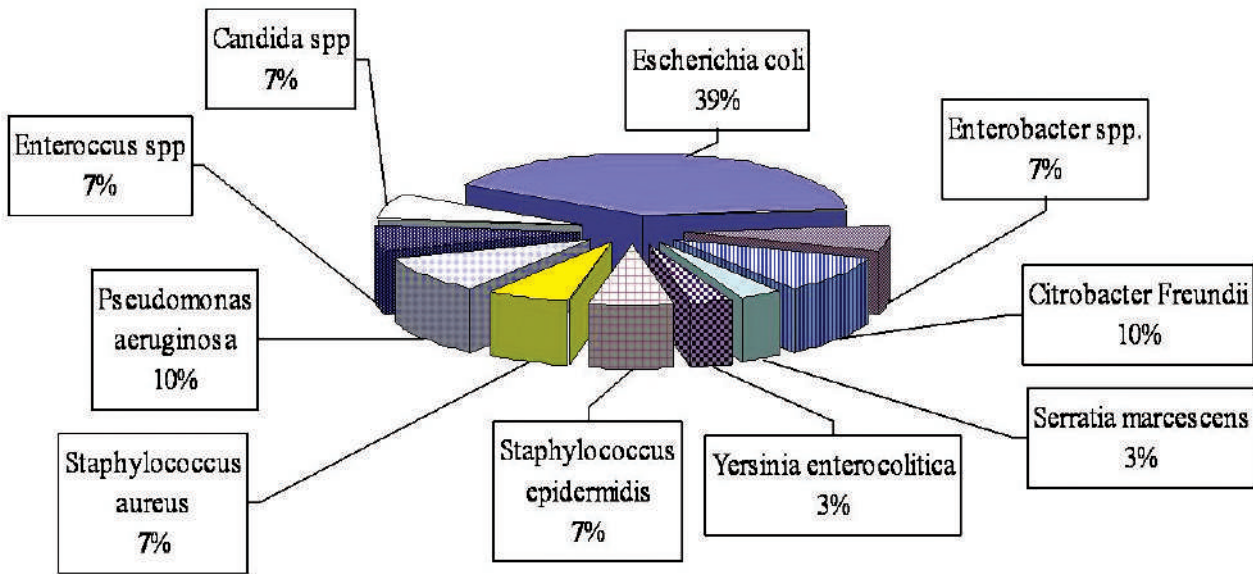


Рис. 1. Мікробний пейзаж у хворих із ГСПКУ

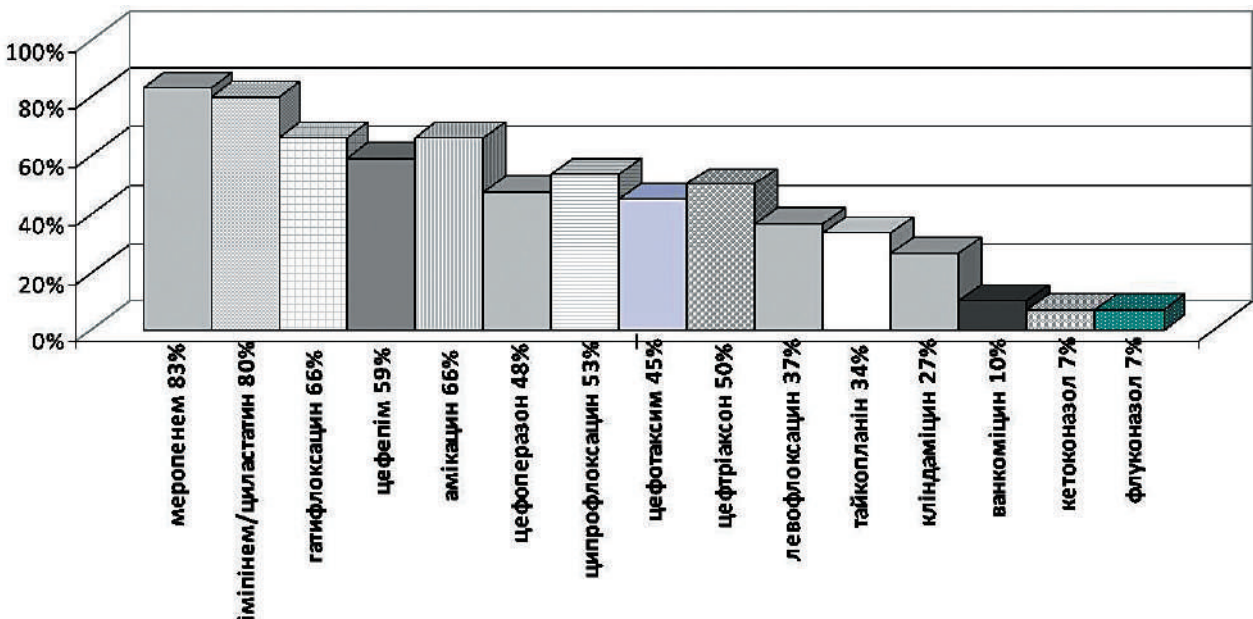


Рис. 2. Чутливість виділених збудників до антибіотиків

зшиваючих апаратів, виведення сегмента кишки через окрему апертуру, а не через середню рану без найменшого натягу із збереженням адекватного її кровопостачання, фіксація кишки до парієтальної очеревини та апоневрозу без підшивання до шкіри), а в післяопераційному періоді – використання сучасних засобів догляду за стомаю.

Найчастішими збудниками ГСПКУ є умовно-патогенні ентеробактерії, стафілококи та синьогнійна паличка.

Найбільш ефективними у відношенні до виділених збудників є антибактерійні засоби класу карбапенемів, цефалоспоринів (III покоління), аміноглікозидів (III покоління) та фторхінолонів (IV покоління).

ЛІТЕРАТУРА

1. Воробьев Г. И., Царьков П. В. Основы хирургии кишечных стом. - М.: ЗАО «Издательство «Стольный град», 2002. –160 с.
2. Гайдаш І. С., Флегонтова В. В., Бондарев Р. В. та ін. Мікробіологічна структура збудників післяопераційних абдомінальних гнійно-запальних ускладнень // Acta Medica Leopoliensia. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 26–28.
3. Еропкин П. В. Профилактика и лечение осложненной концевой колостомы : автореф. дис. на соиск. наук, степень докт. мед. наук.; спец. 14.00.27 «хирургия» / П. В. Еропкин. – Москва, 1990. –30 с.
4. Жадинский Н. В., Гюльмамедов Ф. И., Жадинский А. Н. и др. Анализ спектра микробов, выделяемых из ран больных и чувствительности их к антибиотикам в современных условиях // Вісник Української

- медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 269–273.
5. Зорькин А. А. Антибиотикотерапия и антибиотико-профилактика в колоректальной хирургии // Проблемы клинической медицины. – 2005. – № 3. – С. 110–112.
 6. Кишечные стомы: правила формирования, осложнения и болезни кишечных стом / Е. В. Михайлова, В. П. Петров, С. Н. Переходов. – М.: Наука, 2006. – 105 с.
 7. Матвійчук Б. О. Технічні аспекти термінальної колостоми у невідкладній хірургії колоректального раку / Б. О. Матвійчук // Матеріали I (XVII) з'їзду хірургів України: Тези доп.: Львів, 1994. – С. 183.
 8. Палина С. Ю. Чувствительность к антибиотикам отдельных видов микрофлоры, выделенных от пациентов с функционирующими кишечными стомами / С. Ю. Палина, Ю. Б. Чинарев, В. Ф. Чернов // Материалы 40-й научно-практической конф., посвя. 65-летию Курганской обл., 2008. – С. 65.
 9. Шаповальянц С. Г., Линденберг А. А., Манвелидзе А. Г., и др. Параколостомические осложнения после экстренных операций на толстой кишке // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 4. – С. 82–87.
 10. Boris Veysman Colostomy // JAMA 2003;289(5):615-618.
 11. Da Harris, D Egbeare, S Jones et all Complications and mortality following stoma formation // Ann R Coll Surg Engl 2005; 87: 427–431.
 12. I. Robertson, E. Leung, D. Hughes, et all Prospective analysis of stoma-related complications ColorectalDisease, 2005; 7: 279–285
 13. Jazair H. Saghir, Francis D. McKenzie, Deirdre M. Leckie et all Factors that Predict Complications After Construction of a Stoma: A Retrospective Study // European Journal of Surgery, 2001; 167: 531–534
 14. Peter A. Cataldo, John M. MacKeigan. Intestinal Stomas. Principles, Techniques, and Management, 2th edn. New York: Marcel Dekker, 2004; pp. 111–121.

КЛИНИЧЕСКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ПАРАКОЛОСТОМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Матвійчук Б. О., Бочар В. Т., Бакланский В. В.

Львовский Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Обследовано 57 больных, которым была сформирована колостома. В раннем послеоперационном периоде у 11 (19,2%) пациентов возникли гнойно-септические параколостомические осложнения (ГСПКО) – параколостомический абсцесс (5), некроз с ретракцией стомы и перитонитом (3), параколостомическая флегмона (1) и нагноение послеоперационной раны вокруг стомы (1). По результатам микробиологического исследования основными возбудителями ГСПКО являются условно-патогенные энтеробактерии, стафилококки, синегнойная палочка. Наиболее эффективными по отношению к выделенным возбудителям являются антибактериальные средства класса карбапенемов, цефалоспоринов (III поколения), аминогликозидов (III поколения) и фторхинолонов (IV поколения). Мерами профилактики ГСПКО является строгое соблюдение всех правил формирования колостомы.

Ключевые слова: колостома, гнойно-септические осложнения, чувствительность к антибиотикам

CLINICAL-MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF PYO-SEPTIC PARACOLOSTOMIC COMPLICATIONS

Matviychuk B. O., Bochar V. T., Baklanskyj V. V.

Surgical Chair, Postgraduate education faculty of Lviv Danylo Halytskyj National Medical University

The investigation enrolled 57 patients, who underwent ostomy. Eleven (19,2%) patients had developed pyo-septic paracolostomic complications (PSPC): paracolostomic abscess (5), stoma necrosis with retraction and peritonitis (3), paracolostomic phlegmon (1), wound suppuration (1). In development of PSPC, the conditionally pathogenic microorganisms prevailed: Enterobacter spp., Staphylococcus spp., Pseudomonas aeruginosa. Most effective antibiotics turned out to be carbapenems, 3rd generation cephalosporins, 3rd generation aminoglycozides and 4th generation quinolones. Adequate ostomy technique is the way to avoid PSPC.

Keywords: colostomy, pyo-septic complications, antibiotic sensitivity.

ИММУННЫЙ ДИСТРЕСС И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ СЕПСИСЕ — НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

Черний В. И., Земляной И. В.

Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького

В статье освещаются проблемы иммунного дистресса (ИД) при тяжелых хирургических инфекциях и сепсисе (ТХИиС) и оптимизации их лечения с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК). В результате исследования были выделены 2 фазы иммунного дистресса – SIRS и CARS, различающиеся по цитокиновому профилю и маркерам активации конституционального звена иммунитета. Установлено, что факторами неблагоприятного прогноза сепсиса являются CARS-фаза иммунного дистресса и снижение экспрессии HLA-DR на мононуклеарах крови. Показано, что основной терапевтической мишенью ЭКГК при ТХИиС являются моноцитарно-макрофагальная система и цитокиновая регуляция иммунного ответа. Применяемые методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаферез (ПА), экстракорпоральная антибиотикотерапия (ЭКАТ) и экстракорпоральная иммунотерапия (ЭИФТ)) демонстрируют высокую клиническую эффективность при проведении адекватного клинико-лабораторного мониторинга. Разработана оптимальная тактика применения экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе: применение ЭКАТ в стадию SIRS и/или ПА с заместительной в/в инфузией иммуноглобулинов в стадию CARS, т. е. при иммунопараличе.

Ключевые слова: иммунный дистресс, тяжелые хирургические инфекции и сепсис, экстракорпоральная гемокоррекция.

Заболеваемость сепсисом в последние годы растет приблизительно на 9% в год, а смертность продолжает оставаться высокой [1]. К настоящему времени предложено и апробировано довольно много вариантов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) при тяжелых хирургических инфекциях и сепсисе (ТХИиС) [2–9], однако их эффективность сильно варьирует, а авторские результаты по улучшению исходов ТХИиС не всегда воспроизводимы. Кроме того, большинство исследований посвящено роли ЭКГК в коррекции эндогенной интоксикации, в то время, как одним из ведущих компонентов патогенеза ТХИиС является иммунный дистресс (ИД). При этом под ИД понимается весь комплекс иммунных дисфункций при критическом состоянии, последовательно протекающий от «гипермедиатоза» и биологически неадекватной гиперактивации иммунных механизмов к анергии и неспособности иммунной системы локализовать и элиминировать антиген-агрессор (иммунопараличу) [6, 7]. Это демонстрирует необходимость в определении мишеней ЭКГК и стандартизации показаний к ее проведению при ТХИиС с позиций коррекции ИД.

Цель и задачи исследования: улучшить результаты интенсивной терапии ТХИиС путем коррекции ИД за счет включения в программу лечения оптимизированных методов ЭКГК.

Материалы и методы исследования

Обследовано 102 пациента в возрасте 12–78 лет (м – 57, ж – 45) с диагнозами «сепсис» и «тяжелый сепсис» по критериям International Sepsis Forum – Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee, из них подростков (<18 лет) – 34 пациента, 19–40 лет – 13 чел, 41–60 лет – 30 чел, > 60 лет – 25 чел.

В основную (О) группу вошли 59 пациентов, получавших, кроме базисной терапии, операции экстракорпоральной гемокоррекции, в одном из 3 вариантов:

– «низкообъемный» (20% ОЦП) плазмаферез (ПА) с добавлением, в качестве адъювантного метода, экстракорпоральной антибактериальной терапии (ЭКАТ) по методике Черний В. И. и соавт. [8] – 34 пациента;

– экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ) с использованием препаратов тимических пептидов по модифицированной методике [9] или по авторской методике (патент № 17793) – 15 пациентов;

– ПА в объеме 1 расчетного ОЦП – 10 пациентов.

Группу сравнения (С) составили 43 пациента, сопоставимых по полу, возрасту, исходной нозологии и тяжести состояния, получавшие только базисную терапию.

Проводимые клинико-лабораторные обследова-

дования включали в себя, кроме стандартного комплекса, лабораторную верификацию наличия системного воспалительного ответа (количественное определение уровней прокальцитонина и С-реактивного белка), а также иммунологические обследования – количественное определение сывороточных уровней TNF-а, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, уровня экспрессии HLA-DR, CD 4, CD8, CD 14, CD 22, определение уровней иммуноглобулинов IgG и IgM, общей активности комплемента (С), измерение активности нейтрофилов (Нф) в НСТ-тесте.

Контроль – 20 здоровых взрослых доброволь-

цев и 20 практически здоровых подростков.

Статистический анализ результатов проводился с помощью параметрических и непараметрических тестов в пакете «MedStat», математические модели создавались Statistica Neural Networks 4.0 [10–12].

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели конституционального иммунитета и цитокинового профиля на момент включения в исследование представлены в таблицах 1 и 2.

Достоверных различий между основной и

Таблица 1

Показатели цитокинового профиля обследованных больных на момент включения в исследование

Показатель	контроль (n=40)	Основная группа (n=59)	Группа сравнения (n=43)	Уровень значимости различия, между основной и группой сравнения, p
TNF-а, пг/мл	2,76±1,87	471±37,5*	471±46,3*	0,83
IL-1, пг/мл	8,52±2,50	412±28,4*	368±33,6*	0,4
IL-6, пг/мл	2,69±1,53	609,2±37,1*	602,1±54,6*	0,32
IL-4, пг/мл	2,34±1,45	54±4,9*	44,3±4,9*	0,46
IL-10, пг/мл	12,94±3,49	54,2±13,2*	47,4±13,0*	0,63

Примечание *различие между основной и группой сравнения достоверно, p<0,05

Таблица 2

Показатели конституционального иммунитета обследованных больных на момент включения в исследование

Показатель	контроль (n=40)	Основная группа (n=59)	Группа сравнения (n=43)	Уровень значимости различия, между основной и группой сравнения, p
уровень лейкоцитов, г/л	5,7±1,54	10,6±1,0*	9,8±1,6*	0,91
незрелые нейтрофилы, %	0	0±0,21*	0±0,06*	0,003
эозинофилы, %	2,4±0,91	0±0,8*	1±1,5	0,38
палочкоядерные нейтрофилы, %	5,2±1,17	8±1,8*	7±0,7*	0,22
сегментоядерные нейтрофилы, %	62,1±5,63	71±2,3*	70±2,4*	0,27
лимфоциты, %	30,7±6,28	10±1,1*	13±1,7*	0,15
моноциты, %	4,4±1,36	5±0,7*	4±1,1*	0,48
моноциты, г/л	0,25±0,01	0,47±0,10*	0,48±0,15*	0,99
незрелые нейтрофилы, г/л	0	0,85±0,29*	0,85±0,24*	0,33
ЯИ	0,07±0,01	0,12±0,10*	0,11±0,01*	0,34
ЛИИ	1,2±0,40	3,91±0,67	2,56±0,63*	0,06
лимфоциты, г/л	1,75±0,25	1,34±0,11*	1±0,16*	0,05
HLA-DR, %	24,96±3,99	24±1,5	24±1,9	0,75
CD14, %	18,63±1,41	19±0,8	20±1,0*	0,81
НСТ-тест, усл. ед.	15,17±2,79	27±1,6*	27±1,9*	0,65
комплемент (общ), г/л	1,55±0,40	1,4±0,11	1,3±0,14*	0,74

Примечание: * различие между основной и группой сравнения достоверно, p<0,05

группой сравнения по исследованным показателям на момент включения в исследование выявлено не было.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на существенное повышение уровней как про-, так и противовоспалительных цитокинов, выявленные изменения отличались разнонаправленностью, и не укладывались в какую-либо одну форму реагирования иммунной системы на фактор-агрессор. Аналогична ситуация и с показателями конституционального иммунитета – наблюдалась вариабельность показателей от снижения ниже контроля, что расценивалось нами как проявление неспецифической иммунодепрессии, так и гиперэргические формы реагирования с повышением экспрессии основных маркеров активации СФМ в 1,3–1,6 раза выше контрольных значений.

Полученные результаты исследования цитокинового профиля и показателей адаптивного и конституционального иммунитета, характеризующиеся выраженной гетерогенностью и высокой дисперсией, потребовали от нас иного методологического подхода, нежели рутинное сравнение анализируемых показателей с «нормой». Для интегральной оценки состояния конституционального и адаптивного иммунитета пациентов на первом этапе исследования в многомерном пространстве признаков был проведен кластерный анализ всех данных, выделено 2 фазы иммунного дистресса (ИД) - SIRS и CARS, различающиеся, прежде всего, по цитокиновому профилю и маркерам активации конституционального звена иммунитета (центры кластеров представлены в таблице 1).

Примечательно, что, несмотря на некоторые особенности регуляции конституционального иммунитета (высокая активность моноцитов/макрофагов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, инверсия соотношения ИЛ-4/ИЛ-10) у подростков, «в пределах» аналогичной стадии ИД иммунологические показатели подростков и взрослых различных возрастных

групп по большинству параметров существенно не различаются. Исключения составляют некоторые особенности цитокинового профиля в пределах одной стадии ИД, не искажающие общую картину SIRS и CARS. Это позволяет унифицировать терапевтическую тактику и интерпретацию результатов иммунологических тестов в различных возрастных группах в зависимости от стадии ИД.

Необходимость дифференцированного подхода к экстракорпоральной гемокоррекции демонстрируется также различным прогнозом исхода ТХИиС в различные фазы иммунного дистресса. Так, для выявления признаков, определяющих в наибольшей степени исход ТХИиС, была построена многофакторная прогностическая модель в зависимости от значения 32 факторных признаков, включающих клинические и иммунологические показатели. На выделенном наборе признаков была построена модель прогнозирования риска неблагоприятного исхода, которая имела вид уравнения регрессии:

$$Y = 0,76 * \text{Type} + 0,020 * X - 0,40 \quad (1),$$

где *Type* – фаза ИД, *X* – уровень экспрессии HLA-DR.

При $Y \geq 0,41$ прогнозируется неблагоприятный исход, в противном случае прогнозируется благоприятный исход. Вероятность неблагоприятного прогноза для больных в CARS-фазе выше, шансы неблагоприятного прогноза повышаются ($p < 0,001$) в 6,0 раз (95% доверительный интервал 2,4–14,7). Во второй модели прогнозировалось $Y=0$ в случае выживания пациента, $Y=1$ в случае летального исхода. Для проведения анализа была выбрана линейная модель классификации. После обучения модели, построенной на полном наборе факторных признаков и проведения отбора, определяющих риск неблагоприятного исхода признаков с использованием генетического алгоритма отбора, выделено 4 признака: уровень экспрессии HLA-DR (x20), уровень экс-

Таблица 3

Положения центров кластеров SIRS и CARS по показателям цитокинового профиля и конституционального иммунитета

Показатель	Центр кластера SIRS	Центр кластера CARS
TNF-α, пкг/мл	532,3	211,5
ИЛ-1, пкг/мл	610,8	279,9
ИЛ-6, пкг/мл	694,3	275,4
HLA-DR, %	37,5	17,6
CD14, %	23,4	12,2
НСТ-тест	29,1	8,4
CD22, %	21,4	9,5
ИЛ-4, пкг/мл	24,0	61,7
ИЛ-10, пкг/мл	46,0	186,4

прессии CD14 (x21), НСТ-тест (x22), уровень экспрессии CD22 (x23)

На выделенном наборе признаков построена нелинейная нейросетевая модель [10] прогнозирования риска летального исхода, архитектура модели приведена на рисунке 1.

После обучения модели была проведена оптимизация порога принятия–отвержения. Получено значение $Y_{crit} = 0,037$. В случае, когда в результате расчетов в рамках построенной модели значение $Y > 0,037$ прогнозируется неблагоприятный исход, в противном случае прогнозируется успешный исход. Чувствительность модели на обучающем множестве составила 92,3% (ДИ 69,7–100%), специфичность – 94,9% (ДИ 87,7–99,1%), на тестовом множестве чувствительность модели – 75,0% (ДИ 6,2–100%), специфичность – 100% (ДИ 88,8–100%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не различаются ($p=0,96$ и $p=0,84$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2). При сравнении чувствительности и специфичности моделей, построенных на полном и сокращенном наборе признаков на обучающем и тестовом множествах статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,5$, при сравнении по критерию 2 во всех случаях), что указывает на значимость отобранных переменных для прогнозирования риска летального исхода.

Клинический смысл данных моделей состоит в том, что именно фаза иммунного дистресса и состояние конституционального иммунитета (активность моноцитарно/макрофагального звена и нейтрофильных гранулоцитов) играют решающую роль в исходе тяжелых хирургических инфекций и сепсиса, что доказывает целесообразность их коррекции. Зависимость исхода течения сепсиса от фазы иммунного дистресса (существенно более высокая летальность при иммунопараличе) подтверждают теоретические предположения о фазности течения сепсиса и существовании двух различных механизмов фор-

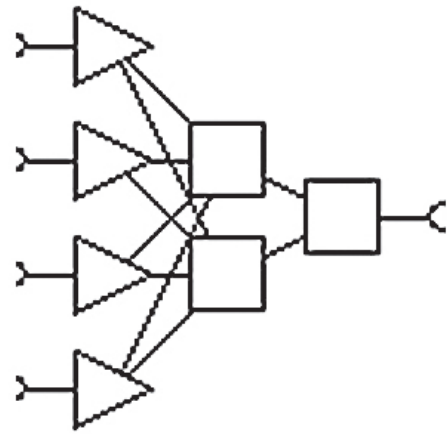


Рис. 1. Архитектура нейросетевой (типа многослойный перцептрон) модели прогнозирования риска летального исхода

мирования полиорганной недостаточности при сепсисе – «ранней» ПОН, потенциально курабельной, обусловленной иммуноопосредованными повреждениями эндотелия и тканей органов-мишеней, и «поздней», вызванной прямым повреждением органов бактериальными токсинами, прогностически более неблагоприятной и часто носящей необратимый характер.

SIRS-фаза иммунного дистресса была зарегистрирована у 28 пациентов группы сравнения и у 37 пациентов основной группы. Из них 29 больным был проведен низкообъемный плазмаферез с ЭКАТ, 4 – высокообъемный плазмаферез, 4 – ЭИФТ.

CARS-фаза иммунного дистресса наблюдалась у 15 пациентов группы сравнения и 22 пациентов основной группы. Из них у 11 пациентов проводилась ЭИФТ, у 5 – низкообъемный плазмаферез + ЭКАТ, у 6 – высокообъемный плазмаферез.

При SIRS-фазе иммунного дистресса на фоне проводимых ПА и ПА+ЭКАТ в основной группе наблюдалось снижение уровней как провоспалительных цитокинов, так и ИЛ-4, достоверно бо-

Таблица 4

Цитокиновый профиль на фоне ПА и ПА+ЭКАТ

Показатель	Группа сравнения (n=28)		ПА и ПА+ЭКАТ (n=33)	
	До Ме±m	После Ме±m	До Ме±m	После Ме±m
TNF-α, пкг/мл	625,3±34,7	408,7±20,6 #	612±34	199±12,1 *#
ИЛ-1, пкг/мл	452,4±40,2	384±47,4 #	499,7±34,6	257,2±24,9 *#
ИЛ-6, пкг/мл	776,1±38,9	468,3±42,9 #	764±25,8	254±20,4 *#
ИЛ-4, пкг/мл	27,2±5,7 (14,2–58,5)	38±2,7 (26,8–45,5)	27,2±5,3 (15,2–60)	26±1,9 (22–31,2)*#
ИЛ-10, пкг/мл	32,1±3,9	43,2±7,9#	36,2±4,5	119,2±19,1*#

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с методом лечения 0, $p < 0,05$

– различия статистически значимы в сравнении с показателями до лечения

лее значимое в группе больных, получавших ПА и ПА+ЭККАТ.

При этом достоверно повышалась сывороточная концентрация ИЛ-10, что нами расценивалось как тенденция к восстановлению равновесного баланса про- и противовоспалительных цитокинов. В то же время в группе сравнения не только сохранялся высокий уровень провоспалительных цитокинов, но и достоверно повышался уровень ИЛ-4, что сопровождалось резким, «лавинообразным» снижением соотношения моноциты/лимфоциты, снижением активности НСТ-теста, повышением ЛИИ, отсутствием адекватного нарастания экспрессии CD14. Указанные изменения в группе сравнения расценивались как тенденция к переходу иммунного дистресса в следующую, более прогностически неблагоприятную стадию – CARS.

В группе получавших ПА и ПА+ЭККАТ снижение уровней провоспалительных цитокинов сопровождалось достоверным повышением уровня экспрессии CD14 при нормализации респираторной активности полиморфноядерных лейкоцитов в НСТ-тесте и снижения ядерного индекса (ЯИ). Описанные изменения расценивались нами как признаки элиминации «сверхвысоких» концентраций антигена-агрессора и восстановления адекватной реакции конституционального имму-

нитета на антигенную нагрузку, с формированием биологически целесообразного цитокинового ответа при адекватной презентации антигена, т. е. – выходом из иммунного дистресса.

Достоверно повышался уровень В-лимфоцитов, которые, как известно, относятся к эффекторному звену иммунитета и при этом имеют ряд свойств, характерных для антиген-презентирующих клеток.

На наш взгляд, ведущими механизмами действия ПА при SIRS-фазе иммунного дистресса являются элиминация бактериальных метаболитов-индукторов системного воспалительного ответа и чрезвычайно высоких концентраций провоспалительных цитокинов. Основной терапевтической мишенью при этом являются система конституционального иммунитета (при этом меняются как цитокиновая регуляция, так и иммунофенотипический профиль) и эффекторные клетки иммунной системы (главным образом – полиморфноядерные лейкоциты и В-лимфоциты).

Иммунологическая эффективность указанных методик в SIRS-фазе иммунного дистресса подтверждалась и оценкой результатов лечения по «конечным точкам» – летальности и балльной оценке исхода заболевания.

Летальность среди пациентов с SIRS-фазой

Таблица 5

Некоторые показатели иммунного статуса при проведении ПА и ПА+ЭККАТ

Показатель	Группа сравнения (n=28)		ПА и ПА+ЭККАТ (n=33)	
	До Ме±m	После Ме±m	До Ме±m	После Ме±m
моноциты, Г/л	0,58±0,21	0,51±0,16#	0,62±0,15	0,46±0,09#
ЯИ	0,11±0,02	0,11±0,02	0,12±0,06	0,09±0,02#
ЛИИ	2,18±0,85	3,15±0,64	5,05±0,99 *	2,53±0,76#
лимфоциты, Г/л	0,52±0,2	1,14±0,26	1,41±0,15 *	1,22±0,14
моноциты/лимфоциты	1,31±0,91	0,4±0,74 #	0,4±0,2	0,36±0,07#
HLA-DR, %	38±2	36,5±1,9	37±1,7	32±0,7
CD14, %	22,5±0,6	22±0,7	22±0,7	24±0,8 *
НСТ-тест	28±0,5	25±1,7 #	29±0,5	26±0,5#
CD22, %	22±0,8	21±0,5	22±0,7	29±0,9#

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с методом лечения 0, p<0,05
– различия статистически значимы в сравнении с показателями до лечения

Таблица 6

Распределение исходов заболевания в группе больных, получавших ПА и ПА+ЭККАТ при SIRS и в SIRS – подгруппе группы сравнения

Балл исхода	Группа сравнения (n=28), к-во (% ±m%)	ПА и ПА+ЭККАТ (n=33), к-во (% ±m%)
1	19 (67,8±8,8)	29 (87,8±5,7)
2	3 (10,7±6,6)	2 (6,1±4,2)
3	6 (21,4±7,5)	2 (6,1±4,2)

Примечание: *Различие является статистически значимым, p=0,048

в группе сравнения составила 21,4%, среди пациентов с SIRS-фазой, получавших ПА и ПА+ЭКАТ – 6,1 %.

Проведение ЭИФТ при SIRS-фазе иммунного дистресса не дало ни иммунологического, ни клинического эффекта.

В стадию CARS, напротив, наиболее эффективным оказалось проведение ЭИФТ, которая была проведена 11 пациентам.

У этих больных наблюдалась меньшая летальность и более благоприятные исходы заболевания по сравнению с пациентами группы сравнения (CARS-подгруппа)

Результаты клинического и иммунологического обследования этих пациентов приведены в таблице 8.

Наблюдалось увеличение продукции провоспалительных цитокинов, главным образом, TNF-а и ИЛ-6, в то время как в группе сравнения уровень этих цитокинов не имел тенденции

к повышению. Наиболее существенные изменения отмечены в количественных и иммунофенотипических характеристиках лимфоцитарного и моноцитарно-макрофагального звеньев. Регрессировали лимфоцито- и моноцитопения (в отличие от группы сравнения). Значимо повышался уровень экспрессии HLA-DR и CD22 (и в сравнении с контролем, и в сравнении с показателями до ЭИФТ), что показывает восстановление функций антигенпрезентирующих клеток. При этом увеличение доли CD22-позитивных клеток (В-лимфоцитов) свидетельствует также, по крайней мере, о сохранении антителогенеза. Достоверное повышение на фоне проводимой ЭИФТ экспрессии HLA-DR и CD14 моноцитами периферической крови можно расценивать также как отмену феномена эндотоксиновой толерантности макрофагов (синоним – феномен «ослепления» макрофагов), являющегося одним из обязательных и ведущих компонентов

Таблица 7

Распределение баллов исхода заболевания у пациентов группы сравнения (CARS-подгруппа) и пациентов после ЭИФТ

Балл исхода	группа сравнения (n=15), к-во (% ±m%)	ЭИФТ (n=11), к-во (% ±m%)
1	4 (26,7±11,4)	8 (72,7±13,4)
2	5 (33,3±12,2)	2 (18,2±11,6)
3	6 (40,0±12,6)	1 (9,1±8,7)

Примечание: *Центральные тенденции отличаются на уровне значимости $p=0,021$

Таблица 8

Результаты клинического и иммунологического обследования пациентов

Показатель	Группа сравнения (n=15)		ЭИФТ (n=11)	
	Me±m	Me±m)	Me±m)	Me±m)
возраст	51±5,4 (46–67)		50±8 (27–60)	
TNF-α, пкг/мл	201,2±25,6	172,2±13,3	194,7±39,2	211,5±28*
ИЛ-1, пкг/мл	289±23,8	190,1±24,2 #	282±30,1	209,1±21,5#
ИЛ-6, пкг/мл	174±23,9	192,2±23,2	211,5±31,4	354±38,8 *
лейкоцитоз, Г/л	9,8±1,8	10,4±1,1	12,8±1,7	9±1,2#
моноциты, %	3±1,8	3±0,5	3±0,9	5±0,9*
моноциты, Г/л	0,26±0,11	0,32±0,07	0,3±0,06	0,48±0,16*
Лимфоциты, %	13±1,9	16±2,6	10±2,2	16±1,8#
HLA-DR, %	18±0,6	18±0,6	18±0,7	23±0,9*#
CD14, %	12±0,6	14±0,9 #	13±0,6	16±0,7 #
НСТ-тест	8±0,7	10±0,9 #	9±1,1	12±6,1 **
CD22, %	10±0,6	10±0,7	11±0,6	13±0,6 **
CD3, %	68±4	63±2,3	67±5,3	68±1,7 *
CD8, %	16±2,4	25±1,2	16±2,9	17±2,1 *
CD 4/8	1,82±0,27	1,04±0,1#	1,8±0,26	1,53±0,25*

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с методом лечения 0, $p<0,05$
– различия статистически значимы в сравнении с показателями до лечения

патогенеза розвитку іммунопараліча.

Обрацает на себя внимание способность указанной методики предотвратить прогрессирование депрессии Т-клеточного звена иммунитета, что наблюдается при усугублении иммунопараліча. Так, в группе сравнения в динамике уровень Т-лимфоцитов (CD3) на 1 этапе составлял $68 \pm 4\%$, на 2 этапе – $63 \pm 2,3\%$, уровень CD8 – $16 \pm 2,4\%$ и $25 \pm 1,2\%$, соответственно. При этом соотношение CD4/CD8, так называемый иммунорегуляторный индекс достоверно снизился с $1,82 \pm 0,27$ до $1,04 \pm 0,1$, что нами расценивалось как прогрессирование иммунопараліча и развитие дисфункции даже такой относительно устойчивой к иммунному дистрессу при сепсисе системы, как клеточный иммунитет. В то же время, у пациентов, получавших ЭИФТ, не наблюдалось значимого снижения показателей активности Т-клеточного иммунитета, а соотношение CD4/CD8 было достоверно выше, чем в группе сравнения. Существенно повышалась также респираторная активность нейтрофилов, что демонстрировало достоверное повышение активности НСТ-теста.

В то же время, проведение ПА при SARS давало более скромный результат.

Некоторые иммунологические показатели до и после ПА приведены в таблице 9.

В цитокиновом профиле отмечалось достоверное снижение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов. Эти изменения, по-видимому, являются специфичными для метода и не зависят от стадии иммунного дистресса. Аналогичные тенденции прослеживаются и при применении низкообъемного ПА (однако в этом случае они не являлись статистически достоверными), и при применении различных вариантов ПА при SIRS (как было показано выше). Однако при иммунопараліче эти изменения вряд ли можно считать полезными. Вместе с тем, наблюдались признаки активации конституционального и эффекторного звеньев иммунитета. Достоверно повышался уровень экспрессии CD14 (наблюдалась также недостоверная тенденция к повышению уровня HLA-DR), возрастала ре-

спираторная и микробицидная активность нейтрофилов по данным НСТ-теста, увеличивалось количество В-лимфоцитов (CD22).

Оптимальным, на наш взгляд, является заместительная терапия в/в Ig в дозе 1 г/кг непосредственно после окончания плазмафереза.

Оценка эффективности ПА в данной ситуации по конечным точкам (балльная оценка исхода заболевания и летальность) были затруднены рядом обстоятельств – малый объем выборки, исходная тяжесть состояния больных, высокий и крайне высокий индекс предрасполагающих состояний, наличие конкурентной причины смерти. Достоверных различий между данной подгруппой и группой сравнения по «конечным точкам» не было получено, однако фактическая летальность в данной подгруппе (50%) оказалась всё же ниже, чем прогнозируемая с учетом индекса предрасполагающих состояний (66,7%).

Выводы

Все пациенты с тяжелыми хирургическими инфекциями и сепсисом по совокупности показателей, описывающих состояние конституционального и адаптивного иммунитета, могут быть разделены на две группы – SIRS и SARS.

Отсутствие существенных возрастных различий в иммунологических характеристиках отдельно взятых SIRS и SARS фаз иммунного дистресса позволяет унифицировать терапевтическую тактику и интерпретацию результатов иммунологических тестов в различных возрастных группах в зависимости от стадии ИД.

Факторами неблагоприятного прогноза сепсиса (смерть или длительное (более 36 дней) течение заболевания с последующим ухудшением качества жизни) являются SARS-фаза иммунного дистресса и снижение экспрессии HLA-DR на мононуклеарах крови.

Одной из основных терапевтических мишеней экстракорпоральной гемокоррекции при тяжелых хирургических инфекциях и сепсисе являются моноцитарно-макрофагальная система и цитокиновая регуляция иммунного ответа.

Таблица 9

Некоторые иммунологические показатели до и после ПА

Показатель	До ПА (n=6) Me±m	После ПА (n=6) Me±m
ИЛ-1, пкг/мл	301±33	159±22*
ИЛ-6, пкг/мл	307±24	187±23*
ИЛ-4, пкг/мл	60±14	49±7
ИЛ-10, пкг/мл	173±17	123±22
CD14, %	11,0±1,2	14,0±1,2*
НСТ-тест	7,5±1,4	9,0±1,8*
CD22, %	9,5±1,5	11,5±1,3*

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с показателями до лечения, $p < 0,05$

Применяемые методы экстракорпоральной гемокоррекции (ПА, ЭКАТ и ЭИФТ) демонстрируют высокую клиническую эффективность при тяжелой хирургической инфекции и сепсисе. При условии проведения адекватного клинико-лабораторного мониторинга их применение безопасно и не связано с риском развития фатальных осложнений. Включение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплекс ИТ тяжелых хирургических инфекций и сепсиса позволяет улучшить результаты лечения, снизить летальность и улучшить качество жизни пациентов, перенесших данную патологию.

Основными механизмами действия ПА и ПА+ЭКАТ являются элиминация бактериальных метаболитов-индукторов системного вос-

палительного ответа и снижение чрезвычайно высоких концентраций провоспалительных цитокинов, а ЭИФТ – протезирование регуляторных функций клеток конституционального и адаптивного иммунитета по механизму каскадной активации с восстановлением способности АПК к презентации антигена и отменой эндотоксиновой толерантности макрофагов.

Целесообразно дифференцированное применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в зависимости от стадии иммунного дистресс-синдрома. Оптимальной тактикой является применение ЭКАТ в стадию SIRS и ЭИФТ и/или плазмафереза с заместительной инфузией в/в иммуноглобулинов при иммунопараличе, в стадию CARS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sessler C. N., Perry J. C., Varney K. L. Management of severe sepsis and septic shock. // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2004. – № 5. – Р. 354–363.
2. Бирюкова Л. С., Пурло Н. В., Денисова Е. Н. и др. Применение постоянной высокообъемной гемодиализации у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью. // *Анест. и реаниматол.* – 2005. – № 2. – С. 69–71.
3. Schmidt J., Mann S., Mohr V. D. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. // *Intensive. Care. Med.* – 2000. – № 5. – Р. 532–537.
4. Berlot G., Di Capua G., Nosella P. et al. Plasmapheresis in sepsis. // *Contrib. Nephrol.* – 2004. – V. 144. – Р. 387–394.
5. Гуревич К. Я., Беляков Н. А., Соколов А. А. Современные направления развития экстракорпоральной гемокоррекции. // *Эфферентная терапия.* – 2004. – № 3. – С. 26–36.
6. Гюльмамедов Ф. И., Нестеренко А. Н., Кухто А. П. и др. Імунний дистресс і інфекційні ускладнення при політравмі з ушкодженням кишечника // *Травма.* – 2003. – № 2. – С. 156–160.
7. А. Я. Кузнецов Хірургічний сепсис: проблема сьогодні та її перспективи // *Шпитальна хірургія.* – 2005. – № 4. – С. 6–11.
8. Черний В. И., Шраменко Е. К., Логвиненко Л. В. и др. Оценка эффективности экстракорпоральной антибиотикотерапии у больных с острыми гнойными воспалительными процессами // *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.* – 2007. – № 1(д). – С. 64–68.
9. Назаров И. П., Попов А. А., Протопопов Б. В., Кокоулина Ж. Н. Пути коррекции иммунной недостаточности на разных стадиях ожоговой болезни с целью профилактики и лечения сепсиса. // *Анест. и реаниматол.* – 1999. – № 1. – С. 63–68.
10. Казаков В. Н., Лях Ю. Е., Кутько И. И., Панченко О. А., Мануйлова А. М., Гурьянов В. Г. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы "Депрессии" – Серия "Очерки биологической и медицинской информатики". – Донецк: из-во ДонГМУ, 2001. – 160 с.
11. Metz C. E., Kronman H. B. Statistical significance tests for binormal ROC curves. *J. Math. Psychol.*, – 1980. v. 22, p. 218–43.
12. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г. Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Д.: Папакица Е. К., 2006. – 214 с.

ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНА ГЕМОКОРЕКЦІЯ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ СЕПСИСІ – НОВИЙ ПОГЛЯД НА СТАРУ ПРОБЛЕМУ

Черний В. І., Земляний І. В.

Донецький Національний медичний університет ім. М. Горького

У статті висвітлюються проблеми імунного дистреса (ІД) при важких хірургічних інфекціях і сепсисі (ВХІС), та оптимізації їх лікування з використанням екстракорпоральної гемокорекції (ЕКГК). У результаті проведеного дослідження були виділені 2 фази ІД – SIRS і CARS, що розрізняються за цитокіновим профілем і маркерами активації конституціональної ланки імунітету. Встановлено, що чинниками несприятливого прогнозу сепсису є CARS-фаза імунного дистреса і зниження експресії HLA-DR на мононуклеарах крові. Показано, що основною терапевтичною мішенню ЕКГК при ВХІС є моноцитарно-макрофагальна система і цитокінова регуляція імунної відповіді. Застосовані ме-

тоди екстракорпоральної гемокорекції (плазмаферез (ПА), екстракорпоральна антибіотикотерапія (ЕКАТ) і екстракорпоральна імунофармакотерапія (ЕІФТ)) демонструють високу клінічну ефективність при проведенні адекватного клініко-лабораторного моніторингу. Розроблена оптимальна тактика застосування екстракорпоральної гемокорекції при сепсисі: проведення ЕКАТ в стадію SIRS та ЕІФТ або ПА із замісною в/в інфузією імуноглобулінів в стадію CARS, тобто при імунопаралічу.

Ключові слова: імунний дистрес, важкі хірургічні інфекції і сепсис екстракорпоральна гемокорекція.

EXTRACORPORAL HAEMOCORRECTIONS AT A SURGICAL SEPSIS — A NEW LOOK TO THE OLD PROBLEM

Cherniy V. I., Zemlyanoy I. V.

Donetsk National medical university the name of M. Gorkiy

In the article light up the problems of immune distress at heavy surgical infections and sepsis, and also extracorporeal haemocorrections, as the most optimum variant of treatment. During the conducted research 2 phases of immune distress were selected – SIRS and CARS, differentiating on a cytokines type and markers of activating of innate immunity. It is set that the factors of unfavorable prognosis of sepsis are CARS phase immune distress and decline of expression of HLA-DR on mononucleares of blood. Taking into account, that the basic therapeutic target of extracorporeal haemocorrections at heavy surgical infections and sepsis are the monocyт-makrofages system and cytokine adjusting of immune answer, applied methods of extracorporeal haemocorrections (plasmapheresis, ECAT and EIFT) demonstrate high clinical efficiency during conducting of the adequate clinical and laboratory monitoring. We developed the most optimum tactic of application of extracorporeal haemocorrections at a sepsis: application of ECAT in the stage of SIRS and/or plasmapheresis with substitutinal intravinese infusine of immunoglobulines in the stage of CARS, at immunoparalise.

Keywords: immune distress, heavy surgical infections and sepsis, extracorporeal haemocorrections.

ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Бондарь Г. В., Думанский Ю. В., Борота А. В., Кайряк О. В., Лисовская Н. Ю., Бондаренко Н. В., Бубнов С. А.

Донецкий областной противоопухолевый центр

Основанием для использования внутрилимфатического введения препаратов явились данные об анатомии и функциональных особенностях лимфатической системы, экспериментальные данные об особенностях фармакокинетики препаратов при внутрилимфатическом введении. Изучена эффективность эндолимфатической антибиотикотерапии у больных с осложненными инфекцией опухолями головы и шеи, молочной железы, шейки матки, легкого и толстой кишки. У больных с воспалительными осложнениями рака прямой и ободочной кишки применение эндолимфатической антибиотикотерапии в подавляющем большинстве случаев (69,6%) позволило выполнить радикальные операции. У больных другими локализациями опухолей в результате лечения зарегистрирован выраженный объективный эффект, что позволяет предлагать эндолимфатический способ введения антибактериальных препаратов для более широкого использования в клинической онкологии.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, антибиотикотерапия, эндолимфатическое введение.

Проблема антибактериальной терапии в онкологии является актуальной, поскольку этот вид лечения широко используется для симптоматической терапии онкологических больных. Важной задачей представляется профилактика септических осложнений у больных злокачественными опухолями, риск появления которых велик как при консервативной химио- и лучевой терапии осложненных инфекцией форм опухолей, так и на фоне обширных хирургических вмешательств, наиболее часто применяемых именно в онкологической практике. Несмотря на стремительное развитие фармацевтической науки, производящей новые поколения и виды антибактериальных препаратов, клиническая эффективность антибиотикотерапии не всегда устраивает клиницистов. Поиск путей повышения эффективности этого вида лечения идет не только по пути создания новых препаратов и разработке их комбинаций, но и по пути использования новых путей введения, обеспечивающих повышение биодоступности антибактериальных средств.

В Донецком противоопухолевом центре с 1981 года внедрен и широко используется способ катетеризации лимфатических сосудов бедра [1] для длительного внутрилимфатического введения лекарственных препаратов. Только за последние 10 лет с использованием этого способа пролечено более 10 тысяч пациентов. В течение года в центре проводится порядка 2 тысяч катетеризаций лимфатических сосудов для проведения лекарственной терапии, из них около 30% для проведения эндолимфатической антибиотикотерапии [3]. Методика катетеризации лимфа-

тических сосудов бедра, используемая в Донецком противоопухолевом центре [6], отличается простотой и надежностью и позволяет проводить длительную эндолимфатическую терапию. В качестве основного метода введения химиопрепаратов в лимфатическое русло используется инфузионное введение с помощью обычной системы для внутривенного капельного введения: средняя скорость инфузии составляет 0,3–0,5 мл/мин, что позволяет исключить возможность экстравазации раствора препарата и сброс его в кровеносную систему на этапе ближайшего лимфатического узла. Средняя продолжительность пребывания катетера в лимфатическом сосуде составляет 7–14 дней, при необходимости и сохранности катетера может быть продлена.

Обоснованием для применения внутрилимфатического способа введения лекарственных препаратов, на наш взгляд, является ряд анатомофункциональных особенностей лимфатической системы, которые используются для повышения эффективности лечения при данном методе введения препаратов:

1. Лимфатическая система обеспечивает постоянную миграцию и рециркуляцию иммунокомпетентных клеток, составляющих 90% клеточного состава лимфы.

2. Лимфатический узел может принимать участие в депонировании лимфы в значительных количествах, а лимфатические сосуды широко анастомозируют между собой, создавая единую систему лимфоциркуляции [4].

3. Структурной единицей лимфатической системы, помимо лимфатических капилляров, сосудов и узлов, являются лимфатические про-

КЛЕКСАН®
эноксапарин

Проверенная, предсказуемая защита



№ П.10.01.03856 от 15.12.2005. № УА.4031/01/01 от 15.12.2005. № П.01.03/96484 от 18.10.2007. № УА.7181/01/01 от 18.10.2007. № УА.7182/01/01 от 18.10.2007.
Перед употреблением внимательно ознакомиться с инструкцией. УА.ЕМО.06.01.02

АНТИКОАГУЛЯНТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЕТ ВЕСЬ МИР

Клексан® — антикоагулянт многоцелевого назначения:

- обладает уникальной доказательной базой
- имеет широкий спектр показаний
- подтвержден опытом применения у более 200 миллионов пациентов во всём мире

Представительство «Санофи-Авентис Групп»
Киев, ул. Пимоненко, 13, оф. 7С/51
тел.: 38 (044) 490-68-38



sanofi aventis

Главное - здоровье

У Ваших больных, перенесших трансплантацию почки:

- Неорал® и такролимус одинаково эффективны
- Диабет является ключевым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний
- При лечении Неоралом® риск развития сахарного диабета достоверно ниже ($p=0,046$), чем при лечении такролимусом

➔ **Неорал® следует расценивать как иммуносупрессор первого выбора в лечении больных, перенесших трансплантацию почки:**

- с исходными нарушениями обмена глюкозы до трансплантации
- подверженных риску развития диабета

 **NOVARTIS**
INFECTIOUS DISEASES,
TRANSPLANTATION
& IMMUNOLOGY

 **Неорал®**
циклоsporин

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА САНДИММУН НЕОРАЛ® (SANDIMMUN NEORAL®)

Международное непатентованное название (МНН): циклоsporин.
Фармакотерапевтическая группа: селективные иммуносупрессивные средства.

Форма выпуска:

Капсулы мягкие желатиновые 10 мг по 60 шт. в упаковке.
Капсулы мягкие желатиновые 25 мг по 50 шт. в упаковке.
Капсулы мягкие желатиновые 50 мг по 50 шт. в упаковке.
Капсулы мягкие желатиновые 100 мг по 50 шт. в упаковке.
Состав: 1 капсула содержит 10, 25, 50 или 100 мг циклоsporина;

Показания к применению.

- Трансплантация
- Трансплантация солидных органов
- Трансплантация костного мозга
- Нетрансплантационные показания
- Ревматоидный артрит*
- Лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита.

Псориаз

Тяжелые формы псориаза, когда традиционная терапия неэффективна или невозможна.

Атопический дерматит

Тяжелые формы атопического дерматита, когда требуется системная терапия.

Эндокринный увеит

- Активный угрожающий зрению средний или задний увеит неинфекционной этиологии в случаях, когда традиционное лечение не оказало эффекта или в случаях развития тяжелых побочных эффектов.

- Увеит Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки.

Нефротический синдром

- Стероидозависимый и стероидорезистентный нефротический синдром у взрослых и детей, обусловленный патологией клубочков, такой как нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит.

Способ применения и дозы. Суточную дозу Сандиммуна Неорала всегда следует делить на 2 разовые дозы. Доза зависит от показаний. (см. полную инструкцию по применению перерата)

Противопоказания. Повышенная чувствительность к циклоsporину или другим компонентам препарата.

Особенности применения. Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным, включая регулярное полное физикальное обследование и только после ознакомления с полной информацией о препарате.

Больные с нарушенной функцией почек, неконтролируемой артериальной гипертензией, неконтролируемыми инфекциями и любыми видами злокачественных опухолей, за исключением поражений кожи, не должны получать Сандиммун Неорал.

Прекращение лечения необходимо и в том случае, когда во время лечения Сандиммуном Неоралом возникает артериальная гипертензия, не контролируемая соответствующей антигипертензивной терапией.

Поскольку Сандиммун Неорал может вызывать нарушения функции почек, лечение можно назначать только при условии исходно нормальной функции почек. Необходимо часто оценивать функцию почек. Если креатинин сыворотки остается повышенным более чем на 30% от исходных значений (до начала лечения Сандиммуном Неоралом) в более, чем одном измерении, то требуется снижение дозы на 25-50%. Эти рекомендации следует выполнять, даже если значения концентрации креатинина продолжают оставаться в пределах лабораторной нормы.

У больных, получающих лечение Сандиммуном Неоралом, как и при другом длительном иммуносупрессивном лечении, сообщалось о возникновении злокачественных новообразований, особенно кожи. Лечение Сандиммуном Неоралом больных со злокачественными или предраковыми поражениями возможно только после соответствующего лечения этих поражений и при отсутствии альтернативной эффективной терапии. Особую осторожность следует соблюдать при использовании Сандиммуна Неорала в комбинации с метотрексатом.

У нескольких больных получавших лечение Сандиммуном Неоралом, отмечались лимфопролиферативные заболевания. В этих случаях требовалась немедленная отмена препарата. Пациенты, находящиеся на лечении Сандиммуном Неоралом, не должны одновременно получать ультрафиолетовое В-излучение или ПУВА терапию.

Поскольку опыт применения Сандиммуна Неорала у детей с атопическим дерматитом в настоящее время ограничен, использование препарата у этой категории пациентов не рекомендуется.

Назначение Сандиммуна больным пожилого возраста возможно только в случаях инвалидизирующего псориаза, при этом необходим тщательный контроль функции почек.

Женщины, которые получают Сандиммун, не должны кормить грудью.

Взаимодействия. сок грейпфрута, антибиотики-макролиды, включая эритромицин и джозамицин; кетоконазол, флуконазол, итраконазол; дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид; пероральные контрацептивы; даназол, метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амиодарон; соляная кислота и ее производные; ингибиторы протеаз. Доксидицилин, пропafenон, некоторые блокаторы кальциевых каналов, барбитураты, карбамазепин, фенитоин; нафциллин, сульфадимидин; рифампицин, октреотид; пробукол; орлистат; препараты зверобоя обыкновенного (*Hypericum perforatum*); троглитазон, тиклопидин. (см. полную инструкцию по применению перерата).

Побочные эффекты. Побочные эффекты обычно зависят от дозы и отвечают на ее снижение; очень часто: нарушение функции почек, артериальная гипертензия, тремор, головная боль, гиперлипидемия; часто: нарушение функции печени гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезия; усталость, потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипомagneмия, мышечные спазмы, миалгия; иногда: проявления энцефалопатии, такие как конвульсии, конфузии, дезориентация, гипореактивность, агитация, бессонница, нарушения зрения, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; отеки, увеличение массы тела, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения; редко: панкреатит, менструальные нарушения, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, двигательная полиневропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия; очень редко: отек оптического диска, включая папиллоэдему с возможным визуальным ухудшением, вторичное увеличение внутричерепного давления.

Перед назначением САНДИММУН НЕОРАЛ®, внимательно прочитайте полную инструкцию для медицинского применения, которая содержит подробную информацию о препарате.

За дополнительной информацией обращайтесь: Новartis Фарма Сервисес АГ:

Украина	02098, Киев, ул. Березняковская, 29, тел.: +38 044 490 53 38; факс: +38 044 490 53 39
Беларусь	тел.: +37 529 660 15 89
Узбекистан	тел.: +99 871 137 57 69
Азербайджан	тел.: +99 450 314 27 37
Армения	тел.: +3741 543 410, +3749 408 044
Молдова	тел.: +37322 44 50 65; факс: +37322 44 40 05

Литература:

- 1 Vincenti F., et al. Transplantation 2006; 82 (1): Suppl 3. WTC Abstract #50
- 2 Rostaing L., et al. American Society of Nephrology, Renal Week 2006 (TH-PO580)
- 3 Lindholm A., et al. Transplantation 1995; 60: 451-457.
- 4 Howard R.J., et al. Transplantation 2002; 73: 1923-1928.
- 5 Kasiske B.L., et al. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1735-1743.
- 6 Bunnapradist S., et al. Am J Transplant 2005; 5 (Suppl 11): 251.
- 7 Kaplan B., et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2980-2984.

странства, к которым относятся серозные полости, полости желудочков мозга, спинномозговой канал, межоболочечные пространства головного и спинного мозга, камеры глаза, синовиальные и межмышечные полости.

Учитывая вышеизложенные особенности резонно предположить, что введение лекарственных препаратов в лимфоциркуляцию обеспечивает их тропность к структурным составляющим лимфатической системы и позволяет создать условия для длительного контакта препаратов с иммунокомпетентными клетками.

Экспериментальным обоснованием клинической эффективности эндолимфатической антибиотикотерапии являются исследования фармакокинетики цефалоспоринов третьего поколения роцефина при лимфотропном введении, проведенные на базе отдела оперативной хирургии и клинической лимфологии РМАПО [5]. Авторы определяли концентрацию препарата в биологических жидкостях организма (сыворотке крови и лимфы), лимфатических узлах и показали, что лимфотропное введение антибиотика «значительно выигрышнее и целесообразнее, чем традиционное внутривенное введение»: при внутривенном введении максимальная концентрация препарата в сыворотке крови возникала сразу после введения, а к 24 часам уже была ниже терапевтической, в то время как при лимфотропном введении максимальная концентрация препарата определялась через 3 часа, была устойчивой в течение суток, а терапевтическая концентрация в сыворотке лимфы сохранялась до 36–48 часов. Изучение концентрации препарата в лимфатических узлах показало, что до 9 часов в них происходит накопление препарата, а затем медленное выведение его до 48 часов. На основании чего авторы делают вывод о том, что лимфотропное введение антибиотика стабилизирует его терапевтическую концентрацию на более длительный период, чем при традиционных путях введения, очевидно за счет депонирования препарата в лимфатических узлах. На основании экспериментальных данных, полученных другими авторами [2] высказано мнение, что при внутрилимфатическом введении перенос антибиотика возникает за счет активного транспорта лимфоцитами, которые способствуют равномерному распределению препарата в тканях и органах.

Целью и задачей исследования явилось обобщение клинического опыта применения эндолимфатической антибиотикотерапии в комбинированном лечении больных злокачественными опухолями различных локализаций.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования явились данные о 230 больных опухолями различных ло-

кализаций, в том числе о 138 больных новообразованиями толстой кишки T4N1-3M0-1, 55 больных раком молочной железы T4N1-2M0-1, 14 больных раком носоглотки, гортаноглотки и полости рта T2-3N2-3M0, 12 больных раком шейки матки T3-4N1M0 и 11 больных раком легкого T2-3N2-3M0-1, получавшим комбинированное лечение в Донецком противоопухолевом центре с 2001 по 2008 годы. Больные получали эндолимфатическую антибиотикотерапию параллельно с основной противоопухолевой химио- и лучевой терапией, либо изолировано в пред- и послеоперационном периоде для профилактики и лечения послеоперационных септических осложнений. Антибиотики эндолимфатически вводили ежедневно в течение 7–14 дней. Использовали длительные непрерывные инфузии препаратов. Суточную дозу антибиотика рассчитывали в зависимости от тяжести инфекции, длительность и кратность инфузии зависела от суточной дозы препарата и составляла в среднем 3–6 часов. Для лечения онкологических больных нами используется внутрилимфатическое введение антибактериальных препаратов следующих групп: антибиотики (цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны, карбапенемы, линкозамиды) и антисептики (метронидазол, диоксидин); для профилактики осложнений использовали также антимикотические препараты.

Результаты исследования и их обсуждение

У 138 пациентов с воспалительными осложнениями рака прямой и ободочной кишки, проявляющимися в виде параколических инфильтратов и абсцессов, применение эндолимфатической антибиотикотерапии позволило купировать перифокальное воспаление и в подавляющем большинстве случаев (69,6%) выполнить радикальные операции. Отдельно проанализированы данные о 30 пациентах с опухолями различных отделов ободочной кишки с T4N0-1M0-1 стадией опухолевого процесса, которые прооперированы в течение 2008 года и у которых эндолимфатическая антибиотикотерапия была использована для профилактики послеоперационных осложнений. В 73,3% случаев (22 пациента) катетеризацию лимфатического сосуда проводили за 3–5 дней до оперативного вмешательства и начинали плановую предоперационную подготовку, включающую эндолимфатическую антибактериальную терапию. Наиболее часто применяемые группы антибактериальных препаратов в этом случае были цефалоспорины 3-го поколения, фторхинолоны, метронидазол. Послеоперационных осложнений септического характера в этой группе больных не отмечено. В 26,7% случаев (8 больных), когда интраоперационно диагностирован высокий риск возникновения септических осложнений, проводили интраоперационную ка-

кетеризацию лимфатического сосуда бедра и в раннем послеоперационном периоде начинали эндолимфатическую антибактериальную терапию. У этих пациентов наиболее часто использовали антибиотики следующих групп: аминогликозиды, линкозамиды, карбапенемы, фторхинолоны и их комбинации. У 37,5% больных этой группы были отмечены послеоперационные септические осложнения, в структуре которых основное место занимают абсцессы брюшной полости различной локализации, перитонит. Во всех случаях осложнения были купированы проведением эндолимфатической терапии в течение 7–14 суток.

При изучении эффективности эндолимфатической антибиотикотерапии у 55 больных местнораспространенным раком молочной железы получены следующие данные. При бактериологическом исследовании опухолевой ткани у этой категории больных высеваемость бактерий составила 88,9%, все бактериальные штаммы относились к грамотрицательным видам и были представлены в основном *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Учитывая характер патогенной флоры для антибактериальной терапии использовали цефалоспорины II–IV поколения, фторхинолоны; в ряде случаев использовали индивидуальный подбор антибиотиков согласно чувствительности микрофлоры. Больным для достижения выраженного противоопухолевого эффекта проведено 2–6 курсов лечения, в среднем – 3 курса. Клиническая эффективность лечения, оцененная по количеству полных и частичных ответов, составила 72,5%. В результате достигнутого эффекта 35 больным (63,6%) назначена вторым этапом лечения лучевая терапия; 29 пациенток (52,7%) в последующем радикально прооперированы.

Эффект химиоантибиотикотерапии в группе больных с осложненными инфекцией опухолями головы и шеи, шейки матки и опухолями легкого, оцененный по критериям ВОЗ, составил: у больных раком носоглотки и полости рта – частичных регрессий 28,5%, стабилизаций процесса 57%, прогрессирования процесса 14,5%; у больных раком легкого – частичных ре-

грессий 27,2%, стабилизаций процесса 72,8%; у больных раком шейки матки – частичных регрессий 50%, стабилизаций процесса 50%. То есть, зарегистрирован выраженный объективный клинический эффект от эндолимфатической антибиотикотерапии у категории больных с выраженным воспалительным компонентом.

Выводы

Полученная довольно высокая эффективность эндолимфатической антибиотикотерапии, применяемой в комбинированном лечении онкологических больных, позволяет предлагать этот способ введения препаратов для более широкого использования в клинической практике.

На основании проанализированных данных можно сформулировать следующие показания к применению эндолимфатической антибиотикотерапии у онкологических больных:

Лечение осложненных инфекцией опухолей, как наружных, так и внутренних локализаций.

Профилактика и лечение септических осложнений после оперативных вмешательств.

Лечение язвенных форм опухолей.

Возможно расширение области применения эндолимфатической антибиотикотерапии за счет такого показания, как профилактика и лечение фебрильных нейтропений у больных, получающих химиотерапию.

Учитывая спектр антибактериальных препаратов, используемых эндолимфатически, проведение такой терапии является экономически выгодным, поскольку в основном используются относительно недорогие препараты, за исключением редких случаев лечения тяжелых послеоперационных осложнений, когда препаратом выбора были карбапенемы. То есть достижение лечебного эффекта обусловлено в основном особенностями фармакокинетики препаратов при их внутрилимфатическом введении. Однако, несмотря на то, что очевидна клиническая эффективность метода эндолимфатической антибиотикотерапии, механизм действия препаратов при введении в лимфу нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь Г. В., Шматков Н. И. Диагностическая и лечебная катетеризация периферических лимфатических сосудов // *Материалы II Всесоюзного симпозиума «Специальные методы диагностики опухолей» с участием стран СЭВ.* – Москва. – 1981.
2. Бордюшков Ю. Н., Златник Е. Ю., Кирсанова Л. Д. Распределение противоопухолевых препаратов в органах крыс с саркомой 45 при эндолимфатическом введении // *Эксперим. онкол.* – 1994. – Т. 16, № 4–6. – С. 415–418.
3. Борота А. В., Чурилов А. В., Золотухин С. Э., Ярошенко М. В., Думанская О. Ю. Предупреждение и лечение гнойно-воспалительных осложнений у больных раком прямой кишки // *Архив клини. и эксперим. медицины.* – 2000, Т. 9, № 4, – С. 559–561.
4. Выренков Ю. Е., Шишло В. К., Антропова Ю. Г., Рыжова А. Б. Современные данные о структурно-функциональной организации лимфатического узла // *Морфология.* – 1995. – Т. 108, № 3. – С. 84–90.
5. Ефименко Н. А., Черняховская Н. Е., Выренков Ю. Е. Руководство по клинической лимфологии. – М. Российская медицинская академия последипломного образования, 2001. – 160 с.
6. Способ проведения химиотерапии у больных злокачественными опухолями // Патент на собственную модель № 33909 от 25.07.2008. – Бондарь Г. В., Лисовская Н. Ю., Кайряк О. В., Кондратюк Б. П., Попович Ю. А.

ЕНДОЛІМФАТИЧНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Бондар Г. В., Думанський Ю. В., Борота О. В., Кайряк О. В., Лисовська Н. Ю., Бондаренко М. В., Бубнов С. О.

Донецький обласний протипухлинний центр

Підставою для використання внутрішньолімфатичного введення препаратів стали дані про анатомію та функціональні особливості лімфатичної системи, експериментальні дані про особливості фармакокінетики препаратів при внутрішньолімфатичному введенні. Вивчено ефективність ендолімфатичної антибіотикохіміотерапії у хворих з ускладненими інфекцією пухлинами голови та шиї, молочної залози, шийки матки, легені й товстої кишки. У хворих із запальними ускладненнями раку прямій і ободової кишки застосування ендолімфатичної антибіотикотерапії в переважній більшості випадків (69,6%) дозволило виконати радикальні операції. У хворих іншими локалізаціями пухлин в результаті лікування зареєстрований виражений об'єктивний ефект, що дозволяє пропонувати ендолімфатичний спосіб введення антибактеріальних препаратів для більш широкого використання в клінічній онкології.

Ключові слова: злоякісні пухлини, антибіотикотерапія, ендолімфатичне введення.

ENDOLIMPHATIC ANTIBACTERIAL THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS

Bondar G. V., Dumanskiy Yu. V., Borota O. V., Kajriak O. V., Lisovska N. Yu., Bondarenko N. B., Bubnov S. A.

Donets Regional Antitumor Center

The basis for use of endolymphatic introduction of drugs was the data about anatomy and functional features of lymphatic system, experimental data about features of pharmacokinetics of drugs at endolymphatic introduction. Efficiency of antibacterial and chemotherapy at the patients with the tumors of a head and neck, mammary gland, cervical carcinoma, lung cancer and colon cancer complicated by any infection is studied. At the patients with inflammatory complications of colon cancer the application of endolymphatic antibacterial therapy in overwhelming majority of cases (69,6%) has allowed to radical operations. In cases of another localizations of tumors as a result of treatment the expressed objective effect is registered. So we think, that allows suggesting the endolymphatic way of introduction of antibacterial drugs for wider use in clinical oncology.

Keywords: malignant tumours, antibacterial therapy, endolymphatic introduction.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМОСОРБЦИИ С КВАНТОВОЙ ГЕМОТЕРАПИЕЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Бойко В. В., Логачев В. К.

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины»

Изучены результаты применения гемосорбции с квантовой гемотерапией в комплексном лечении различных форм сепсиса у 37 больных. Установлено, что применение этого метода оказалось эффективным с точки зрения борьбы с эндогенной интоксикацией. Конечный результат лечения оказался положительным в большинстве случаев острого и затяжного сепсиса – 83,3%. При абдоминальном сепсисе существенного влияния метода на конечный результат лечения не установлено.

Ключевые слова: гемосорбция, квантовая гемотерапия, сепсис.

Современная концепция лечения сепсиса заключается в санации первичного очага и компенсации нарушений жизненно важных органов и систем [1, 3]. Отмечается, что экстракорпоральные методы детоксикации имеют значение в комплексном лечении сепсиса, однако их роль до конца не выяснена [2]. В связи с этим нами была поставлена цель – проанализировать результаты применения гемосорбции в сочетании с квантовой гемотерапией у пациентов с различными формами сепсиса.

Характеристика больных и методы исследования

Исследование основывается на изучении результатов лечения 37 пациентов, которым в комплексе лечебных мероприятий была проведена гемосорбция в сочетании с квантовой гемотерапией. В качестве группы сравнения были использованы результаты лечения 68 пациентов, которым лечение проводилось без использования методов экстракорпоральной детоксикации. Среди пациентов было 20 мужчин и 17 женщин в основной группе и, соответственно – 38 и 30 в группе сравнения. Возраст больных обеих групп был от 18 до 50 лет, в среднем $37,4 \pm 2,3$ в основной группе и $38,2 \pm 3,2$ в группе сравнения ($P > 0,1$).

В группах изучения выделялись две подгруппы: в первую включались лица с патологией объединенной термином «абдоминальный сепсис» (распространенный и местный перитонит, панкреонекроз); во вторую подгруппу были включены пациенты с клиническими и лабораторными признаками сепсиса. По нозологическому признаку больные основной и группы сравнения распределялись следующим образом: перитонит вторичный – соответственно 3 и 7 наблюдений; перитонит послеоперационный (третичный) – 11

и 27; панкреонекроз, осложненный местным перитонитом – 5 и 12; перитонит послеоперационный местный, осложненный септицемией – 9 и 12; сепсис с затяжным и рецидивирующим течением – 9 и 10.

Всем больным исследовались клинический анализ крови с вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу, состояние свертывающей системы крови, белковый состав, уровень мочевины, креатинина, билирубина. Проводилось бактериологическое исследование крови (гемокультура), а также состояние клеточного иммунитета по показателям CD-2, CD-3, лимфоцитотоксичности (ЛЦТ) и уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Гемосорбция проводилась на аппарате УЭГ-1 на сорбентах марки СКН-М – 1 раз; СКН-2М – 11 сеансов; СКН-3М – 22 сеанса; СКН-1К – 14 сеансов и СКН-2К – 2 сеанса. В трех случаях использовался артерио-венозный тип, в остальных – вено-венозный. При вено-венозном типе использовались бедренная и подключичная или две подключичные вены, катетеризированные по Сельдингеру катетерами внутренним диаметром не менее 1,4 мм. Перед началом процедуры проводилась гепаринизация из расчета 250 ЕД гепарина на 1 кг массы тела пациента. За 30–60 минут до гемосорбции больным проводилась внутривенная инфузия 200 мл 10% раствора альбумина и 250–400 мл гемодеза. Скорость перфузии в основном числе наблюдений колебалась в пределах 40–80 мл в 1 минуту (в среднем 50 мл/мин) и определялась проходимость катетеров. Объем перфузии составлял 1,8–9 литров (0,75–2,5, в среднем $1,0 \pm 0,17$ объема циркулирующей крови (ОЦК)). В большинстве случаев после перфузии 3–5 л (1 ОЦК) наступало «спекание» сорбента во флаконе, проявлявшееся постепенным значительным повышением давления на выходе

насоса, что вынуждало прекращать процедуру. При сохраненной способности сорбента и неизменном давлении на выходе насоса объем перфузии ограничивался 2 ОЦК. Нейтрализация гепарина не проводилась. Квантовая гемотерапия осуществлялась путем облучения крови во время проведения гемосорбции гелий-неоновым лазером ЛГ-75 (выходная мощность 20 мВт) в течение времени перфузии 1 ОЦК, а при меньшем объеме – в течение всей процедуры.

Отмечено, что клинический эффект отмечался во всех случаях, где объем перфузии в пределах 0,75–1,5 ОЦК был обусловлен «спеканием» сорбента. В случае проведения гемосорбции в объеме 2 ОЦК при сохранении пропускной способности сорбента клинический эффект не наблюдался.

Результаты и их обсуждение

Гемосорбция использована при лечении 19 пациентов с абдоминальным сепсисом: у 14 – с разлитым перитонитом и 5 – с панкреонекрозом и местным перитонитом. Гемосорбция проводилась через 24–72 часа после проведенного оперативного вмешательства. Срок проведения определялся степенью компенсации исходной гиповолемии. Противопоказанием к проведению ГС считалась декомпенсированная гиповолемия, проявлявшаяся снижением систолического АД ниже 100 мм рт.ст. и ЦВД ниже 40 мм вод.ст.

Всего проведен 21 сеанс гемосорбции: 17 пациентам – по 1 и двум – по 2. Показанием к проведению ГС служил интоксикационный синдром, который проявлялся энцефалопатией (в трех случаях – делирием), выраженной тахикардией. У этих пациентов отмечалась выраженная реакция белой крови с увеличением ЛИИ до $10,7 \pm 0,92$, гиперлейкоцитозом – $12,8 \pm 0,33 \cdot 10^9$ /л; повышением содержания мочевины и креатинина в крови (табл. 1).

У всех пациентов был отмечен быстрый эффект от проведенной детоксикации: уменьшалась тахикардия, нормализовалась функция центральной нервной системы – исчезали заторможенность, эйфория. В случае имевшегося делирия сознание становилось ясным через 6–8 часов после сеанса ГС. Температурная реакция на ГС проявлялась спустя сутки снижением температуры на $0,5–1^\circ\text{C}$.

Таким образом, после гемосорбции, наряду с клиническим эффектом имелась благоприятная динамика лабораторных показателей, свидетельствующая о снижении уровня интоксикации.

У 18 больных с септическими проявлениями гемосорбция была применена в комплексе лечебных мероприятий, в том числе у 9 пациентов с септицемией, осложнившей местный перитонит и у 9 с затяжным течением сепсиса. У всех этих больных имелась бактериемия, повышение

температуры тела, увеличение СОЭ, периодические ознобы, чувство ломоты в крупных суставах и мышечные боли. При остро протекавшей септицемии температурная кривая носила гектический характер с подъемами температуры до 39°C , при хроническом течении температура оставалась в пределах субфебрильной с суточными колебаниями не превышавшими 1°C .

В этой подгруппе проведен 31 сеанс гемосорбции: 1 больной – 5; двум больным по 3; двум больным по одному и остальным 12 – по два. В случае необходимости повторение сеанса гемосорбции проводилось с интервалом в 1–3 суток. Изменение некоторых лабораторных показателей приведены в таблице 2.

У 15 пациентов после проведенной гемосорбции кровь оказалась стерильной. У одного после трех сеансов ГС из крови выделена микрофлора без подтвержденных признаков патогенности. У двух пациентов, выписавшихся из клиники после первого сеанса ГС, бактериологического эффекта не наступило – была выделена гемокультура аналогичная исходной. У всех пациентов сепсисом после первого же сеанса ГС снижалась температура, становились более редкими ознобы. К концу курса лечения исчезали ознобы, ломота в суставах, мышечные боли; прекращалось образование метастатических гнойников, снижалась СОЭ, уменьшались явления интоксикации, нормализовались показатели клеточного иммунитета. Нормализация температуры в большинстве случаев наступала спустя 2–6 недель после окончания курса терапии.

Для всех групп больных, независимо от нозологии, изменения свертывающей системы крови, белкового и электролитного составов были аналогичными (табл. 3).

Отмечалось нормализующее влияние ГС на свертывающую систему крови за счет увеличения времени рекальцификации плазмы и снижения толерантности плазмы к гепарину. Показатели времени свертывания, протромбина и фибриногена мало изменялись, а их динамика была статистически не достоверна. Некоторое снижение общего белка за счет альбуминовой фракции после проведения ГС, также было статистически недостоверно, и в условиях нормоволемии не отражалось на состоянии больных.

Результаты лечения больных с применением гемосорбции с квантовой гемотерапией.

Таким образом, применение гемосорбции с квантовой гемотерапией позволило получить положительные результаты лечения у 15 из 18 (83,3%) пациентов с сепсисом, в то время как общепринятая терапия дала положительный эффект только у 12 из 22 (54,5%), ($P < 0,05$). Использование же этого метода у пациентов с абдоминальным сепсисом существенно не сказалось на результатах лечения. Леталь-

Таблиця 1

Изменение клинко-лабораторных показателей после проведения гемосорбции с квантовой гемотерапией у пациентов с абдоминальным сепсисом

Показатель	До ГС	После ГС	Р
ЧСС	108,90±5,33	90,3±2,8	<0,05
Лейкоцитоз, x10 ⁹ /л	12,80±0,33	11,6±0,2	>0,1
ЛИИ	10,7±0,92	6,1±0,58	<0,01
Мочевина крови, ммоль/л	11,3±0,07	8,8±0,11	<0,05
Креатинин крови, ммоль/л	0,32±0,066	0,17±0,06	<0,05
Биллирубин крови, мкмоль/л	12,8±0,32	9,6±0,36	<0,05

Таблиця 2

Изменение лабораторных показателей у больных сепсисом в результате гемосорбции с квантовой гемотерапией

Показатель	До ГС	После ГС	Р
СОЭ, мм/час	35,1±0,1	24,2±3,4	<0,05
Лимфоциты, x10 ⁷ /л	128,7±7,5	177,6±10,2	<0,05
ЛИИ при остром сепсисе	5,2±0,22	3,0±0,16	<0,01
ЛИИ при затяжном сепсисе	0,3±0,01	0,23±0,002	<0,05
CD-3	22,3±3,0	3,86±2,0	<0,01
CD-2	22,5±2,0	50,7±5,0	<0,05
ЦИК	221,5±6,8	80,3±10,0	<0,01

Таблиця 3

Изменения некоторых лабораторных показателей в результате применения гемосорбции с квантовой гемотерапией

Показатель	До ГС	После ГС	
Время свертывания крови, мин	14,3±2,5	12,9±1,2	
Протромбин, %	71,3±5,66	80,3±3,37	
Фибриноген крови, г/л	3,40±0,36	3,95±0,89	
Время рекальцификации плазмы, сек	194,3±24,5	297,0±8,25	
Толерантность плазмы к гепарину, сек	570,7±5,6	521,3±7,2	
Общий белок крови, г/л	67,5±1,65	63,9±2,4	
Альбумины, %	48,0±1,58	44,0±2,26	
Глобулины, %	α_1	4,0±0,09	5,2±0,08
	α_2	11,3±1,37	9,0±0,2
	β	14,3±1,31	17,4±1,06
	γ	22,5±0,65	18,8±0,43
К+ плазмы	3,38±0,27	4,32±0,15	
Na+ плазмы	138,6±2,96	149,5±3,9	

Таблиця 4

Результаты лечения больных сепсисом

	Основная группа		Группа сравнения	
	АС	С	АС	С
Выздоровели	12	15	28	12
Без перемен	–	2	–	5
Умерли	7	1	18	5
Всего	19	18	46	22
	37		68	

ність снизилась с 18 из 46 (39,1%) до 7 из 19 (36,8%), ($P>0,1$).

Выводы

1. Экстракорпоральные методы детоксикации эффективны при лечении острого и затяж-

ного сепсиса.

2. Применение гемосорбции в сочетании с квантовой гемотерапией в комплексе лечебных мероприятий при остром и затяжном течении сепсиса позволяет получить положительный эффект в большем количестве случаев, чем только традиционные методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хирургический сепсис. Критерии диагностики/ С. Д. Шаповал, Б. М. Даценко, В. Б. Мартынюк [и др.]// Клінічна хірургія. – 2007. – № 7. – С. 34–37
2. Шаповал С. Д. Сепсис: лечение с позиций доказательной медицины/ С. Д. Шаповал, Д. А. Леднев//Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 3.1. – С. 219–221
3. Шаповал С. Д. Критерии диагностики хирургического сепсиса/С. Д. Шаповал, Б. М. Даценко, Д. А. Леднев//Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 4.1. – С. 371–374

ЗАСТОСУВАННЯ ГЕМОСОРБЦІЇ З КВАНТОВОЮ ГЕМОТЕРАПІЄЮ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З СЕПСИСОМ

Бойко В. В., Логачов В. К.

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України»

Вивчені результати застосування гемосорбції з квантовою гемотерапією в комплексному лікуванні різних форм сепсису у 37 хворих. Встановлено, що застосування цього методу виявилось ефективним з погляду боротьби з ендогенною інтоксикацією. Кінцевий результат лікування виявився позитивним в більшості випадків гострого і затяжного сепсису – 83,3%. При абдомінальному сепсисі істотного впливу методу на кінцевий результат лікування не встановлено.

Ключові слова: гемосорбція, квантова гемотерапія, сепсис.

APPLICATION OF HEMOSORPTION WITH A QUANTUM HEMOTHERAPY IN THE HOLIATRY OF PATIENTS WITH A SEPSIS

Boyko V. V., Logachov V. K.

State institution «Institute of General and Emergency Surgery AMS of Ukraine»

The results of application of hemosorption with a quantum hemotherapy are studied in the holiatry of different forms of sepsis at 37 patients. It is set that application of this method appeared effective from point of fight against endogenous intoxication. The end-point of treatment appeared positive in most cases sharp and protracted sepsis – 83,3%. At the abdominal sepsis of substantial influence of method it is not set on end-point of treatment.

Keywords: hemosorption, quantum hemotherapy, sepsis

ДІАГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АНГІОГЕННИМ СЕПСИСОМ.

Нікульніков П. І., Влайков Г. Г., Гуч А. О., Стасенко А. А., Ліксунов О. В.

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова АМН України

Висвітлено питання діагностики та хірургічного лікування 36 хворих з ангіогенним сепсисом. При діагностиці ускладнень враховували: клініку сепсису, ультразвукове сканування, радіоізотопне дослідження з лейкоцитами міченими ⁹⁹мТс, комп'ютерну томографію, бактеріологічне дослідження алопротезів та виділень із ран, рентгеноконтрастну аортоартеріографію, фістулографію, імунологічні методи дослідження.

Повторні реконструктивні операції виконані у 34 з 36 хворих. Позитивні наслідки лікування отримані у 28 (77,8%) хворих. Вмерло 3 хворих.

Ключові слова: ангіогенний сепсис, інфікування трансплантату, ультразвукове сканування, комп'ютерна томографія, арозивна кровотеча, стафілококова флора.

Проблема діагностики та лікування гнійно-септичних ускладнень в реконструктивній хірургії черевної аорти та периферичних артерій при облітеруючому атеросклерозі, як і раніше, залишається найактуальнішою в системі охорони здоров'я країн світу. Це пов'язано з тим, що гнійно-септичні ускладнення реконструктивних операцій обумовлюють такі серйозні ускладнення, як кровотеча, хибні аневризми анастомозів (ХАА), тромбози трансплантатів, гангрена кінцівки, сепсис. Запальний процес спричиняє поширення патогенної мікрофлори на ділянках судинних алопротезів, їх інфікування та виникнення ангіогенного сепсису. Гнійні ускладнення реконструктивних операцій у 45–57% випадків є причиною ампутації кінцівки, а у 48,5–75% випадків – причиною смерті хворого [1–7]. Основою сучасного підходу до проблеми гнійно-септичних ускладнень в реконструктивній хірургії судин є рання діагностика, виділення різноманітних клінічних типів нагноєнь та своєчасне їх хірургічне рішення.

Мета та завдання дослідження

Оцінити ефективність методів діагностики, обґрунтувати показання та методи хірургічного лікування гнійно-септичних ускладнень після аорто-стегнового протезування.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовані результати лікування 36 хворих з ангіогенним сепсисом, які оперувалися у відділі хірургії магістральних судин інституту протягом 1994–2009 рр. Вік хворих коливався від 48 до 74 років. Всі хворі були чоловічої статі.

Всім хворим попередньо було виконано

реваскуляризацію аорто-стегнового сегменту з використанням алопротезу. Всім пацієнтам здійснена первинна реваскуляризація аорто-стегнового сегменту, в тому числі біфуркаційне аорто-стегнове алошунтування – у 12, алопротезування – у 14, однобічне клубово-стегнове алошунтування – у 10.

Клінічними проявами гнійно-септичних ускладнень були нагноєння операційної рани, формування заочеревинного абсцесу, арозивна кровотеча, утворення ХАА. Для діагностики гнійно-септичних ускладнень використовували дані клінічного обстеження, ультразвукового сканування, радіонуклідного дослідження з використанням лейкоцитів, мічених ⁹⁹мТс, комп'ютерної томографії (КТ), бактеріологічного дослідження алопротезів та виділень з ран, рентгеноконтрастної аортоартеріографії, фістулографії, імунологічних методів дослідження (визначення метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів крові та інтенсивність фагоцитозу, визначення запального інтерлейкіна-6 (ІЛ-6), протизапально-го інтерлейкіна-4 (ІЛ-4)).

Результати дослідження та їх обговорення

В усіх пацієнтів з ознаками сепсису виявляли вогнище інфекції, лихоманку, анемію та гіпопротеїнемію, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, підвищення метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів крові, значне зниження інтенсивності фагоцитозу, значне підвищення середнього рівня ІЛ-6 і ІЛ-4 в сироватці крові.

Виявлено, що постійним загальним клінічним симптомом інфекції алопротезу було підвищення температури тіла. Встановлено, що характер температурної кривої залежав від реактивності

організму і вірулентності мікроорганізму, масивності інфікування.

Характерними клінічними симптомами були зміни в крові. Спостерігалось збільшення кількості лейкоцитів, що в середньому становило $19,5 \times 10^9/\text{л}$, підвищення ШОЕ в середньому до 45 мм/ч. Постійними ознаками інфікування алопротезів були анемія і гіпопротеїнемія. Кількість гемоглобіну та загального білку в середньому становила відповідно 94,6 і 59 г/л.

Залежно від характеру та виду ускладнення хворі були розподілені на 3 групи:

1. хворі з інфікуванням аорто-стегнового алопротезу;
2. хворі з хибною аневризмою дистального та проксимального анастомозів;
3. хворі з арозивною кровотечею з анастомозу.

Заданими бактеріологічного дослідження було встановлено переважання стафілококів (у 51,3% спостережень). Грампозитивні мікроорганізми виявлені у 28% хворих, грамнегативні – у 41%. Бактеріємія відмічена у 44% хворих. При припущенні про інфікування протезу в усіх пацієнтів виявлено патогенну мікрофлору.

Головними патогенетичними причинами раннього інфікування трансплантатів згідно наших досліджень являється: висока вірулентність золотистого стафілокока у хворих з виразково-некротичними ураженнями дистальних відділів кінцівок, а у віддаленому післяопераційному періоді – активація епідермального стафілокока, кишкової палички та різних мікробних асоціацій у хворих зі змінами в імунній системі.

За даними ультразвукового сканування про інфікування протезу у 86% хворих свідчила наявність рідини в зоні анастомозу. Принципово важливою ознакою інфікування алопротезу була дифузна інфільтрація оточуючих тканин, а також розповсюдження гіпоехогенної зони на парапротезний простір. У 30,7% хворих визначали норицевий хід до підшкірної клітковини.

В усіх хворих з гнійними норицями була виконана фістулографія з тугим наповненням контрастної речовини.

Радіоізотопне сканування парапротезного простору та анастомозів лейкоцитами, міченими ^{99}mTc показало підвищене накопичення мічених лейкоцитів в зоні інфекції у 100% хворих.

За даними імунологічного дослідження для хворих з інфікуванням протезу характерне підвищення метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів крові з великими розбіжностями індивідуальних показників і значне зниження інтенсивності фагоцитозу в порівнянні з хворими без інфекції. В динаміці лікування показники фагоцитарного числа у хворих з інфекцією залишались достовірно зни-

женими в порівнянні з хворими без інфекції. Також спостерігали значне підвищення середнього рівня ІЛ-6 в сироватці крові до 555,3 пг/мл і ІЛ-4 – до 130,6 пг/мл.

Патогномонічною ознакою інфікування алопротезу за даними КТ була наявність газу в ділянці його розташування. КТ дозволяє виявити ХАА, як проксимального, так і дистального, заочеревинні гематоми і парапротезні інфільтрати. Однак вона не дозволяє встановити наявність інфікування ХАА, заочеревинної гематоми і парапротезного інфільтрату, вказуючи лише на факт наявності аневризми в ділянці анастомозу і рідинних утворювань в ділянці трансплантату.

Рентгеноконтрастна аортоартеріографія дозволила отримати об'єктивну інформацію про ступінь прояву оклюзійно-стенотичного процесу, характер колатерального кровотоку дистально та проксимально від інфікованого алопротезу, наявність ХАА.

Порівняльний аналіз результатів ультразвукового сканування, КТ і рентгеноконтрастної аортоартеріографії показав, що не один з цих методів діагностики самостійно не може встановити діагноз інфікування алопротезу.

Наш досвід лікування 36 хворих з ангіогенним (протезним) сепсисом свідчить, що це найбільш важка група хворих, оскільки комбіноване ішемічне та гнійно-септичне ураження органів та тканин швидко виснажує систему гомеостазу і приводить до летального кінця без своєчасної та радикальної корекції.

Хірургічне лікування хворих з гнійно-септичними ускладненнями передбачало виконання повторних превентивних операцій (до виникнення арозивної кровотечі): видалення інфікованого трансплантату з одномоментним аутовенозним біфуркаційним аорто-стегновим чи однобічним шунтуванням із захистом зони анастомозу аутоканинним клаптом (у 21 хворого).

При арозивній кровотечі з анастомозів, що спричинило інфікування алопротезу, безальтернативно видаляли інфікований протез. Спроби хірургів накласти додаткові шви, закрити трансплантат навколишніми тканинами виявилися неефективними. Поряд з цим, загроза ампутації кінцівки зумовлювала необхідність виконання реконструктивних операцій з атипичним розміщенням нового судинного трансплантату (у 13 хворих). Повторні реконструктивні операції виконані у 34 з 36 хворих. Позитивні результати лікування досягнуті у 28 хворих, ампутації кінцівки на рівні середньої третини стегна виконані у 5. На висоті кровотечі померли 3 хворих, у яких виникло інфікування проксимального анастомозу, утворилася аорто-кишкова нориця. На всіх етапах хірургічне втручання доповнювали інтенсивною

антибактеріальною і детоксикаційною терапією, стимуляцією імунної системи. Хворим з тотальним інфікуванням трансплантата та підозрі на ангиогенний сепсис виконували бактеріологічний висів крові та визначення чутливості лейкоцитів крові до антибіотиків з метою підвищення ефективності антибіотикотерапії.

Висновки

Таким чином, диференційований підхід до лікування хворих з ангиогенним сепсисом та виконання повторних реконструктивних операцій до виникнення арозивної кровотечі дозволяє досягти позитивних результатів лікування у 77,8 % хворих і суттєво зменшити летальність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Степура А. П., Макаров В. И., Сотниченко Б. А. Опыт лечения больных с инфекцией трансплантата после аорто-бедренных реконструкций // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2002. – № 2 / приложение/. – С. 129–130.
2. Aguiar E. T., Langer B., Lobato A. C. Risk of development of false aneurysm and graft infection after aorta-femoral bypass graft. Retrospective study. Report of 211 cases // *J. Mal. Vasc.* – 2005. – Vol. 21, № 1. – P. 36–39.
3. Demarche M., Waltregny D., van Damme H., Limet R. Femoral anastomotic aneurysms: pathogenic factors, clinical presentations and treatment. A study of 142 cases // *J. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 315–322.
4. Fiorani P., Speziale F., Rizzo L. et al. Detection of aortic graft infection with leukocytes labeled with technetium 99m – hexametazime // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 17, № 1. – P. 87–96.
5. Perera G. B., Fujitani R. M., Kubaska S. M. Aortic graft infection: update on management and treatment options // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 40, N 1. – P. 1–10.
6. Popovsky J., Singer S. Infected prosthetic graft: local therapy with graft preservation. // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 115. – p. 203–205.
7. Yeager R. A., Taylor L. M., Moneta G. L. et al. Improved results with conventional management of infrarenal aortic infection // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 76–96.

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С АНГИОГЕННЫМ СЕПСИСОМ

Никульников П. И., Влайков Г. Г., Гуч А. А., Стасенко А. А., Ликсунов О. В.

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени О. О. Шалимова, АМН Украины

Освещен вопрос диагностики и хирургического лечения 36 больных с ангиогенным сепсисом. При диагностике осложнений учитывали: клинику сепсиса, ультразвуковое сканирование, радиоизотопное обследование с лейкоцитами мечеными ⁹⁹ мТс, компьютерную томографию, бактериологическое обследование алопротезов выделений из ран, рентгенконтрастную аортоартериографию, фистулографию, иммунологические методы исследования.

Повторные реконструктивные операции у 34 из 36 больных. Положительные результаты получены у 28 (77,8%) больных. Умерло 3 больных.

Ключевые слова: ангиогенный сепсис, инфицирование трансплантата, ультразвуковое сканирование, компьютерная томография, арозивное кровотечение, стафилококковая флора.

DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ANGIOGENIC SEPSIS

Nikulnikov P. I., Vlaykov G. G., Guch A. A., Stasenko A. A., Liksunov O. V.

*Institute of Surgery and Transplantation named after Shalimov O. O.
Academy of Medical Sciences of Ukraine*

The problems of diagnostics and surgical treatment of 36 patients with angiogenic sepsis were studied in this article.

At diagnostics of complications we took into account: clinic of sepsis, ultrasonic scanning, radioisotope imaging with leukocytes marked ⁹⁹ mTc, computer tomography, bacteriological investigation of prostheses and material from wounds, immunological investigation, angiography.

Repeated reconstructive operations are fulfilled for 34 of 36 patients. Positive results are obtained for 28 (77,8%) patients, 3 patients have died.

Keywords: angiogenic sepsis, infected prostheses, ultrasonic scanning, computer tomography, arosive bleed, staphylococcus flora.

ОСТРЫЙ ГНОЙНЫЙ ХОЛАНГИТ И БИЛИАРНЫЙ СЕПСИС: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Даценко Б. М.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

На основании результатов клинических (1357 больных с механической желтухой, которая в 66% наблюдений явилась основной развития острого холангита и билиарного сепсиса) и экспериментальных (23 кролика с механической желтухой и гнойным холангитом) исследований, сопоставленных с данными литературы, рассмотрены вопросы этиологии, особенности патогенеза и клиническая характеристика острого гнойного холангита и билиарного сепсиса. Показано, что основной особенностью острого воспаления желчных протоков является то, что этот процесс развивается на фоне предшествующей механической желтухи, которая вызывает в организме ряд негативных изменений (ишемия печени, феномен бактериальной транслокации, нарушения функции купферовых клеток, холангиовенозный и холангиолимфатический рефлюкс с массивным выбросом бактерий и токсинов в системный кровоток).

Уточнены факторы, определяющие возникновение гнойного холангита и скорость его развития в зависимости от причины холестаза. Установлено, что помимо 2 известных факторов патогенеза острого гнойного холангита (холестаз и инфекция) важное значение имеет факт повреждения (разрушения) слизистой желчных протоков. Соответственно этому при холедохолитиазе, где травма слизистой желчных протоков обтурирующим конкрементом практически всегда имеет место, острый гнойный холангит на фоне холестаза возникает чаще, в сравнительно ранние от начала желтухи сроки, характеризуется тяжелым течением и частой трансформацией в билиарный сепсис. При дистальной непроходимости холедоха (псевдотуморозный панкреатит головки поджелудочной железы и др.), где причина желтухи исключает возможность травмы слизистой желчных потоков, гнойный холангит возникает реже, в более поздние сроки, клинически протекает мягче и сравнительно реже вызывает синдром системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: острый холангит, билиарный сепсис.

Острый гнойный холангит (ОГХ) – гнойное воспаление желчных протоков является тяжелым осложнением доброкачественных (холедохолитиаз, стриктуры желчных протоков, стеноз дуоденального сосочка и др.) и злокачественных (рак головки поджелудочной железы и др.) заболеваний желчевыводящих путей. Рассматриваемый в недалеком прошлом как спутник механической желтухи, ОГХ в последние годы приобрел статус самостоятельной проблемы, что в первую очередь обусловлено его ключевой ролью в развитии билиарного сепсиса.

В клинической практике термин «билиарный сепсис» обычно используется для обозначения крайне тяжелого состояния больных при ОГХ [3, 5]. Такая трактовка этого понятия правомочна лишь в той его части, что патогенез билиарного сепсиса непосредственно связан с механизмами развития ОГХ: первый, по сути, является следствием второго. Однако, ОГХ представляет собой локализованный патологический процесс, основу которого составляют морфологические изменения в желчных протоках. Билиарный сепсис – патологический процесс, в основе которого лежит системная воспалительная реакция орга-

низма на расположенный в печени гнойный очаг. Иначе говоря, ОГХ и билиарный сепсис – это разные проявления инфекционно-воспалительного процесса, первый из которых протекает местно (в желчных путях), а второй генерализован в виде синдрома системной воспалительной реакции (ССВР).

Соответственно этому развившийся билиарный сепсис – это качественно новое патологическое состояние, принципиально отличающееся от ОГХ и требующее особых подходов к лечебной тактике. Не менее важным является факт, что билиарный сепсис отличается от раневого (хирургического) сепсиса рядом определенных особенностей, как в этиологии, так и, особенно, в патогенезе.

Возбудители инфекции желчных путей у больных ОГХ изучались неоднократно. Установлено [1, 3, 10], что в большинстве случаев из желчи высеваются ассоциации грамотрицательной (а не грамположительной, как при хирургическом сепсисе) кишечной микрофлоры, представленные семейством энтеробактерий, среди которых доминирует *E.coli* (50-60%) и *Klebsiella spp* (8-20%), реже (3-9%) встречаются *Serratia spp.*,

Proteus spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp.; грамнегативная *Pseudomonas aeruginosa* обнаруживается в 2-4% наблюдений. Грамположительные микроорганизмы *Streptococcus* и *Enterococcus* высеваются с частотой от 2–3% до 15–30%; анаэробы (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. и *Peptococcus*) – до 20%. У 12–18% больных с типичной картиной ОГХ микрофлора из желчи не высевается.

Еще более важными являются патогенетические особенности развития ОГХ, главной из которых является то, что острый холангит и билиарный сепсис развиваются на фоне предшествующей механической желтухи, которая сама по себе вызывает в организме ряд значительных и крайне негативных изменений. Так, в эксперименте доказано [5, 7], что при механической желтухе развивается быстро прогрессирующая ишемия печени: на 6 день после перевязки холедоха объемный кровоток в ткани печени уменьшается в 2 раза, а на 9 день – в 3 раза по сравнению с нормой. Тяжелая ишемия печени обуславливает подавление функции как гепатоцитов, так и клеток ретикуло-эндотелиальной системы печени (клетки Купфера, эндотелий синусоидов, клетки Ито, Pit-клетки), что непосредственно влияет на состояние иммунитета: печень содержит 80% клеток ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) и, соответственно, фиксированных макрофагов – купферовских клеток [5, 10].

Вторым повреждающим фактором синдрома механической желтухи является феномен бактериальной транслокации, ведущей к инфицированию желчных протоков, развитию ОГХ с возможным переходом в билиарный сепсис. Установлено [5, 9, 10], что прекращение поступления желчи в кишечник ведет к накоплению в нем бактерий и их колонизации с одновременным повреждением слизистой в виде образования дефектов в защитном слое сурфактанта и мембране энтероцитов [12], а в двенадцатиперстной кишке – к формированию острых поверхностных и глубоких эрозий [7].

Увеличение числа бактерий и эндотоксинов в кишечнике в сочетании с повреждением его слизистой оболочки делает возможным их проникновение за пределы кишечной трубки, в том числе в порталный кровоток [13]. При поступлении по воротной вене крови, пересыщенной микробами и эндотоксином макрофагальная система печени (клетки РЭС), исходно подавленная за счет механической желтухи, не в состоянии обеспечить ее полноценную фильтрацию. Это делает возможным прорыв микробов и эндотоксина в системный кровоток с последующим развитием ССВР.

Третьим повреждающим фактором прогрессирующей механической желтухи является желчная гипертензия. Известно [3, 9], что в патогенезе ОГХ основную роль играют два предрас-

полагающих анатомо-физиологических фактора: остро наступающая закупорка желчных путей и инфекция. Внутриворотковая гипертензия, вызванная механической желтухой, возрастает в условиях ОГХ, т.к. к секреторному давлению желчи добавляется давление за счет колонизации бактерий, часть которых является анаэробами. Вследствие возрастающего давления в печеночных балках растягиваются межклеточные щели, по пространству Диссе в печеночные синусоиды «прорывается» инфицированная желчь, концентрация эндотоксина в которой во много раз превышает фагоцитарную способность купферовских клеток, функция которых исходно подавлена за счет механической желтухи.

Не справляясь с инфекцией, клетки РЭС включают системное оружие защиты в виде продукции и выброса в кровоток специфических медиаторов воспаления (TNF-, IL-6 и другие цитокины), вызывающих в организме развитие ССВР [1, 5]. Параллельно этому вследствие резкого повышения давления в желчных протоках (более 250 мм вод.ст.) возникает холангиовенозный и холангиолимфатический рефлюкс с массивным выбросом в системный кровоток бактерий и эндотоксинов, что усиливает развитие ССВР [3].

И, наконец, механическая желтуха, предшествующая развитию ОГХ и билиарного сепсиса, вызывает существенные изменения порталной гемодинамики, в том числе достоверное уменьшение кровотока по воротной вене. Такое снижение порталного кровотока следует считать следствием сброса крови, насыщенной эндотоксином, из воротной вены в общий круг кровообращения [4, 6], что также ведет к генерализации инфекции.

По клиническому течению, остроте процесса и его тяжести гнойный холангит отличается определенной вариабельностью. Соответственно этому выделяют [3, 5] три его формы: острый и острый рецидивирующий, которые возникают при внезапной и практически полной закупорке желчных путей, а также хронический, когда вследствие неполной блокады желчных протоков сохраняется частичный желчеток, препятствующий развитию восходящей инфекции.

Клиническая симптоматика при ОГХ складывается из триады Шарко (1877 г.), которая включает в себя боли в правом верхнем квадранте живота и эпигастрии (1), быстрое появление желтухи после болевого приступа (2) и лихорадку (3), нередко гектического характера с ознобами и обильным потоотделением. Несколько позже число признаков ОГХ было увеличено: пентада Рейнольдса включает в себя недомогание, боли в правом подреберье, желтуху, спутанность сознания и артериальную гипотензию.

Следует подчеркнуть, что при ОГХ не все компоненты триады Шарко могут отчетливо проявляться у конкретного больного. В ряде случаев

заболевание начинается с гриппоподобных проявлений, диспептических расстройств без гипертермии или возникновения желтухи без предшествующего ей болевого синдрома.

Установлены различия в темпах (скорости) возникновения гнойного холангита у больных механической желтухой, а также сроках его трансформации в билиарный сепсис. Так, в работах [3, 5] указывается, что у 39,1% больных острым холангитом сепсис развивается быстро (от нескольких часов до нескольких дней), характеризуется бурным течением с частым развитием милиарных абсцессов печени и симптомами полиорганной недостаточности. У 60,9% больных сепсис осложняет хроническое течение холангита в более поздние сроки (через несколько недель) и протекает сравнительно мягче. К сожалению, каких-либо объяснений этому факту в доступной нам литературе найти не удалось.

В целях уточнения роли факторов патогенеза, определяющих особенности развития ОГХ, нами проведены экспериментальные исследования на кроликах.

Материалы и методы исследования

Животным первой серии (n=12) производили перевязку холедоха с введением в него выше лигатуры 2 млрд. микробных тел кишечной палочки. Во второй серии эксперимента (11 кроликов) помимо перевязки холедоха с введением в него кишечных палочек в той же дозе дополнительно вызвали механическую травму стенки холедоха путем передавливания его зажимом выше лигатуры.

О возникновении ОГХ у животных судили на основании данных клинического наблюдения и микробиологического исследования желчи, а

также результатов патоморфологического изучения биоптатов холедоха и печени по срокам наблюдения (3, 7 и 9 сутки после операции).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что создание холестаза и инфицирование желчных путей у животных 1-й группы не привело к развитию холангита: в послеоперационном периоде на фоне механической желтухи у кроликов отсутствовала гипертермия, они сохраняли двигательную активность и обычное отношение к пище. Гистологически в стенке холедоха и тканях печени на 3–4 сутки после операции морфологических признаков ОГХ не обнаружено (рис. 1).

Однако на 7-8 сутки после операции отмечено резкое ухудшение состояния животных: развивалась прогрессирующая гиподинамия, отказ от пищи. На фоне возникшей гипертермии у кроликов эпизодически возникали периоды дрожания всем телом (по типу озноба).

Причина развития клинической картины ОГХ была установлена при гистологическом исследовании препаратов холедоха и печени у выведенных в эти сроки из опыта части животных. В стенке холедоха на фоне воспалительного отека определялись очаги лейкоцитарной инфильтрации и множественные тромбозы микрососудов. В просвете холедоха вследствие того, что «застойная желчь подвержена сгущению и сладжу» [3], обнаруживалось формирование желчных тромбов. Одни из этих тромбов свободно «висели» в просвете протока, другие были фиксированы к его внутренней поверхности. В зонах фиксации желчных тромбов слизистая протока была разрушена (рис. 2). При гистологическом исследовании препаратов холедоха кроликов, выведенных

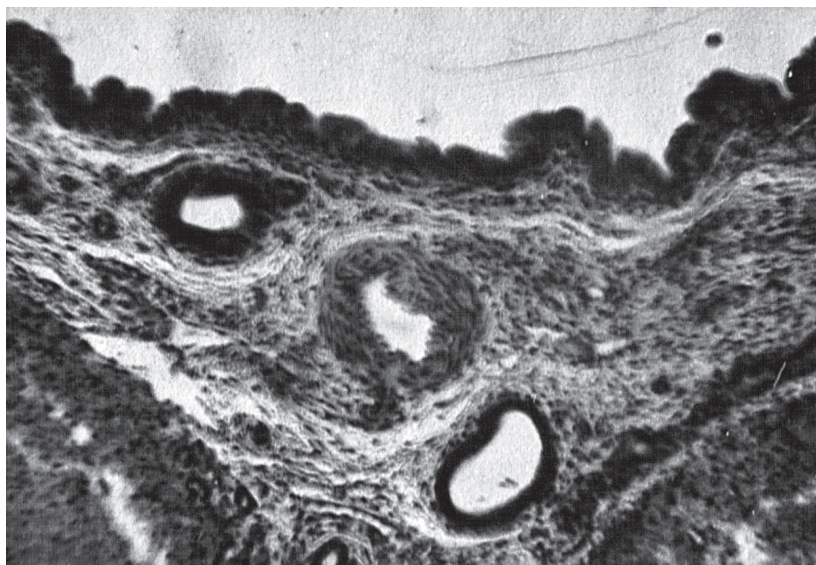


Рис. 1. Гистоструктура стенки холедоха на 3 сутки после моделирования гнойного холангита путем перевязки холедоха и инфицирования его просвета: обнаруживается некоторое уплотнение базальной мембраны и незначительная лейкоцитарная инфильтрация без признаков отека тканей. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

из опыта на 9 сутки после операции, обнаружилось «расширение» зон некроза слизистой оболочки (за пределы фиксации желчных тромбов) с отторжением ее фрагментов в просвет протока (рис. 3). Все кролики 1-й серии эксперимента, не выведенные из опыта по срокам наблюдения, погибли на 11-12 сутки после операции от прогрессирующего гнойного холангита, что было подтверждено на аутопсии.

Результаты 1-й серии эксперимента позволяют предположить, что помимо холестаза и инфекции третьим патогенетическим фактором развития ОГХ является повреждение слизистой оболочки желчных протоков. Для подтверждения этого положения во второй серии экспери-

мента (11 кроликов) при операции инфицирование перевязанного холедоха было дополнено его травмой выше лигатуры. Измененный таким образом способ моделирования ОГХ обеспечил его быстрое (на 2-3 сутки после операции) развитие у всех животных: отмечено прогрессирующее ухудшение их общего состояния (адинамия, отказ от пищи) с признаками гепаторгии и гипертермией с ознобами.

При микроскопии препаратов холедоха уже на 3 сутки после операции выявлены его резкие изменения: на фоне массивной лейкоцитарной инфильтрации тканей обнаруживался обширный некроз слизистой оболочки, локализующийся не только в зоне механической травмы холедоха, но

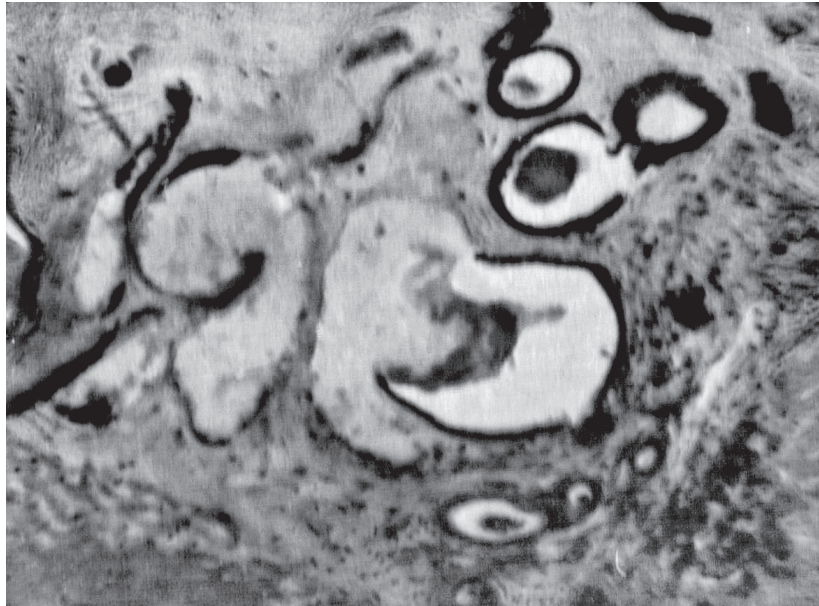


Рис. 2. Состояние внутрипеченочных желчных протоков на 7 сутки после моделирования гнойного холангита путем перевязки холедоха и инфицирования его просвета: в зоне фиксации желчного тромба слизистая желчного протока разрушена. Окраска гематоксилином и эозином x 200.

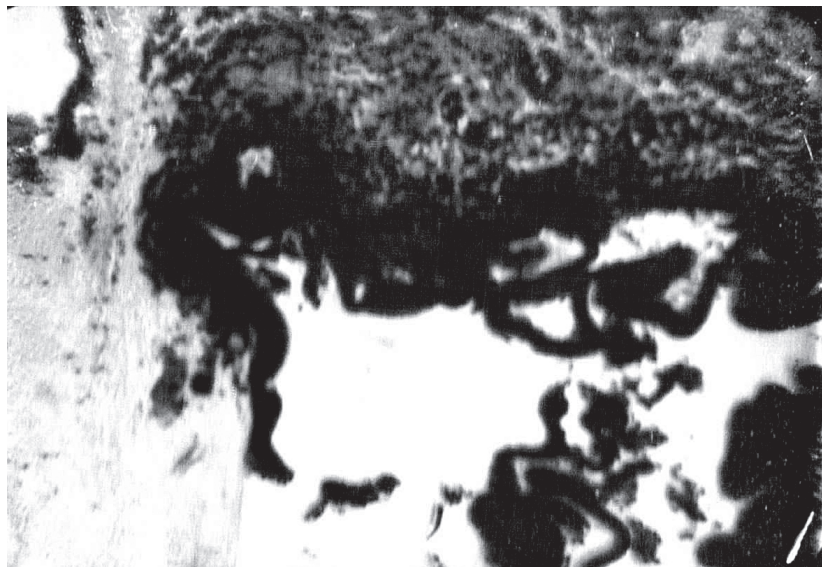


Рис. 3. Состояние желчных протоков на 9 сутки после моделирования гнойного холангита путем перевязки холедоха и инфицирования его просвета: обнаруживается отторжение фрагментов некротизированной слизистой оболочки в просвет протока. Окраска гематоксилином и эозином. x 200.

и в вышележащих его отделах.

Подтверждением развития у животных ОГХ явились также характерные для этой патологии изменения со стороны печени, в ткани которой по ходу внутривнутрипеченочных желчных ходов формировались очаги некроза массы гепатоцитов – субстрат холангитических абсцессов печени (рис. 4).

Представленные материалы позволяют объяснить причины разных сроков развития ОГХ и билиарного сепсиса у больных с механической желтухой. В тех случаях, когда острая обтурация холедоха обусловлена наличием в нем конкрементов, всегда повреждающих слизистую желчных протоков, ОГХ развивается в короткие сроки, протекает бурно и сравнительно чаще трансформируется в билиарный сепсис. Холестаз на почве дистальной непроходимости холедоха (например, при псевдотуморозном панкреатите головки поджелудочной железы), когда слизистая практически исключена, гнойный холангит развивается реже, возникает в более поздние сроки, отличается более легким клиническим течением и низкой частотой трансформации в билиарный сепсис.

Правомочность этих положений убедительно подтверждается материалом наших клинических наблюдений. За период с 1995 по 2009 гг. в клинике обследовано 1357 больных с гипербилирубинемией, обусловленной холедохолитиазом или дистальной непроходимостью холедоха. У 461 (34%) больного механическая желтуха протекала без воспалительных изменений со стороны желчных протоков, у остальных 896 (66%) осложнилась развитием обтурационного холангита, который в 43% наблюдений (у 583 больных) трансформировался в билиарный сепсис.

У 698 (78%) из 896 больных анализируемой группы, где основой развития острого холанги-

та явился холедохолитиаз, гнойное воспаление желчных путей чаще всего характеризовалось быстрым началом и тяжелым течением. Так, его первые признаки были зарегистрированы на 2–5 день от начала желтухи у 517 (74%) пациентов, на 6–9 день – у 181 (26%). Выявленность клинико-лабораторных проявлений гнойного процесса желчных путей (SIRS – больше 2 признаков) зарегистрирована у 579 (83%) пациентов этой группы, из которых почти у половины обнаружены нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз, гипопропротеинемия) и почек (олигурия, рост почечных проб).

У 198 (22%) из 896 больных воспаление желчных протоков осложнило механическую желтуху, вызванную дистальной непроходимостью холедоха, т.е. причиной, не вызывающей травму желчных путей. У этих больных холангит развивался сравнительно реже и в более поздние сроки: на 10–15 сутки – у 51 (26%) пациента и на 16 сутки и позже – у 147 (74%). Выраженная общая воспалительная реакция (SIRS – больше 2 признаков) зарегистрирована лишь у 41 (21%) пациента, случаи дисфункции органов на фоне «мягко» текущего билиарного сепсиса были единичными.

Программа обследования больных при наличии у них определенных клинических признаков ОГХ включает в себя лабораторные (клинико-биохимические) и инструментальные исследования. При поступлении большинство больных указывает на острое начало и быстрое развитие заболевания, проявляющееся болями в правом подреберье и повышением температуры на фоне желтухи. Постановке диагноза могут способствовать данные анамнеза: перенесенные ранее операции на желчных путях, приступы холангита в прошлом, а также возможные осложнения диагностических или лечебных эндоскопических

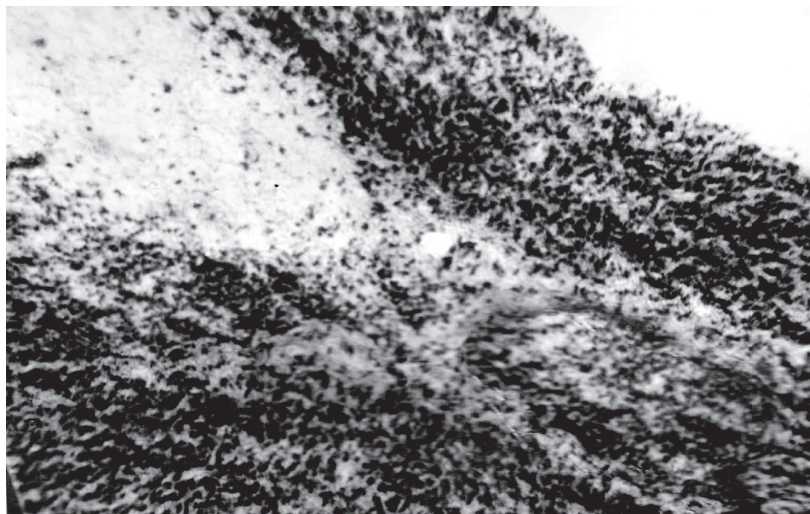


Рис. 4. Гистоструктура печени на 9 сутки после моделирования холангита путем перевязки холедоха, инфицирования его просвета и механической травмы над лигатурой: на фоне печеночной паренхимы обнаруживается формирующийся очаг некроза массы гепатоцитов – основы развития холангитического абсцесса печени. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

вмешательств.

При наличии у больных указанной симптоматики диагноз острого холангита правомочен; наличие гипертермии, а также выявляемого лабораторно лейкоцитоза в пределах $6-9 \times 10^9/\text{л}$ следует расценивать как результат «выброса» эндотоксина и медиаторов воспаления из гнойного очага (желчные протоки) в общий кровоток (по типу «гнойно-септической лихорадки» у пациентов с гнойными ранами). Эти отдельные симптомы воспалительной реакции организма имеют функциональную основу, что исключает развитие у этих больных явлений дисфункции органов и систем. Эти симптомы полностью купируются при местном лечении холангита на фоне восстановленного желчотока.

Часть больных поступает в клинику в более тяжелом состоянии, когда помимо триады Шарко у них обнаруживаются разной степени выраженности клинические критерии системной воспалительной реакции (тахикардия, тахипноэ, гипертермия с ознобами), что при наличии очага гнойной инфекции (желчные пути) позволяет считать, что у этих больных ОГХ трансформировался в билиарный сепсис [11].

Это патологическое состояние, как указывалось выше, принципиально отличается от «местного» воспалительного процесса, каким является ОГХ, т.к. обусловлено не локальной, а распространенной и вышедшей из-под контроля активацией мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), нейтрофилов и эндотелия сосудов. В результате такой активации эти клетки осуществляют гиперпродукцию цитокинов, что ведет к развитию ССВР. Основой его являются не функциональные, а гистоструктурные (морфологические) изменения в органах и системах организма, углубление которых обуславливает их дисфункцию.

Соответственно этому при обследовании такого рода больных у них обнаруживаются более выраженные изменения показателей ССВР (гипертермия, тахикардия и др.) и увеличение лабораторных признаков интоксикации (лейкоцитоз с резким сдвигом формулы влево, появление юных форм, рост лейкоцитарного индекса интоксикации). Симптомами прогрессирующего ССВР является возникновение у этих больных явлений гипотонии, мозговых нарушений и других признаков дисфункции органов (чаще – по типу печеночно-почечной недостаточности). Полученные результаты клинико-лабораторного исследования этой группы больных в сочетании с обнаруженными у них признаками органной и системной дисфункции определили правомочность формирования им диагноза, как тяжелый билиарный сепсис.

В процессе обследования больных с ОГХ и билиарным сепсисом в качестве маркеров ССВР

использовали результаты определения прокальцитонинового теста и С-реактивного белка. Тяжесть общего состояния больных оценивалась с помощью системы APACHE-II, степень органной дисфункции определялась по шкале SOFA [14].

При анализе результатов лабораторного исследования пациентов с ОГХ и билиарным сепсисом следует иметь в виду, что большинство из них мало информативны для подтверждения этого диагноза: обнаруживаемый в анализах крови лейкоцитоз со сдвигом формулы влево является «общим» признаком недренируемого гнойника; данные биохимических исследований подтверждают наличие холестаза (гипербилирубинемия, гиперфосфатемия, гиперхолестеринемия). Некоторое диагностическое значение имеет повышенная активность трансаминаз, которая возникает при остро развивающейся обструкции желчных путей.

Среди инструментальных методов диагностики ОГХ важное значение имеет УЗИ органов брюшной полости. Метод практически в 100% наблюдений позволяет определить характер желтухи: признаки билиарной гипертензии в виде расширения ходов над уровнем препятствия всегда достоверно свидетельствуют о механической природе холестаза. Следует, однако, учитывать, что при преходящей гипертензии диаметр протоков может оставаться нормальным. В этих случаях более информативными являются данные компьютерной томографии печени.

Эхографическим признаком ОГХ являются характерные изменения печени, паренхима которой теряет свою однородность за счет формирования вдоль желчных ходов очаговых образований с нечеткими контурами повышенной (воспалительные инфильтраты) или сниженной (микроабсцессы) эхогенности.

Определенное диагностическое значение имеет выявляемый сонографически симптом «снежной бури», когда на фоне неоднородной по эхогенности печени обнаруживается масса мелких резко эхопозитивных включений, которые представляют собой «шарики» газа (продукт жизнедеятельности микрофлоры) в просвете внутрипеченочных желчных ходов (отличать от аэробилии у больных с холедоходуоденоанастомозом!).

Обязательным элементом инструментальной диагностики механической желтухи ОГХ является эндоскопическое исследование. При гастродуоденоскопии на фоне воспалительных изменений слизистой двенадцатиперстной кишки у большинства больных ОГХ обнаруживаются явления папиллита и нарушение (прекращение) пассажа желчи. Причиной полной обтурации желчных путей может быть выявляемый эндоскопически вколоченный в папиллу камень или рубцовый стеноз папиллы.

Установление причины холестаза, иногда возможное при УЗИ (камень супрадуоденального от-

дела холедоха), чаще всего требует выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии (ЭРХПГ), а при ее невозможности – чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧПХГ). При катетеризации протоков для проведения холангиографии осуществляется забор желчи для микробиологических исследований. Предварительно полученная желчь оценивается макроскопически: наличие в ней гноя и фибрина подтверждает диагноз ОГХ. Бактериологическое исследование желчи направлено на идентификацию возбудителя инфекции желчных путей с определением его чувствительности к антибактериальным препаратам.

Результаты комплексной диагностики показали, что из обследованных в клинике 1357 больных с механической желтухой различного генеза у 461 (34%) пациента она протекала без признаков общей воспалительной реакции (SIRS-O), у 313 (23%) эта реакция была выражена незначительно (SIRS-1 или 2 признака воспаления). Сравнительно чаще эти признаки воспалительной реакции проявлялись в виде умеренно выраженной гипертермии (клинический симптом триады Шарко) и лейкоцитоза. Полученные результаты позволили выставить этим 313 больным диагноз острого холангита.

У 502 (37%) больных механическая желтуха сочеталась с выраженной общей воспалительной реакцией: гипертермия (выше 38,50С), ознобы, тахикардия (выше 100 уд/мин), лейкоцитоз (до 8–12х10⁹/л) со сдвигом формулы влево. У ряда больных диагностирована одышка, а также эпизодически возникающие изменения со стороны печеночных и почечных проб (повышение трансаминаз, гипопротейнемия, признаки азотемии). Наличие у больных этой группы клинических признаков ССВР (SIRS – более 2 признаков) на фоне триады Шарко явилось основанием для постановки им диагноза билиарного сепсиса.

У 81 (6%) больного с явлениями ОГХ (триада Шарко, данные УЗИ и гастродуоденоскопии) диагностированы выраженные признаки ССВР (SIRS – более 2 признаков), что сочеталось с разного рода проявлениями нарастающей органной дисфункции (более 2 – по шкале SOFA). Диагноз

тяжелого билиарного сепсиса поставлен 78 больным этой группы; в 3 наблюдениях процесс протекал по типу септического шока.

Выводы

1. Помимо действия 2 «известных» факторов (холестаз и инфекция) обязательным условием развития ОГХ является феномен повреждения слизистой желчных путей, что установлено в эксперименте и имеет важное клиническое значение: при желтухе на почве холедохолитиаза, когда при острой закупорке практически всегда имеет место повреждение слизистой желчных протоков, ОГХ возникает часто, начинается остро, отличается тяжелым течением и высокой частотой перехода в билиарный сепсис; при холестазах на почве дистальной непроходимости холедоха, чаще – за счет сдавления его опухолью головки поджелудочной железы, гнойный холангит реже осложняет течение механической желтухи, возникает в более поздние сроки, клинически протекает мягче и с менее частой трансформацией в билиарный сепсис.

2. Билиарный сепсис, осложняющий течение ОГХ, имеет ряд патогенетических особенностей, обусловленных локализацией гнойного процесса в желчных путях и механической желтухой, которая ведет к ишемии печени, подавлению функции Купферовских клеток, синдрому бактериальной транслокации и попаданию микробов и эндотоксина в системный кровоток.

3. Диагноз билиарного сепсиса должен основываться на характерных для острого гнойного холангита морфофункциональных изменениях в печени и желчных путях и наличии клинических признаков синдрома системной воспалительной реакции организма с возможными проявлениями органной дисфункции, что позволяет различать билиарный сепсис, тяжелый билиарный сепсис и септический шок.

4. Выделение группы больных по степени тяжести бактериального сепсиса позволит систематизировать лечебную тактику для больных каждой из выделенных групп, что будет способствовать улучшению результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Андрищенко В.П., Макар В.Д., Андрищенко Д.В. Бактеріологічні і ратоморфологічні аспекти гнійного холангіту // Буковинський медичний вісник. – 2001. – т.5. - №3. – С.3-5.
2. Ахаладзе Г.Г. Морфологические и микроциркуляторные изменения печени при механической желтухе и холангите // XVI Междунар. Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (тезисы докладов). – Екатеринбург, 2009. – С.108.
3. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. - №3. – С.27-32.
4. Гальперин Э.И. Физиология человека. – М.: Медицина, 1983. – т.1. – С.114-121.
5. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г. Билиарный сепсис: некоторые особенности патогенеза // хирургия. – 1999. - №10. – С.24-28.
6. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Котовский А.Е., Глебов К.Г. Гнойный холангит: вопросы патогенеза, диагностики и лечения // XVII Междунар. Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (тезисы докладов).

- дов). – Екатеринбург, 2009. – С.115.
7. Даценко Б.М., Борисенко В.Б. Влияние способа восстановления желчного пузыря на морфофункциональное состояние двенадцатиперстной кишки у больных с ахилией // Клін.хірургія. – 2006. - №9 (додаток). – С.29-31.
 8. Маркулан Л.Ю., Мишалов В.Г., Заря И.Л., Терехов С.Н. Диагностика и лечение острого гнойного холангита // Буковинський медичний вісник. – 2001. – т.5. - №3. – С.38-43.
 9. Саенко В.Ф., Ничитайло М.Е., Тодуров И.М. Гнойный холангит. Патогенез и принципы лечения // Материалы 2-го Конгр. Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. – СПб, 1998. – С. 43-45.
 10. Столин А.В., Прудков М.И., Нишневич Е.В. Выбор тактики лечения у больных гнойным холангитом // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. - №3. – С.126-129.
 11. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.V., et al. American College of Chest Physicians // Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. – 1992. – 20. – P. 864-874.
 12. Karlos S.K., Vagenas C.A., Androulakis J.A. Conservative surgery in the treatment of hepatic hydatidosis // Eur J Surg. – 1995. – 161 – Vol. 6. – P.415-420.
 13. Saeed M., Carlson G.L., Little R.A., et al. Selective impairment of glucose storage in human sepsis // Br J Surg. – 1999. – 86. – P.813-821.
 14. Vincent T.L., Moreno R., Takala J. et oth. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. On behalf of the working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 707-710.

ГОСТРИЙ ГНІЙНИЙ ХОЛАНГИТ ТА БІЛІАРНИЙ СЕПСИС: ВІДМІННОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Даценко Б. М.

Харківська медична академія післядипломної освіти.

На підставі результатів клінічних (1357 хворих з механічною жовтяницею, яка в 66% спостережень стала основою розвитку гострого холангиту та міліарного сепсису) та експериментальних (23 кроля з механічною жовтяницею та гнійним холангітом) досліджень, порівняних з даними літератури, розглянуті питання етіології, особливості патогенезу та клінічна характеристика гострого гнійного холангиту та міліарного сепсису. Показано, що основною особливістю гострого запалення жовчних протоків є те, що цей процес розвивається на фоні попередньої механічної жовтяниці, яка викликає в організмі низку негативних змін (ішемія печінки, феномен бактеріальної транслокації, порушення функції купферових клітин, холангіовенозний та холангіолімфатичний рефлюкс с масивним викидом бактерій та токсинів до системного кровотоку).

Уточнені фактори, які визначають виникнення гнійного холангиту та швидкість його розвитку у залежності від причини холестазу. Встановлено, що поза 2 відомих факторів патогенезу гострого гнійного холангиту (холестаз і інфекція) важливе значення має факт пошкодження (руйнування) слизової жовчних протоків. Відповідно до цього при холедохолітіазі, де травма слизової жовчних протоків обтуруючим конкрементом практично завжди має місце, гострий гнійний холангіт на фоні холестазу виникає частіше, у порівняно ранні з початку жовтяниці терміни, характеризується тяжким перебігом та частою трансформацією у міліарний сепсис. При дистальній непрохідності жовчного протоку (псевдотуморозний панкреатит головки підшлункової залози та інш.), де причина жовтяниці виключає можливість травми слизової жовчних протоків, гнійний холангіт виникає рідше, в більш пізні терміни, клінічно протікає м'якше та порівняно рідко викликає синдром системної запальної реакції.

Ключові слова: гострий холангіт, біліарний сепсис.

ACUTE CHOLANGITIS AND BILIARY SEPSIS: SPECIFICATIONS OF PATHOGENESIS AND CLINIC FEATURES

Datsenko B. M.

Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education

The issues of etiology, pathogenesis and clinical features characteristic of acute purulent cholangitis and biliary sepsis were discussed based on clinical outcomes (1357 patients with obstructive jaundice,

which in 66% of cases was a major development of acute cholangitis and biliary sepsis) and experimental (23 rabbits with obstructive jaundice and suppurative cholangitis) studies, comparisons with literature.

It is shown that a major feature of acute inflammation of the bile ducts is the fact that this process develops against the background of previous jaundice, which causes the body a number of negative changes (ischemia of the liver, the phenomenon of bacterial translocation, dysfunction Kupfer cells, holangioluminal reflux with a massive release of bacteria and toxins into the systemic circulation).

The factors that determine the occurrence of suppurative cholangitis and its rate of development, depending on the causes of cholestasis was clarified. The important fact of injury (fracture) mucosa of the bile ducts was found in addition to 2 known factors of the pathogenesis of acute purulent cholangitis (cholestasis and infection). The acute suppurative cholangitis against cholestasis occurs more frequently accordingly, when choledocholithiasis, where the mucosal injury of the bile ducts occlusive concretions are almost always occurs, in the relatively early timing of the beginning of jaundice, characterized by a severe course and frequent transformation to biliary sepsis.

The purulent cholangitis occurs less frequently, at a later date with the distal occlusion choledochitis (pseudotumoral pancreatitis, pancreatic head, etc.), where the cause of jaundice excludes the possibility of injury of mucous bile flow and clinically runs smoother and relatively less likely to cause systemic inflammatory response syndrome.

Keywords: acute cholangitis, biliary sepsis.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ НАНОРОЗМІРНОГО КРЕМНЕЗЕМУ З АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ (ФЛОТОКСАН) ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

Вільцанюк О. А.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

В роботі наводяться результати місцевого лікування хворих з післяопераційними гнійними ускладненнями та гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин композицією з сорбційними та антимікробними властивостями на основі нанодисперсного кремнезему (Флотоксан). Застосування композиції в комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними процесами сприяло швидкому очищенню ран від некротичних тканин, швидкій появі грануляцій, зменшенню загальної інтоксикації, забезпечувало скорочення термінів перебування хворих в стаціонарі.

Ключові слова: гнійно-запальні процеси, місцеве лікування.

Проблема профілактики та лікування післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних захворювань залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургії [1–3].

Однією з причин незадовільних результатів лікування гнійно-запальних процесів залишається неадекватне місцеве лікування гнійних вогнищ в I фазі ранового процесу, що призводить до прогресування гнійно-запального процесу, проведення повторних оперативних втручань, розвитку синдрому системної запальної відповіді та супроводжується високою летальністю і потребує значних економічних витрат [4, 5]. Тому розробка нових методів місцевого лікування гнійно-запальних процесів залишається актуальною проблемою [6, 7].

Нами розроблено новий метод місцевого лікування гнійно-запальних процесів, який ґрунтується на використанні композиції Флотоксан на основі нанодисперсного кремнезему в поєднанні з катіонними антисептиками (етоній або декаметоксин) та гідрофобним сорбентом поліметилсилоксан. Експериментальні дослідження показали, що розроблена композиція має осмотичну активність, здатна сорбувати та утримувати на своїй поверхні білки, метаболіти середньої маси, бактерії та їх токсини, має високу антимікробну активність та впливає на такий фактор патогенності мікроорганізмів як адгезивна активність, знижуючи її [8, 9].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності використання розробленої композиції для місцевого лікування післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

Матеріали та методи.

Порівняльна оцінка ефективності композиції Флотоксан для місцевого лікування гнійно-запальних процесів, проведена нами у 87 хворих з післяопераційними гнійними ускладненнями та гнійно-запальними захворюваннями. З них у 40 хворих (група порівняння), місцеве лікування проводили за загальноприйнятим методом, з використанням мазей на гідрофільній основі, а у 47 хворих, основна група, лікування проводили з використанням розробленої композиції. Обидві групи були репрезентативними за статтю, віком та характером гнійно-запальних процесів, які характеризувались наявністю великої кількості некротичних тканин. Хворі з гнійно-запальними процесами та післяопераційними ускладненнями були госпіталізовані в строки від 3 до 7 діб від початку захворювання, в усіх хворих спостерігались прояви загальної інтоксикації: підвищення температури тіла, тахікардія, сухість в роті, порушення сну, апетиту, загальна слабкість. При лабораторному дослідженні відмічався нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, при ультразвуковому дослідженні виявлялись порожнини заповнені гнійним вмістом.

Після проведення хірургічної обробки гнійного вогнища всім хворим в післяопераційному періоді призначали лікування, яке включало дезінтоксикаційну терапію, парентеральне введення антимікробних засобів, відповідну коригуючу терапію при наявності супутньої патології. Оцінку ефективності лікування хворих в післяопераційному періоді проводили за динамікою змін загально-клінічних та лабораторних по-

казників, динамікою змін мікробної забрудненості ран, очищення від некротичних тканин, цитологічного дослідження, появи грануляцій, епітелізації та змінами показників ендогенної інтоксикації, термінами перебування хворих в стаціонарі [10, 11].

Результати та їх обговорення.

Після розкриття гнійного вогнища проведення мікробіологічне дослідження показало, що у всіх хворих мікробна забрудненість ран була високою і сягала 108–109 КУО/г тканини, в середньому $6,7 \pm 0,2 \times 10^8$ КУО/г тканини.

Дослідження мікрофлори гнійних вогнищ показало, що серед збудників патологічних процесів переважав *S.aureus*, який був виділений в 48 (55,2%) випадків, *S.epidermidis* – 27 (31,0%), *E.coli* – 8 (9,2%) та *E.faecalis* – у 4 (4,6%) випадках. У вигляді монокультури мікроорганізми були виділені в 69 (79,3%) випадків, а в 18 (20,7%) бактерії були виділені у вигляді асоціацій. Серед асоціацій найчастіше зустрічались асоціації *S.aureus* та *S.epidermidis* – у 10 (11,5%) випадках, *S.aureus* та *E.coli* – у 4 (4,5%) випадках, *E.coli* та *S.epidermidis* – у 4 (4,5%) випадках.

Післяопераційний період в основній групі хворих мав більш сприятливий перебіг. Загальноклінічні ознаки інтоксикації та температурна реакція організму незалежно від патологічного процесу в основній групі нормалізувались на 3 добу післяопераційного періоду і залишались стабільними на всі послідовні терміни спостереження. Тоді як в групі порівняння субфебрильна температура спостерігалась протягом 5–6 діб після операції (рис. 1).

В основній групі хворих також відмічалась більш швидка, ніж в групі порівняння, нормалізація лабораторних показників крові та ендогенної інтоксикації (табл. 1). Наведені дані свідчать, що починаючи з 3 доби спостереження відмічалось зниження кількості лейкоцитів в периферійній крові, але ця тенденція була більш виражена у хворих основної групи, де показники лейкоцитозу були достовірно ($P < 0,05$) нижчими, ніж у групі порівняння і на 5 добу набували нормальних значень. Тоді як в групі порівняння на 5 добу ці показники наближались до верхньої межі норми, а нормальних значень набували тільки з 7 доби.

Відповідно зменшувались і показники ендогенної інтоксикації, так рівень молекул середньої маси (МСМ) починаючи з 3 доби спостереження достовірно ($P < 0,05$) відрізнявся від показників у групі порівняння. При цьому достовірна різниця між цими показниками відмічалась на всі подальші терміни спостереження. Така ж сама картина відмічалась при порівнянні показників лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), гематологічного показника інтоксикації (ГПІ), які були достовірно нижчі ($P < 0,05$) у хворих основної групи, ніж у групі порівняння, починаючи з 3 доби післяопераційного періоду.

Такі місцеві ознаки, як гіперемія шкіри, набряк, в основній групі хворих зникали значно раніше, ніж в групі порівняння. Так у жодного хворого з нагноєнням післяопераційної рани вже на 3 добу не спостерігалось набряку та гіперемії шкіри. А у хворих з карбункулами та флегмонами набряк та гіперемія шкіри зникали на 5 добу спостереження. У жодному випадку не спостерігалось тенденції до розповсюдження

Таблиця 1

Динаміка змін лабораторних показників крові та ендогенної інтоксикації в післяопераційному періоді хворих основної групи (n=47) та групи порівняння (n=40)

Показники	На момент госпіталізації		Післяопераційний період							
			3 доба		5 доба		7 доба		10 доба	
	група порівняння	основна група	група порівняння	основна група	група порівняння	основна група	група порівняння	основна група	група порівняння	основна група
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	11,9 $\pm 0,7$	12,1 $\pm 0,5$	10,7 $\pm 0,8$	8,9 $\pm 0,4^*$	9,2 $\pm 0,3$	7,9 $\pm 0,7^*$	8,1 $\pm 0,2$	6,8 $\pm 0,5^*$	6,3 $\pm 0,5$	5,4 $\pm 0,6$
ШОЕ, мм/год	32,6 $\pm 1,9$	30,1 $\pm 2,8$	29,3 $\pm 2,2$	27,6 $\pm 2,3$	28,1 $\pm 1,4$	25,2 $\pm 3,4$	26,2 $\pm 1,3$	20,8 $\pm 1,7^*$	18,4 $\pm 0,9$	14,2 $\pm 0,6^*$
МСМ, ум. Од.	0,354 $\pm 0,005$	0,356 $\pm 0,007$	0,329 $\pm 0,005$	0,292 $\pm 0,003^*$	0,287 $\pm 0,008$	0,268 $\pm 0,004^*$	0,279 $\pm 0,011$	0,242 $\pm 0,007^*$	0,262 $\pm 0,008$	0,236 $\pm 0,002^*$
ЛІІ, ум.од.	5,4 $\pm 0,8$	5,7 $\pm 0,9$	4,7 0,4	3,8 $\pm 0,5^*$	4,3 $\pm 0,8$	2,1 $\pm 0,3^*$	2,9 $\pm 0,4$	1,3 $\pm 0,6^*$	1,8 $\pm 0,3$	0,9 $\pm 0,7^*$
ГПІ, ум.од.	11,3 $\pm 2,4$	11,1 $\pm 2,2$	7,9 $\pm 1,8$	5,4 $\pm 1,3^*$	6,7 $\pm 1,1$	2,5 $\pm 0,9^*$	4,1 $\pm 0,8$	1,4 $\pm 0,5^*$	1,9 $\pm 0,4$	0,9 $\pm 0,1^*$

Примітка: * – достовірна різниця $P < 0,05$

гнійно-запального процесу. Некротичні тканини набували гелеподібної консистенції, легко видалялись марлевою кулькою, що не потребувало проведення багаторазових некректомій. Тоді як в групі порівняння гіперемія шкіри та набряк спостерігалися до 7 діб. Крім того майже у всіх випадках лікування карбункулів та флегмон, де використовувались мазі на гідрофільній основі виникала необхідність в проведенні некректомій, а у 5 випадках були проведені повторні оперативні втручання внаслідок розповсюдження гнійного процесу.

Взалежності від методу лікування відмічалась різниця в мікробній забрудненості ран. Якщо в основній групі мікробна забрудненість гнійних ран вже на 5 добу складала $2,3 \pm 0,4$ КУО/г тканини, а в окремих випадках мікроорганізми вже не висівались, то в групі порівняння відповідна картина спостерігалась тільки на 7 добу, коли кількість бактерій в рановому вмісті складала $8,4 \pm 0,3 \times 10$ КУО/г тканини (рис. 2).

Аналогічна картина спостерігалась і при оцінці перебігу ранового процесу (рис. 3).

При використанні розробленого засобу гнійні рани очищались від некротичних тканин на 2–3 добу, за виключенням карбункулів і флегмон, де спостерігався великий масив некротичних тканин, очищення ран спостерігалось на 4–5 добу після операції (рис. 4, 5), в 2 випадках

процес очищення рани затягнувся до 6 діб. Тоді як в групі порівняння очищення ран від некротичних тканин тривало в середньому до 8 діб і складало $8,1 \pm 0,7$ діб. Рани починали виповнюватись грануляціями в основній групі з 3 доби, тоді як в групі порівняння грануляційна тканина в ранах починала з'являтися на 4–5 доби, в середньому в групі порівняння рани повністю виповнювались грануляціями через $5,4 \pm 0,2$ доби.

Цитологічна картина при дослідженні ранового вмісту також свідчила про більш швидке закінчення першої фази ранового процесу і стимуляції репаративної регенерації (табл. 2).

Фактично з 3 доби спостереження в рані активувались регенераторні процеси про що свідчили скупчення фібробластів, зменшувалась кількість пошкоджених нейтрофілів та спостерігалась активація фагоцитозу. Тоді як в групі порівняння аналогічні процеси спостерігалися тільки на 5–6 добу. В основній групі на 5 добу спостереження I фаза ранового процесу завершувалась, про що свідчила цитологічна картина, а саме достовірно зменшувалась ($P < 0,05$) ушкоджених нейтрофілів, спостерігали відсутність дегенеративно змінених лейкоцитів та достовірно ($P < 0,05$) більшу кількість клітин регенераторного ряду. Тоді як в групі порівняння на 7 добу спостереження процеси

Таблиця 2

Порівняльна характеристика цитогам при лікуванні післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних захворювань за розробленою методикою

Елементи цитограми	Після операції	Група порівняння			Основна група		
		3 доба	5 доба	7 доба	3 доба	5 доба	7 доба
Нейтрофільні гранулоцити: Незмінені, %	$10,5 \pm 1,3$	$35,0 \pm 1,7$	$49,5 \pm 2,1$	$51,5 \pm 1,4$	$74,0 \pm 4,2^*$	$79,0 \pm 3,8^*$	$71,5 \pm 4,1^*$
Дегенеративно змінені, %	$89,0 \pm 0,9$	$63,0 \pm 0,7$	$56,0 \pm 2,7$	$43,0 \pm 2,5$	$14,0 \pm 0,6^*$	одиничні	–
Фагоцитарно активні, %	–	–	НФ	$3,0 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,1^*$	–	–
Незрілі мононуклеари, %	–	$1,5 \pm 0,06$	$2,0 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,6^*$	$8,5 \pm 0,8^*$	$9,5 \pm 0,4^*$
Макрофаги, %	$0,5 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,1^*$	$5,0 \pm 0,1^*$	$6,0 \pm 0,5$
Фібробласти: юні, %	–	–	$1,0 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3^*$	$3,5 \pm 0,07^*$	$5,0 \pm 0,4^*$
Зрілі, %	–	–	–	–	$1,0 \pm 0,04^*$	$2,5 \pm 0,3^*$	$4,5 \pm 0,2^*$
Фіброцити	–	–	–	–	–	$1,0 \pm 0,02^*$	$3,5 \pm 0,2^*$
Вільно розташована мікрофлора	++++	+++	+++ (IBC)	++	++ (IBC)	+	–
Нитки фібрину	+	++	+	+	+	+	–
Детрит	+++	+++	++	+	+	–	м

- Примітки:**
1. * – достовірна різниця ($P < 0,05$),
 2. НФ – незавершений фагоцитоз
 3. IBC – інколи великі скупчення

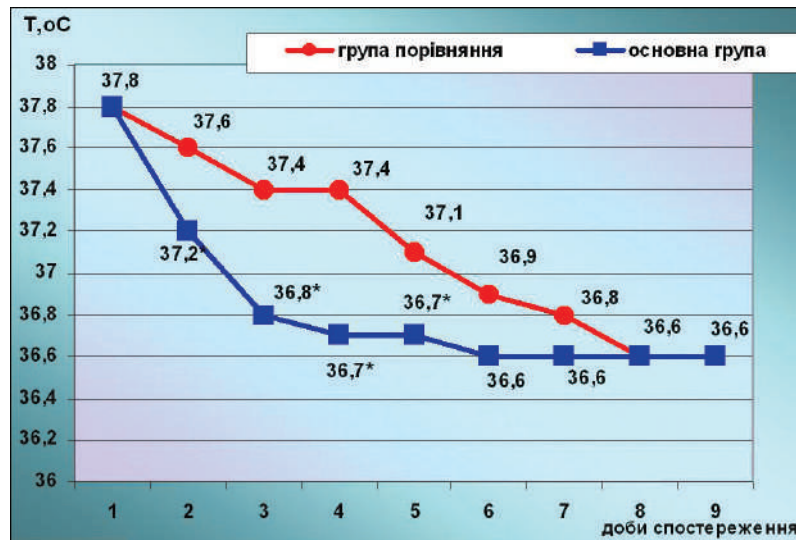


Рис. 1. Динаміка змін температури тіла у хворих з гнійно-запальними захворюваннями в залежності від методу лікування
Примітка. * – достовірна різниця $P < 0,05$

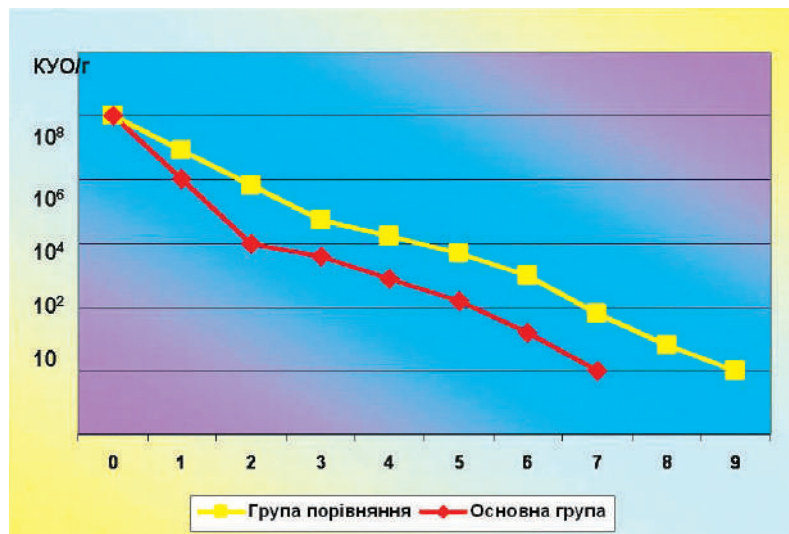


Рис. 2. Динаміка зниження мікробного забруднення рани (КУО/г тканини)

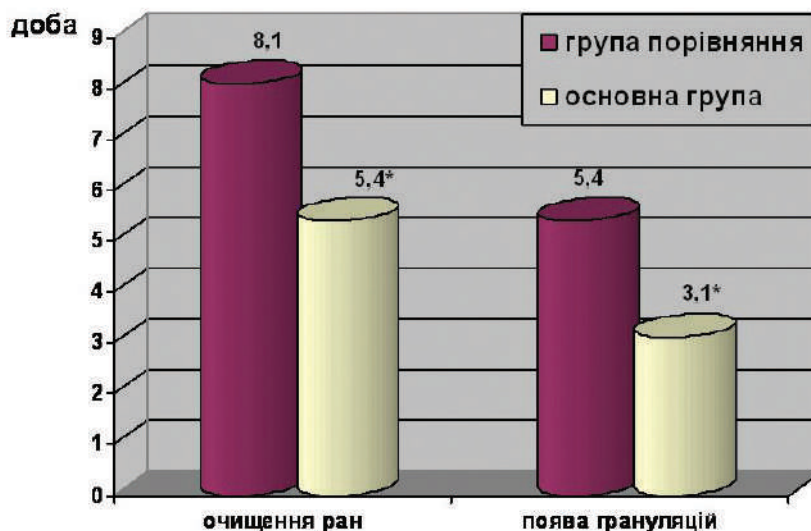


Рис. 3. Терміни очищення ран від некротичних тканин та появи грануляції у хворих з гнійно-запальними захворюваннями в залежності від методу лікування
Примітка: * – достовірна різниця $P < 0,0$



Рис. 4. Хворий Ф., 74 роки, медична карта стаціонарного хворого № 1174, Діагноз: Карбункул ший. Лікування з використанням Флотоксану



Рис. 5. Хворий Ф., 74 роки, медична карта стаціонарного хворого № 1174, Діагноз: Карбункул ший. Післяопераційна рана на 4 добу після використання Флотоксану

регенерації знаходились тільки на початковому рівні.

Проведені дослідження показали, що в групі хворих, де використовувався Флотоксан, перебіг гнійно-запального процесу був більш сприятливим, що дозволяло на 6–7 добу після операції закривати рани вторинними швами, що в цілому призвело до зменшення тривалості перебування хворих в стаціонарі з $18,8 \pm 0,7$ до $15,1 \pm 0,5$ ліжко-днів.

Висновки та перспективи подальшого дослідження.

Розроблена композиція на основі нанорозмірного кремнезему з катіонними поверхнево-активними антисептиками при її використанні для місцевого лікування гнійно-запальних процесів забезпечувала швидке зниження мі-

кробної забрудненості ран та очищення їх від некротичних тканин, сприяла швидкому розвитку грануляційної тканини і тим самим забезпечувала скорочення I фази ранового процесу.

Використання розробленої композиції Флотоксан для місцевого лікування гнійно-запальних процесів дозволяло скоротити терміни перебування хворих в стаціонарі в середньому на 3,7 ліжко-дня.

Таким чином, використання композиції з сорбційними та антимікробними властивостями на основі нанодисперсного кремнезему (Флотоксан) дозволяє проводити високоефективне місцеве лікування хворих з післяопераційними гнійними ускладненнями та гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин, що потребує подальшого дослідження при комплексному лікуванні аналогічної патології у хворих з імуносупресивними станами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кондратенко П. Г. Хирургическая инфекция : практическое руководство / П. Г. Кондратенко, В. В. Соболев. – Донецк : Новый світ, 2007. – 512 с.
2. Фомін П. Д. Профілактика та лікування гнійно-запальних ускладнень післяопераційних лапаротомних ран в ургентній хірургії : монографія / П. Д. Фомін, О. П. Жученко, М. Д. Желіба. – Житомир : ЖДУ ім. І. Франка, 2009. – 196 с.
3. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study / C. Alberti, C. Brun-Buisson, H. Burchardi et al. // *Int. Care Med.* – 2002. – № 28. – Р. 108–121.
4. Тамм Т. І. Лікування гнійних вогнищ у септичних хворих / Т. І. Тамм, О. В. Коваленко // *Acta medica Leopoliensa.* – 2001. – Vol. III, № 3. – С. 68–70.
5. Шаповал С. Д. Гнійно-септична хірургія / С. Д. Шаповал // *Запоріжжя : Орбита-ЮГ*, 2007. – 192 с.
6. Желіба М. Д. місцева медикаментозна підтримка під час хірургічного лікування гнійного запалення / М. Д. Желіба, В. Г. Палій, В. П. Ковальчук // *Клінічна хірургія.* – 2003. – № 6. – С. 38–40.
7. Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции / Б. М. Даценко, Т. И. Тамм, С. Г. Белов, В. А. Кирилов // *Клінічна хірургія.* – 2007. – № 11–12. – С. 19–20.
8. Обґрунтування використання катіонних поверхнево-активних антисептиків та сорбентів для профілактики септичних ускладнень / О. А. Вільцанюк, М. О. Хуторянський, Т. П. Осолодченко, І. І. Геращенко // *Харківська хірургічна школа.* – 2007. – № 2. – С. 166–170.
9. Вільцанюк О. А. Антимікробна активність порошкової композиції Флотоксан / О. А. Вільцанюк // *Вісник Вінницького державного медичного університету.* – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 390–391.
10. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / [Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др.]; под ред. В. В. Меньшикова. - М. : Медицина, 1987. – 368 с.
11. Теория и практика местного лечения гнойных ран / [Безуглая О. П., Белов С. Г., Гулько В. Г. и др.]; под ред. Б. М. Даценко. – К. : Здоров'я, 1985. – 384 с.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ НАНОРАЗМЕРНОГО КРЕМНЕЗЕМА С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ (ФЛОТОКСАН) ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Вильцанюк А. А.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

В работе приведены результаты местного лечения больных с послеоперационными гнойными осложнениями и гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей композицией с сорбционными и антимикробными свойствами на основе нанодисперсного кремнезема (Флотоксан). Использование композиции в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными процессами обеспечило быстрое очищение ран от некротических тканей, быстрое образование грануляций, уменьшение общей интоксикации, сокращение сроков пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные процессы, местное лечение.

EFFICACY OF USING COMPOSITION BASIC ON NANO-SOLICA WITH ANTIMICROBIAL PROPERTIES FOR LOCAL TREATMENT PYO-INFLAMMATORY PROCESSES

Viltsanyuk A. A.

Vinnitsa National Medical University named by Pirogov

The results of local treatment patients with postoperative purulent complications and pyo-inflammatory diseases of soft tissues by composition with sorption and antimicrobial properties based on nano-silica (Flotoxan) are given in the work. The using of composition in complex treatment of patients with pyo-inflammatory processes provided quickly cleaning of wounds from necrotic tissues, quickly development of granulations quickly reducing of general intoxication, decreasing of terms of patients stay in hospital.

Keywords: pyo-inflammatory processes, local treatment.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

*Велигоцкий Н. Н., Велигоцкий А. Н., Чеботарев А. С., Пашаев В. Р., Мостюк Е. М.
Харьковская медицинская академия последипломного образования*

В работе рассмотрены принципы комплексной де-эскалационной антибиотикотерапии, антиферментной и детоксикационной терапии острых деструктивных процессов в ткани поджелудочной железы при своевременном прогнозе развития гнойно-септических осложнений. Полученные результаты показали высокую эффективность предложенной терапии при хирургическом лечении деструктивных процессов ПДЗ, а также возможность избегать хирургических вмешательств после своевременно начатой терапии при остром деструктивном панкреатите.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, де-эскалационная антибиотикотерапия, прогноз гнойно-септических осложнений.

Оперативные вмешательства при обструктивных заболеваниях органов панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ) являются одними из наиболее травматичных и объемных в абдоминальной хирургии. Они сопровождаются большим количеством гнойно-септических осложнений: внутрибрюшные абсцессы, забрюшинные флегмоны, холангит, внутрипеченочные абсцессы, панкреонекроз, перитонит, инфицированные деструктивные процессы в парапанкреатической клетчатке, прогрессирующий билиарный панкреатит, постнекротические псевдокисты и абсцессы поджелудочной железы и околопанкреатических пространств [1, 2, 3]. Основными причинами развития данных осложнений являются наличие до операции холангита и панкреатита, особенно деструктивного, а после операции – развитие несостоятельности билиодегистивных и панкреатодегистивных анастомозов, скопление лимфы в отдаленных местах брюшной полости [4].

Прогрессирование данных осложнений приводит к развитию сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), панкреатических свищей и аррозивных кровотечений, т.е. осложнений, обуславливающих высокую летальность [5–11]. Инфекционные осложнения в 80% случаев приводят к смерти больных с деструктивным панкреатитом, и в настоящее время инфекция считается основной причиной смерти от панкреонекроза [12].

Целью работы явилось изучение прогностических факторов развития септических осложнений при операциях на органах ПДЗ и разработка программы их периоперационной профилактики.

Материалы и методы

В работе проанализированы результаты хирургического лечения 562 больных с обструктив-

ными заболеваниями ПДЗ.

Причины обструкции ПДЗ: желчекаменная болезнь – 273 больных, стенозирующий папиллит – 32, стриктура холедоха – 25, фиброзно-кистозный панкреатит – 75, рак головки поджелудочной железы (ПЖ) – 102, рак Фатерова соска – 57, рак холедоха – 9. Механическая желтуха наблюдалась у 527 больных (93,7%).

Данным больным выполнено 641 хирургическое вмешательство: радикальные – 452 (71%), паллиативные – 189 (29%). При этом одномоментные вмешательства произведены у 415 (64,7%), двухэтапные – у 226 (35,3%) пациентов, из них эндоскопические – у 209 (32,6%), пункционные – у 37 (5,8%), лапароскопические – у 23 (3,6%).

Используя известные шкалы АРАСНЕ II, Glasgow, Ranson, Child с традиционными лабораторными и клинико-anamnestическими данными для определения прогностических факторов риска деструкции и развития полиорганной недостаточности, мы применяли также иммунологические: уровень интерлейкина-1 β , 2, 4, 6, 8, цитокина TNF α , прокальцитонина, антител к ткани поджелудочной железы, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов.

В результате проведенных лабораторных исследований были выделены наиболее информативные показатели, которые значительно изменялись в зависимости от тяжести состояния наблюдаемых больных до операции – это интерлейкины 6, 8, цитокин TNF α , прокальцитонин, антитела к ткани поджелудочной железы, а также ферменты поджелудочной железы – эластаза и липаза. Их высокая прогностическая ценность для дальнейшего выбора хирургической тактики подтверждалась наличием соответствующих предоперационных осложнений и общим состоянием наблюдаемых больных и определяло риск развития септических

послеоперационных осложнений.

Причинами деструкции панкреатодуоденальной зоны были:

1) острый панкреатит – 12 больных, из них панкреонекроз наблюдался у 4-х больных, формирование постнекротической кисты ПЖ – у 3-х пациентов, формирование абсцесса ПЖ – у 2-х больных, билиарный панкреатит с очаговыми некрозами на фоне гнойного холангита, ЖКБ и механической желтухи – у 3 больных;

2) послеоперационный панкреатит – у 2-х больных, из них на фоне несостоятельности панкреатоеюноанастомоза после ПДР – 1 больной; после холецистэктомии, трансдуоденальной папиллосфинктеропластики с холедохолитоэкстракцией крупных конкрементов – 1 больной;

3) нагноение кисты ПЖ на фоне хронического фиброзно-кистозного панкреатита – 2 больных.

У 4-х больных наблюдалась механическая желтуха, у 2-х – перитонит, у 3-х – ПОН, у 3-х – сепсис.

12 больным проведены оперативные вмешательства, из них 5-и больным – повторные:

– лапаротомия, проточное дренирование сальниковой сумки – 5;

– лапаротомия, наружное дренирование абсцесса ПЖ – 2;

– лапаротомия наружное дренирование кисты ПЖ – 5;

– лапаротомия, холецистостомия, дренирование сальниковой сумки, санация и дренирование брюшной полости – 2;

– эндоскопическая папиллосфинктеротомия – 2.

Всем больным проводилась комплексная интенсивная терапия, которая включала:

– де-эскалационную антибиотикотерапию (карбапенемы, фторхинолоны III–IV поколения);

– местную антисептическую терапию через проточные дренажи (декасан, октенисепт);

– антиферментную терапию – октреотид 0,1 мг п/к 2 раза/сут в течение 7–10 сут (октреотид – синтетический аналог соматостатина позволяет достичь ингибиции как протеолитической, так и липолитической активности ПЖ, все остальные ингибиторы, в том числе ингибиторы протеаз типа трасилола, контрикала менее эффективны и не обладают универсальными ингибирующими качествами, особенно в отношении активной липазы и фосфолипазы А) + миакальцик 100 ед в/в 2 раза/сут (усиление антиферментной терапии, улучшение микроциркуляции и противоотечная терапия ткани ПЖ с выраженным обезболивающим эффектом);

– инфузионно-детоксикационная терапия с коррекцией водно-электролитного баланса, белковых потерь и нарушений других видов обмена веществ, инфузия противошоковых препаратов (лактопротеин с сорбитолом, реосорбилакт, рефортан, неоге-

модез, дезагреганты, реополиглюкин);

– антисекреторная терапия – блокаторы протонной помпы (контролок в/в);

– нестероидные противовоспалительные препараты (ксефокам в/м);

– антицитокиновая терапия – пентоксифиллин 5,0 в/в 2 раза/сут;

– энтеросорбция (энтеросгель, мультисорб, лактулоза в зонд и per os);

– экстракорпоральная детоксикация – малообъемный дискретный плазмаферез;

– иммунокоррекция – ронколейкин.

Результаты исследования

После проведенных оперативных вмешательств, в том числе и повторных на фоне проводимой терапии из 12 больных улучшение в раннем послеоперационном периоде наблюдалось у 9. На фоне положительной динамики у данных больных у 2-х сформировались наружные панкреатические свищи. У 1-го больного свищ закрылся в течение 2-х недель после применения повторного курса октреотида. У второго больного свищ закрылся постепенно самостоятельно в течение 3 месяцев после выписки.

У 3-х больных с формирующимися постнекротическими кистами ПЖ на фоне острого панкреатита проведение оперативных вмешательств не потребовалось, поскольку после проведенной терапии наблюдался регресс полостных образований ткани ПЖ (по данным УЗИ) в течение 10–14 суток от момента поступления. Для профилактики прогрессирования постнекротических процессов в ткани ПЖ у данных больных был продолжен курс антибиотикотерапии в таблетках еще на 5 суток.

На фоне прогрессирующих гнойных осложнений у 3 больных наблюдалось развитие сепсиса и ПОН, что привело к 3 летальным исходам.

Выводы

Таким образом, разработка комплексного лечения деструктивных процессов в ПДЗ, включающее в себя своевременное адекватное оперативное вмешательство, де-эскалационную антибактериальную, антиферментную терапию, дезинтоксикацию, позволяет эффективно применять его при тяжелых гнойно-септических состояниях. Своевременная антибактериальная терапия позволяет избегать в ряде случаев оперативного лечения при остром послеоперационном панкреатите. В связи с этим целесообразно де-эскалационное назначение сульбактамных антибиотиков периоперационно у больных с высоким риском развития деструкции в послеоперационном периоде при обструктивных процессах в ПДЗ на основании прогноза развития гнойно-септических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pancreatic Diseases. Jonson C. H., Imrie C. W. Springer. 1999; 1-253.
2. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut 1998; 42 (suppl. 2): 1-13.
3. Halloran C., Ghaneh P., Bosonnet L., Hartley M., Sutton R., Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection // Dig. Surg. – 2002. – V. 19. – P. 138-146.
4. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р. и др. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии // Интенсивная терапия в хирургии. – 2000. – Т. 2. – № 9.
5. Wyncoll D. L. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature // Intensive Care Med 1999; 25(2): 146-56.
6. Бойко В. В., Криворучко И. А., Шевченко Р. С. и др. Острый панкреатит: Патофизиология и лечение. – Харьков: Торнадо, 2002. – 288 с.
7. Губергриц Н.Б. Лечение панкреатитов. Учебное пособие для студентов и врачей. – Донецк: ООО «Лебедь», 2001. – 90 с.
8. Н. Н.Велигоцкий, А. Н.Велигоцкий, Д. В.Оклей, Р. Б.Обуоби. Актуальные вопросы хирургии заболеваний органов панкреато-дуоденальной зоны // Харківська хірургічна школа. – 2001. – № 1. – С. 70-73.
9. ДиМагно Ю. П. Определение степени тяжести и лечение острого панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 88-90.
10. Нестеренко Ю. А., Лиценко А. Н., Михайлулов С. В. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита. – Москва: ВУНМИЦ МЗ РФ, 1998. – 170 с.
11. Isemann R., Buchler M. W., Friess et al. Antibiotics in acute pancreatitis // Dig. Surg. – 1996. – Vol. 13. – P. 365-369.
12. Bottger T., Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections // World. J. Surg. – 1999. – V. 23. – P. 164-172.

ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ОПЕРАЦІЯХ НА ОРГАНАХ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

*Велигоцький М. М., Велигоцький О. М., Чеботарьов О. С., Пашаєв В. Р., Мостюк О. М.
Харківська медична академія післядипломної освіти*

У роботі розглянуті принципи комплексної де-есколяційної антибіотикотерапії, антиферментної та детоксикаційної терапії гострих деструктивних процесів у тканині підшлункової залози за вчасним прогнозом розвитку гнійно-септичних ускладнень. Отримані результати показали високу ефективність запропонованої терапії при хірургічному лікуванні деструктивних процесів ПДЗ, а також можливість запобігати хірургічних втручань після вчасно початої терапії при гострому деструктивному панкреатиті.

Ключові слова: гострий деструктивний панкреатит, де-есколяційна антибіотикотерапія, прогноз гнійно-септичних ускладнень.

PREDICTION, PREVENTION AND TREATMENT PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS IN OPERATIONS ON ORGANS OF PANKREATODUODENAL ZONE

*Veligotsky N. N., Veligotsky A. N., Chebotarev A. S., Pashayev V. R., Mostyuk E. M.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

In work the principles of complex de-escolative antibacterial, antifermental and detoxicative therapy of acute destructive processes in pancreatic tissue with prevention of septic complications in time. The received results have shown high efficiency of the offered therapy at surgical treatment of destructive processes of pancreatoduodenal zone, and also opportunity to avoid surgical procedures the ambassador of the in time begun therapy at acute destructive pancreatitis.

Keywords: acute destructive pancreatitis, de-escolative antibacterial therapy, prevention of septic complications.

Уникальный препарат для лечения заболеваний сосудов



Эффективность, доказанная временем

Весь мировой опыт эффективного медикаментозного лечения критической ишемии конечностей основан на применении Вазапостана.

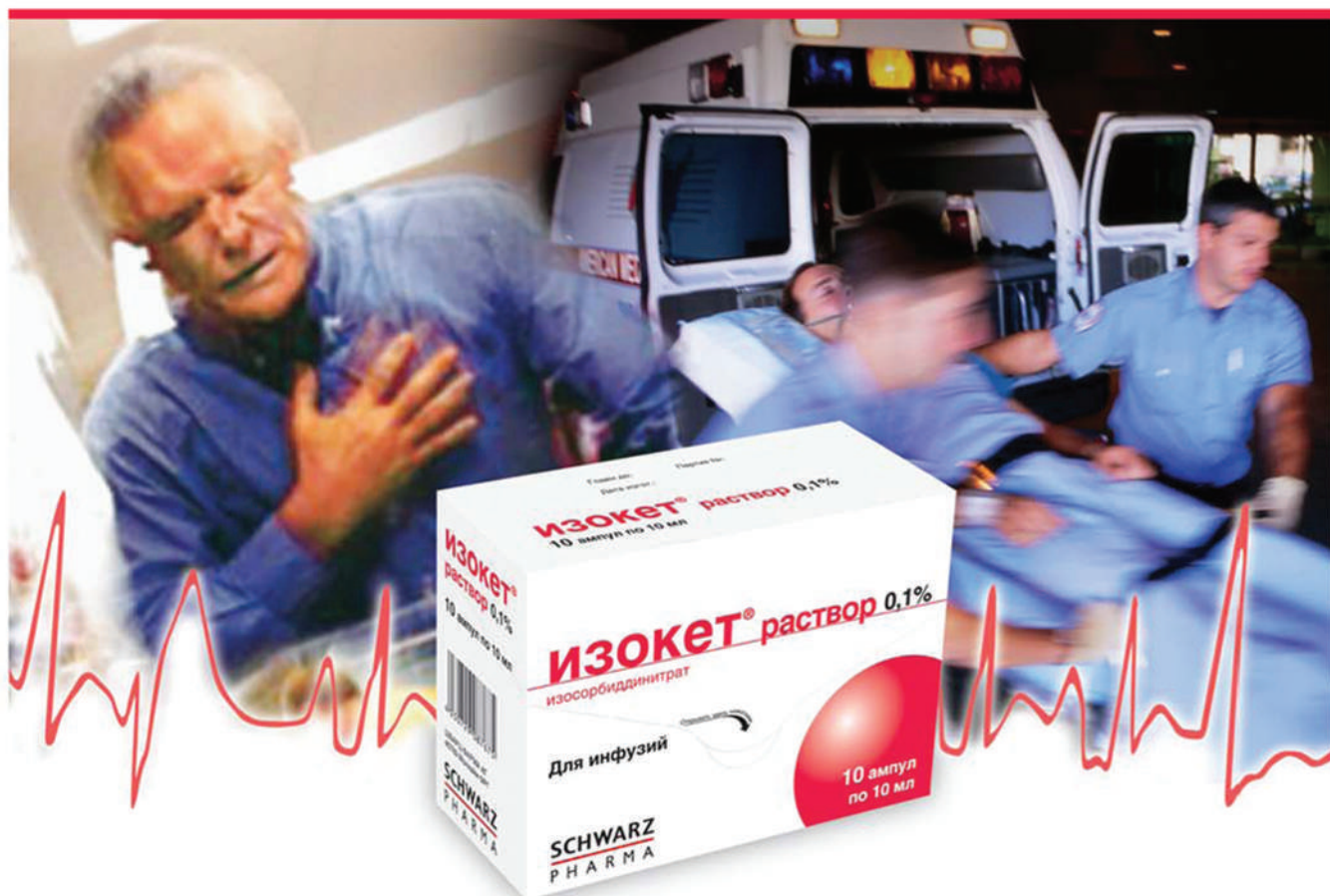
(Более 200 рандомизированных исследований, более 140 000 пациентов)



SCHWARZ
PHARMA

Представительство UCB SCHWARZ PHARMA
г. Киев, 04112, ул. Дегтярёвская, 62
Тел/факс: +380 (44) 492-94-74, 492-94-75
e-mail: office@schwarzpharma.com.ua

Когда жизнь Вашего пациента под угрозой, выберите для него наиболее эффективные препараты



ИЗОКЕТ® раствор

изосорбид динитрат

0,1% раствор в ампулах по 10 мл №10

Превосходит препараты
нитроглицерина по эффективности,
безопасности и удобству применения

 **SCHWARZ**
P H A R M A

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОГО ГНОЙНОГО ОЧАГА У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Шаповал С. Д., Савон И. Л., Сазанов М. В., Леднев Д. А.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Первичный гнойный очаг у больных сепсисом является генератором поступления в организм все большего количества микробов, микробных токсинов и продуктов распада нежизнеспособных тканей, играющих пусковую роль в развитии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

Цель исследования: установить первоисточник развития сепсиса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, определить оптимальный объем оперативного вмешательства и тактику послеоперационного ведения санированного гнойного очага.

Материал и методы. Обследовано 466 больных сепсисом, которые были оперированы и получали лечение в гнойно-септическом центре г. Запорожья за период 1991–2009 гг. Условно пациенты разделены на две группы: 1 – до 2000 г., 2 – после.

Результаты и обсуждение. Первичные гнойные очаги (ПГО) диагностированы в 100% наблюдений. В 76,4% случаев микробная обсемененность ПГО превышала «критический» уровень, при этом количество последних было достоверно ($P < 0,05$) больше у больных с грамтрицательным сепсисом. Во временном аспекте произошло перераспределение в частоте высеваемости отдельных возбудителей. Установлена преимущественная высеваемость грамположительной флоры с ростом числа MRSA штаммов стафилококков. Наиболее оптимальным способом завершения операции являлось проведение перфорированного трубчатого дренажа через полость раны и ведение последней под повязкой с использованием многокомпонентных мазей на гидрофильной основе или атравматических углеродистых сорбентных салфеток.

Выводы. Хирургическую обработку первичного гнойного очага у больных сепсисом необходимо стремиться осуществлять по типу его радикального иссечения с удалением не только явно нежизнеспособных, но и парабактериальных тканей.

Ключевые слова: сепсис, первичный гнойный очаг.

Больные с гнойно-воспалительными заболеваниями в структуре хирургических стационаров составляют до 35%, среди которых особую категорию составляют пациенты с сепсисом (5, 7, 8, 12).

Лечение сепсиса – одна из сложных задач медицины. Она предусматривает применение комплекса мероприятий, воздействующих как на весь организм, так и на очаг, явившийся источником сепсиса. Первичный гнойный очаг при сепсисе является генератором поступления в организм все большего количества микробов, микробных токсинов и продуктов распада нежизнеспособных тканей, играющих пусковую роль в развитии ответных воспалительных реакций организма (1, 4, 6, 11).

От его размеров, распространенности и уровня бактериальной обсемененности тканей зависит тяжесть септического процесса, выраженность синдрома эндогенной интоксикации, прогноз (2, 3, 9, 10). Поэтому, хирургическая обработка и ведение гнойного очага у больных сепсисом в послеоперационном периоде имеет огромное значение для лечения этой патологии.

Цель исследования

Установить первоисточник развития сепсиса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, определить оптимальный объем оперативного вмешательства и тактику послеоперационного ведения санированного гнойного очага.

Материалы и методы исследования

В городском гнойно-септическом центре г. Запорожья за период 1991–2009 гг. были обследованы, оперированы и получали лечения 466 больных сепсисом.

При поступлении и в послеоперационном периоде все больные обследованы. Общеклинические методы использовались для оценки степени нарушений функций органов и систем. Производилось микробиологическое изучение первичных гнойных очагов (ран) в динамике, определение качественного состава возбудителей и количественного уровня микробного обсеменения ран, чувствительность возбудителей к антибактериаль-

ным препаратам. Мазки-отпечатки исследовались цитологически.

Все больные после краткосрочной предоперационной подготовки и установления центрального венозного доступа были оперированы под общим обезболиванием. После операции, предусматривающей устранение очага инфекции, проводили комплексную интенсивную терапию с коррекцией полиорганных нарушений в ОИТР или палатах интенсивной терапии центра.

Результаты и их обсуждения

Первичные гнойные очаги обнаружены в 100% случаев. С учетом специализации гнойно-септического центра это были гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей. Флегмоны диагностированы у 408 больных (87,6%), абсцессы – у 39 пациентов (8,3%), карбункулы – в 19 случаях (4,1%).

Установлено, что тяжесть состояния поступающих в стационар больных находилась в прямой зависимости (коэффициент корреляции $r=0,709$) от сроков возникновения первых проявлений сепсиса. Так, среди больных, госпитализированных в первые 2–4 дня от начала заболевания, частота случаев тяжелого сепсиса была в 3 раза меньше, чем число случаев его начальной формы. Среди больных, поступивших спустя 7 и более дней от начала болезни, тяжелый сепсис зарегистрирован в 78,9% наблюдений. Следует отметить, что хотя и просматривалась тенденция зависимости тяжести сепсиса от размеров и распространенности первичного очага инфекции, в ряде случаев (5–1,1%) отмечались осложненные формы тяжелого сепсиса (септический шок, синдром ПОН), причиной которого были локализованные гнойники.

Оперативное пособие осуществлялось, по возможности, в виде радикальной хирургической обработки первичного гнойного очага (ПГО) по типу иссечения раны. Производилось вскрытие гнойника с тщательной интраоперационной ревизией раны для уточнения ее конфигурации и объема поражения, глубины и возможных связей с соседними анатомическими областями за счет распространения гнойных затеков по клетчаточным пространствам. В случае, когда ПГО располагался в непосредственной близости от нервных стволов, крупных сосудов, суставных сумок с опасностью их повреждения, вмешательство ограничивали частичной хирургической обработкой в виде широкого рассечения гнойника и возможно более полным удалением очагов некроза. Такая тактика практически во всех случаях была применена нами у больных-наркоманов с локализацией процесса в подвздошно-бедренной области с образованием нагноившихся ложных артерио-венозных фистул.

В 20 случаях (4,3%) при небольшом по пло-

щади и глубине ПГО произведено полное его иссечение с наложением первичного шва. В последующем у 7 пациентов (35%) рану пришлось «распустить», что свидетельствует о том, что к такому варианту завершения оперативного вмешательства следует прибегать очень осторожно.

Наиболее оптимальным способом завершения операции являлось проведение перфорированного трубчатого дренажа через полость раны. Такая тактика осуществлена нами у 74 больных (15,9%). При глубоких гнойных очагах у 241 пациента (51,7%) дренировали все слои раны, устанавливая дренажи в подкожной клетчатке межмышечных и параоссальных пространств. При сложной конфигурации раны с множественными полостями, что было отмечено у 102 больных (21,9%), дренировали каждую раневую полость отдельно с последующим фракционным или постоянным промыванием полости растворами антисептиков.

Важным этапом послеоперационного лечения ран у больных сепсисом являлось их ведение под повязкой с использованием многокомпонентных мазей отечественного производства на гидрофильной основе. Перевязки производились 1 раз в сутки, а выбор препарата для местного лечения зависел от характера раневой микрофлоры и фазы раневого процесса. Мы преднамеренно не перечисляем мазевые гидрофильные формы, используемые нами у больных с грамм (+) и грамм (–) сепсисом, так как классические рекомендации по этому вопросу профессоров Б. М. Доценко и Т. И. Тамм в ближайшее время трактовке и пересмотру не подлежат. Однако, справедливости ради, следует отметить, что в I фазе раневого процесса без верификации микрофлоры эффективным является многокомпонентный раствор «Диоксизоль» и разработанная нами атравматическая салфетка из углеродистой ткани производства ООО «Углемед» (Запорожье), на что мы имеет соответствующий Патент Украины.

Безусловно, «радикализм» хирургической обработки ПГО повышают использование пульсирующей струи антисептика, вакуумная обработка, методы криохирургии, озонотерапия, гидропрессивные и плазменные технологии. Но, к сожалению, исходя из сегодняшних реалий для большинства лечебных учреждений они недоступны.

Микробная обсемененность тканей ПГО у больных сепсисом была высокой: у 356 больных (76,4%) количество микробных тел в тканях гнойных очагов превышало «критический» уровень (107–1012 на 1 г ткани). При ретроспективном анализе установлено, что у больных с грамм (–) сепсисом число случаев, когда количество микробных тел на 1 г ткани превышало «критический» уровень значительно, было больше ($P<0,05$), чем у пациентов с грамм (+) сепсисом.

Если условно больных с сепсисом разделить

на две группы: 1 – до 2000 г., 2 – после, то микробные пейзажи раневого отделяемого были близкими, но резко отличались по частоте высеваемости отдельных возбудителей. Так, до 2000 г. преимущественную высеваемость имела условно-патогенная грамм (-) флора (52,3%), среди которой палочки сине-зеленого гноя составляли 26,8%. Около 30% была высеваемость микрофлоры, спорадически наблюдались грибы.

Анализ проведенного мониторинга свидетельствует, что на протяжении последних 10 лет у больных 2 группы высеваемость грамположительной флоры стала преимущественной (~56%). Среди последней увеличилось количество стрептококков – 12,7%, а также энтерококков – 8,2%. На фоне уменьшения высеваемости грамотрицательной флоры, достаточно большой процент занимала высеваемость палочки сине-зеленого гноя – 21,4% и протея – 12,4%. Следует отметить, что частота высеваемости последних увеличилась по мере пребывания больных в стационаре.

Высеваемость микстфлоры у больных 2 группы практически не изменилась. Как и раньше преобладала комбинация разных видов грамм (+) флоры с грамм (-). Если у больных 1 группы высеваемость грибов наблюдалась, как правило, в виде монокультуры, то у пациентов 2 группы в составе микробных ассоциаций разнообразность кандиды была в 7,8%.

Важно подчеркнуть, что в динамике исследования темп роста полирезистентных штаммов грамм (+) и грамм (-) флоры практически сравнялся. Особенно выросло количество штаммов MRSA стафилококков: от 7,8–15,2% у больных 1 группы до 18,3–27,6%, а иногда до 42,4% – во второй.

Как свидетельствуют наши исследования относительно развития резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, то частота этого феномена была такой: к полусинтетическим пенициллинам – 8,7%, к защищенным пенициллинам – 3,6%, к цефалоспорином I–IV поколения соответственно: 10,3%; 9,2%; 8,3%; 3,4%; фторхинолонам – 9,1% (нет данных по «респираторным» фторхинолонам), со-

временным аминогликозидам – 5,2%, карбапенемам – 2,7%.

Учитывая то обстоятельство, что длительно существующие обширные раневые поверхности тают в себе опасность вторичного инфицирования, значительных потерь жидкости и белков, важное значение имеют способы и сроки закрытия гнойных очагов (о методике положения первичного шва на гнойную рану и ее опасностях мы уже упоминали выше).

Способ закрытия гнойной раны наложением вторичных швов после ее очищения и появления грануляций использован нами у 88 (18,9%) больных на 2–3 неделе послеоперационного периода. Результат хороший – швы снимали на 8–10 сутки после заживания ран первичным натяжением.

У 107 (23,2%) больных с большими раневыми дефектами, после очищения ран, появления грануляций и проведения предварительной подготовки, которая заключалась в использовании лазерного облучения ран и перевязках с растворами антисептиков 2–3 раза в сутки (за 2–3 дня до операции), была применена аутодерматопластика свободным кожным лоскутом. Результат удовлетворительный.

Кроме санации первичного гнойного очага обязательным звеном комплексного лечения больных с сепсисом являлось проведение направленной антибактериальной терапии, дезинтоксикационной и иммунной терапии, коррекции органических нарушений и др.

Выводы

Хирургическую обработку первичного гнойного очага у больных сепсисом следует осуществлять по типу его радикального иссечения; удаляемый конгломерат должен включать в себя не только явно нежизнеспособные, но и парабиотические ткани.

Последующее лечение сформированных обработкой ран необходимо осуществлять под повязками, используя комбинированные мази на гидрофильной основе с учетом характера раневой микрофлоры или сорбентные углеродистые атравматические салфетки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочоришвили В. Г. Принципы лечения острого сепсиса / В. Г. Бочоришвили, М. В. Джавахадзе // Сепсис. патогенез, диагностика та терапія : міжнар. наук.-практ. конф. – Х., 2004. – С. 32–35.
2. Видовий склад та кількісна характеристика збудників гнійно-запальних процесів у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки / Н. М. Ісакова, С. М. Шувалов, О. С. Кинена [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 11. – С. 55–58.
3. Зузова А. П. Структура возбудителей внебольничных хирургических инфекций кожи и мягких тканей различной локализации у взрослых пациентов / А. П. Зузова, О. В. Сивая // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2, Прил. 1. – С. 21.
4. Исследование первичных гнойных очагов у больных сепсисом, а также некоторые вопросы микробной резистентности / С. Д. Шаповал, И. Л. Савон, М. В. Сазанов [и др.] // Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному та госпітальному етапах. – Х., 2008. – С. 369–370.
5. Козлов В. К. Современная концепция сепсиса. Основные понятия и определения / В. К. Козлов //

- Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2007. – № 2. – С. 60–66.
6. Патогенетические основы, принципы и технология местного лекарственного лечения гнойных ран / Б. М. Даценко, С. Г. Белов, Т. И. Тамм [и др.] // Клінічна хірургія. – 2005. – № 11–12. – С. 20.
 7. Ребенок Ж. А. Лечение острого сепсиса / Ж. А. Ребенок // Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному та госпітальному етапах. – Х., 2008. – С. 291–292.
 8. Шапринський В. О. Перегляд підходів до лікування ранової інфекції / В. О. Шапринський, О. І. Бондарчук, С. В. Сандер // Клінічна хірургія. – 2005. – № 11–12. – С. 63.
 9. Шляхи закриття дефектів шкіри у хворих з ускладненим гнійно-запальним ураженням м'яких тканин / В. В. Куновський, А. С. Барвінська, Т. П. Кирик [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 11–12. – С. 100–101.
 10. Ho K. M. Risk factors and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in critically ill patients: a case control study / K. M. Ho, J. O. Robinson // *Anaesth Intensive Care*. – 2009. – May, Vol. 37, № 3. – P. 457–463.
 11. Naber C. K. *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, pathophysiology, and management strategies / C. K. Naber // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – May 15, Vol. 48, Suppl. 4. – P. 5231–5237.
 12. Theuretzbacher U. Future antibiotics scenarios: is the tide starting to turn? / U. Theuretzbacher // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2009. – Jul, Vol. 34, № 1. – P. 15–20.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИННОГО ГНІЙНОГО ОСЕРЕДКУ У ХВОРИХ НА СЕПСИС ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ М'ЯКИХ ТКАНИН

*Шаповал С. Д., Савон І. Л., Сазанов М. В., Ледньов Д. О.
Запорізька медична академія післядипломної освіти*

Первинний гнійний осередок (ПГО) у хворих на сепсис є генератором надходження в організм все більшої кількості мікробів, мікробних токсинів та продуктів розпаду нежиттєздатних тканин, що грають пускову роль у розвитку синдрому системної запальної відповіді.

Мета дослідження: установити першоджерело розвитку сепсису у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин, визначити оптимальний об'єм оперативних втручань та тактику післяопераційного ведення санованого гнійного осередку.

Матеріали і методи. Обстежено 466 хворих на сепсис, які були оперовані та отримували лікування у гнійно-септичному центрі м. Запоріжжя протягом 1991–2009 рр. Умовно пацієнти розподілені на дві групи: 1 – до 2000 р., 2 – після.

Результати і обговорення. Первинні гнійні осередки діагностовані у 100% спостережень. В 76,4% випадків мікробне обсіменіння ПГО було вищим за «критичний» рівень, при цьому кількість останніх була вірогідно ($P < 0,05$) більше у хворих з грамнегативним сепсисом. У часовому аспекті стався перерозподіл у частоті висіваємості окремих збудників. Встановлена переважна висіваємість грампозитивної флори та зріст числа MRSA штамів стафілококів. Найбільш оптимальним способом завершення операції є проведення перфорованого трубчастого дренажа через порожнину рани та ведення останньої під пов'язкою з використанням багатокомпонентних мазей на гідрофільній основі чи атравматичних вуглецевих сорбентних серветок.

Висновки. Хірургічне опрацювання первинних гнійних осередків у хворих на сепсис слід виконувати по типу його радикального висічення з виданням не тільки явно нежиттєздатних, але й парабіотичних тканин.

Ключові слова: сепсис, первинний гнійний осередок.

CHARACTERISTICS OF PRIMARY SUPPURATIVE FOCUS IN SEPTIC PATIENTS WITH PYO-INFLAMMATORY DISEASES OF SOFT TISSUES

*Shapoval S. D., Savon I. L., Sazanov M. V., Lednev D. A.
Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education*

Primary suppurative focus (PSF) in patients with sepsis is the generator intake of a growing number

of microbes, microbial toxins and decomposition products of nonviable tissue, which play a role in the development of the launcher systemic inflammatory response syndrome .

Objective: to establish the source of sepsis in patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues, to determine the optimal volume of surgical intervention and the tactics of postoperative management sanitized purulent focus.

Material and methods. The study involved 466 patients with sepsis, which were operated on and received treatment in purulent-septic center of Zaporizhzhya in the period 1991–2009 gg. Conditionally patients were divided into two groups: 1 – until 2000, 2 – after.

Results and discussion. Primary suppurative focus diagnosed in 100% of observations. In 76,4% of the microbial insemination PSF exceed a "critical" level, while the number of the latter was significantly ($P<0.05$) higher in patients with gram-negative sepsis. In the time dimension of redistribution in frequency find individual pathogens. Established that the preferred find grampositive flora with increasing number of MRSA strains of staphylococci. The best way to complete the operation was a perforated drainage through the cavity wounds and keeping the latter under the bandage with the use of multicomponent ointments on a hydrophilic base or atraumatic carbon sorbent wipes.

Conclusions. Surgical treatment of primary purulent focus in patients with sepsis should strive to implement the type of its radical excision with removal of not only clearly nonviable, but parabiologic tissues.

Keywords: sepsis, primary suppurative focus.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА

Лупальцов В. И., Клименко Н. А.

Харьковский национальный медицинский университет

Сепсис является ведущей причиной смерти больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В США ежегодно регистрируется более 750 тысяч случаев сепсиса, из которых 220 тысяч больных умирают. В Украине летальность от сепсиса составляет 30–50%, при септическом шоке – до 80%. За последние два десятилетия число случаев сепсиса в мире значительно возросло. Считается, что преимущественно это связано с изменением этиологической структуры сепсиса – ранее причиной сепсиса была в основном грамположительная микрофлора (стрептококки, стафилококки и др.), в настоящее время – грамотрицательная (в 70% случаев) – кишечная палочка, протей, синегнойная палочка и др. Грамотрицательная флора характеризуется значительной резистентностью к антибиотикам и меньшей требовательностью к условиям существования. Кроме того, имеют значение улучшение условий поддержания жизни у пациентов с высоким риском; более частое использование инвазивных методов диагностики и лечения, инфузионной терапии и растущее количество инъекционных наркоманов (ангиогенный сепсис, преимущественно на основе септического эндокардита). Увеличивается также число лиц со скомпрометированной иммунной системой – вследствие химиотерапии, иммуносупрессии или ВИЧ-инфекции. Так, известно, что до открытия антибиотиков смертность при сепсисе составляла 90%, после начала использования антибиотиков снизилась до 20%, а в настоящее время отмечается значительный рост смертности – до 30–50%.

В клинике сепсис (греч. *sepsis* – гниение) – общее неспецифическое инфекционное заболевание нециклического типа, возникающее вследствие постоянного или периодического проникновения из местного очага инфекции в кровоток микробов и их токсинов. В патофизиологическом отношении сепсис – токсическое состояние, являющееся результатом распространения бактерий или их продуктов из очага инфекции.

Распространение бактерий и их продуктов из очага инфекции становится возможным из-за невыполнения очагом воспаления своей локализующей (барьерной) функции, что, в свою очередь, обусловлено снижением иммунологической реактивности организма.

Как известно, воспаление – важная защитно-

приспособительная реакция, сформировавшаяся в процессе эволюции как аварийный (крайний, в форме патологии, ценой повреждения своей части) способ защиты организма от вредных факторов, в том числе инфекционных. Она применяется в том случае, когда организм не смог справиться с потенциальным вредным агентом путем его физиологической элиминации, вследствие чего и возникает повреждение. Воспаление направлено на локализацию вредного агента в месте его проникновения в организм, элиминацию его и поврежденной им ткани и восстановление целостности ткани или восполнение тканевого дефекта. Локализирующая функция очага воспаления обеспечивается за счет его свойств биологического и механического барьера. Как биологический барьер очаг воспаления осуществляет адгезию микробов к компонентам ткани с последующим их умерщвлением, внеклеточный лизис и фагоцитоз вредного начала. Основную роль здесь играют медиаторы воспаления, способные к непосредственному повреждению микробов или другого вредного агента – активные формы кислорода и азота, лизосомальные и другие ферменты, мембраноатакующий (литический) компонент комплемента (C5b–C9). Свойства механического барьера состоят в выпадении фибрина, свертывании лимфы в очаге, блокаде кровеносных и лимфатических сосудов, размножении соединительнотканых клеток на границе поврежденной и нормальной ткани (демаркация). Все это препятствует распространению микробов, токсинов, продуктов повреждения тканей. При нарушении барьерной функции очага микробы, токсины, продукты повреждения тканей начинают распространяться в ткани, проникать в лимфо- и кровоток.

Иммунологическая недостаточность, приводящая к нарушению локализирующей функции очага воспаления, может быть исходной (когда она возникает еще до начала воспаления вследствие тяжелых заболеваний, операций, большой кровопотери, недостаточного питания и т. д.) или развивающейся в ходе самого воспаления при значительной его тяжести и распространенности. Иммунологическая недостаточность, возникающая при сепсисе, обусловлена тем, что активация иммунных клеток – моноцитов/макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов – сочета-

ется со снижением регуляции их активности. На местный воспалительный ответ иммунных клеток значительно влияет усиленное высвобождение нейромедиаторов – вещества Р, норадреналина, ацетилхолина, адреналина. Местные условия (микроокружение) также влияют на состояние иммунных клеток при сепсисе. Примером могут быть десятикратные колебания в напряжении кислорода в зависимости от ситуации, в местном уровне антиоксидантов, таких как глутатион, в тканевой концентрации субстратов, таких как аргинин и глутамин. В конечном счете иммунологическая недостаточность выражается в ослаблении реактивности (функционирования) иммунных клеток на действие антигенов, то есть в состоянии иммунопареза и повышенного риска суперинфекции и распространения инфекции. Циркулирующие моноциты, резидентные макрофаги и адгезированные эмигрирующие моноциты обнаруживают разные свойства, что касается сроков сигнальной передачи и фагоцитоза, реактивность нейтрофилов и лимфоцитов крови и воспаленной ткани различается, то есть происходит компартиментализация свойств иммунных клеток. Лимфоциты крови характеризуются пониженной способностью к пролиферации, моноциты – ослабленным респираторным взрывом, нейтрофилы – пониженной фагоцитарной активностью. Апоптоз нейтрофилов замедляется при сепсисе, в отличие от ускоренного апоптоза лимфоцитов. Нарушение апоптотического клиренса нейтрофилов при сепсисе приводит к поддержанию воспалительной реакции и к усиленному повреждению, что особенно проявляется в легких, печени и других органах. Ускоренный апоптоз лимфоцитов, видимо, взаимосвязан с явлениями иммуносупрессии. Моноциты/макрофаги при сепсисе «перепрограммируются» на относительно большую продукцию противовоспалительных медиаторов. Это может предупреждать повреждение тканей, но в то же время создает предпосылки для развития вторичной инфекции. Кроме того, как известно, макрофаги играют основную роль в элиминации иммунных клеток из очага воспаления и разрешении процесса. Изменения со стороны эндотелиальных клеток при сепсисе включают усиленную их контракцию, отечность, вакуолизацию, отделение от подлежащего внеклеточного матрикса. Увеличивается количество циркулирующих эндотелиоцитов. Эндотелий характеризуется усиленной экспрессией адгезивных молекул, повышенной проходимость для лейкоцитов, активацией свертывания и продукцией медиаторов, имеющих отношение к сосудистому тону и проницаемости – вазоактивных – окиси азота, эйкозаноидов и др.

Имунологическая недостаточность отрицательно сказывается на формировании и функционировании очага воспаления, что приводит к утрате очагом своей локализирующей функции,

распространению микробов и их продуктов за пределы очага. Одной из составляющих иммунологической недостаточности является снижение барьерных свойств крови, органов и тканей (то есть следующих за очагом воспаления барьеров), которые осуществляются по тем же механизмам, что и в очаге. Все это приводит к развитию септицемии [септической лихорадки, или заражения (отравления) крови] – наводнению кровотока вирулентными микроорганизмами и их токсинами из очага инфекции. Происходит также поступление из очага в кровь и высвобождение в самой крови многочисленных медиаторов воспаления, особенно цитокинов (см. далее). Это сопровождается определенными проявлениями, такими как ознобы, лихорадка, протрация. Септицемия, вызванная гноеродными микроорганизмами и сопровождающаяся множественными абсцессами (гнойными метастазами) и вторичной септициемией, обозначается как септикопиемия. Сепсис, вызванный гноеродной микрофлорой, называют также общей гнойной инфекцией.

Следует заметить, что бактериемия при сепсисе наблюдается только менее чем в половине случаев (45–48%) – это объясняется тем, что для патогенеза сепсиса она не обязательна, так как он обусловлен не прямым действием бактерий на клетки организма, а посредством эндотоксина – липополисахарида (ЛПС). Поэтому главным является не наличие бактериемии, а выраженность эндотоксемии (уровень ЛПС в крови). Поступающие из очага в кровь бактерии элиминируются путем повреждения и лизиса за счет действия активных форм кислорода и азота, ферментов, литического компонента комплемента, фагоцитоза лейкоцитами крови, а также могут высеяться в ткани и элиминироваться там или создавать вторичные очаги инфекции. Очищение крови, как и очага воспаления, от микробов происходит быстро. Так, в очаге острого инфекционного воспаления микроорганизмы могут не обнаруживаться (не высеиваться из очага) уже через сутки после его экспериментального воспроизведения большими дозами инфекции. Воспаление и сепсис – это реакции организма на его повреждение продуктами бактерий (первичная альтерация), в дальнейшем присутствия микроорганизмов нет необходимости, так как эти реакции являются автоматическими, где главную роль играют медиаторы, высвобождающиеся из активированных бактериальным ЛПС клеток, биохимических факторов плазмы крови и тканевой жидкости организма. Следует также иметь в виду, что бактериемия при сепсисе может не обнаруживаться в данный момент времени, из-за элиминации и высеивания микробов, но выявляться позже, так как поступление микробов из септического очага может быть не постоянным, а периодическим.

Эндотоксин является липополисахаридом

бактериальной стенки, высвобождающимся при разрушении микробов. ЛПС состоит из сердцевины, представленной токсическими жирными кислотами (липид А), покрытой полисахаридной оболочкой (включающей О-антигены), и является специфическим для каждого вида бактерий. Все клеточные и последующие эффекты сепсиса и септического шока могут быть вызваны в эксперименте введением одного только ЛПС. Свободный ЛПС прикрепляется к циркулирующему ЛПС-связывающему белку, и затем этот комплекс связывается с рецептором клеточной поверхности на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (CD14), что приводит к связыванию ЛПС с белком сигнальной трансдукции, называемым Toll-like рецепторным белком 4 (TLR-4) млекопитающих. (Toll является белком дрозофилы, вовлекаемым в развитие насекомых; множество молекул млекопитающих, гомологичных к Toll, т. е. Toll-подобных, участвуют в естественном иммунном ответе на различные микробные компоненты). Сигналы с TLR-4 могут затем прямо активировать клетки сосудистой стенки и лейкоциты или инициировать каскад цитокиновых медиаторов, которые вызывают патологическое состояние. Связывание с TLR-4 на эндотелиальных клетках может прямо приводить к угнетению естественных антикоагулянтных механизмов, включая пониженный синтез ингибитора тромбопластинового пути и тромбомодулина. Связывание с этим рецептором на моноцитах и макрофагах, даже в таких небольших дозах, как 10 пг/мл, вызывает значительную активацию клеток с последующей продукцией сильных эффекторных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ)-1, -6, хемокины и др. ФНО в больших количествах вызывает диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови. Считается, что это происходит за счет двух механизмов: 1) ЛПС и ФНО вызывают экспрессию на эндотелиальных клетках тканевого тромбопластина, который инициирует коагуляцию; 2) ЛПС и ФНО угнетают естественные противосвертывающие механизмы, уменьшая экспрессию ингибитора тромбопластинового пути и эндотелиальноклеточного тромбомодулина. Кроме того, цитокины вызывают повреждение печени и ее неспособность поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови в связи с нарушением гликогеназа, гликогенолиза и глюконеогенеза. Цитокины также вызывают избыточную продукцию окиси азота (NO) кардиомиоцитами и гладкомышечными клетками сосудов, что приводит к развитию сердечной недостаточности и падению перфузионного давления и, в конечном счете, – к гемодинамическому шоку. Клиническая триада – ДВС, гипогликемия и сердечно-сосудистая недостаточность – обозначается как септический шок. Воспалительные очаги и внутрисосудистый

тромбоз во многих органах приводят к их недостаточности. ЛПС также активирует циркулирующие нейтрофилы, вызывая повреждение эндотелиальных клеток и уменьшение кровотока. Особенно чувствительны к повреждению медиаторами нейтрофилов легкие и печень. Повреждение легких выражается в виде респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), который развивается вследствие повышения проницаемости сосудов, выхода жидкости из крови в легочное пространство и нарушения легочной вентиляции. Также вовлекаются почки и кишечник, преимущественно за счет снижения перфузии. Формируются множественные порочные круги, усугубляющие тяжесть процесса. Наблюдаются также перекрестные влияния между органами. Легкие, почки и другие органы поражаются при повреждении дистантных по отношению к ним органов, и наоборот, что обусловлено поступлением медиаторов из воспаленных или активированных тканей в общий кровоток. Нарастающая полиорганная недостаточность при сепсисе приводит к смерти.

Таким образом, при внедрении микроорганизмов в ткань начальное высвобождение ЛПС приводит к цитокиновому каскаду, запускающему формирование очага острого воспаления, т.е. преимущественно локального ответа, направленного на устранение инфекции. В небольших дозах ЛПС умеренно активирует моноциты и макрофаги, приводя к усилению умерщвления и элиминации бактерий. ЛПС может также прямо активировать комплемент, который вносит свой вклад в лизис бактерий. Цитокины мононуклеаров действуют на эндотелиальные клетки и вызывают экспрессию адгезивных молекул и продукцию других цитокинов и хемокинов. При определенной интенсивности и распространенности воспаления, кроме местных его признаков, возникают общие, или системные, проявления воспаления – лихорадка, активация синтеза белков острой фазы, активация гемопоэза с развитием лейкоцитоза, повышение СОЭ и т. д., которые в последнее время обозначают как *acute phase response* (острофазовый ответ) или *systemic inflammatory response syndrom (SIRS)*. Последнее означает синдром системного воспалительного ответа, то есть синдром системного ответа организма на наличие в нем очага воспаления. Общие проявления воспаления обусловлены эффектами цитокинов и других медиаторов, поступающих из очага в кровь, на различные органы. При воспалении SIRS может не наблюдаться или, напротив, иметь место, это зависит от того, насколько большие количества медиаторов поступают из очага и насколько они образуются в крови. При сепсисе же SIRS наблюдается безусловно, поскольку здесь, кроме поступления медиаторов из очага, происходит сильная активация их высвобождения и продукции в крови.

Соответственно, при сепсисе выделяют следующие фазы его развития: начальная фаза, характеризующая выраженный SIRS, фаза тяжелого сепсиса, при которой уже обнаруживается ПОН, и фаза септического шока, при которой тяжелый сепсис сочетается с выраженной гипотензией.

Персистирующая, по сравнению с обычным течением воспаления, инфекция в очаге, появление бактериемии, высокие уровни ЛПС, цитокинов и других медиаторов в крови, вследствие нарушения защитных свойств очага и организма и сильной активации клеток и плазмы крови, приводят при сепсисе к выраженному инфекционно-токсическому повреждению организма. Вместо защитных, начинают преобладать повреждающие эффекты активных форм кислорода и азота, ферментов, мембраноатакующего компонента комплемента. Нарастают патологические проявления сепсиса и ослабевают компенсаторные. Так, ЛПС в больших дозах приводит к уменьшению продукции эндотелиальными клетками тромбомодулина и ингибитора тромбопластинового пути, что переводит коагуляционный каскад по направлению к тромбозу. По мере нарастания тяжести процесса развиваются явления тяжелого сепсиса и септического шока: системная вазодилатация, приводящая к падению давления вплоть до коллапса; ослабление сократительной способности сердца; распространенная активация и повреждение эндотелия, вызывающие системную адгезию лейкоцитов и повреждение легочных альвеолярно-капиллярных мембран (РДСВ); активация свертывающей системы крови, приводящая к ДВС и др. Гипоперфузия, вытекающая из комбинированных эффектов распространенной вазодилатации, ослабления сердечной деятельности и ДВС, вызывает полиорганную системную недостаточность, поражая печень, почки, центральную нервную систему и др.

Таким образом, сепсис является одним из осложнений инфекционного воспаления как защитно-приспособительной реакции организма в форме патологического процесса, возникающим вследствие иммунологической недостаточности.

Существует группа бактериальных белков, называемых суперантигенами и вызывающих синдромы, сходные с сепсисом. Суперантигены являются поликлональными активаторами Т-лимфоцитов, вызывающими системный цитокиновый каскад, сходный с таковым при сепсисе. Их действие может вызвать различные клинические проявления от диффузной сыпи до вазодилатации, гипотензии и смерти. В эту группу входит, например, токсин синдрома токсиче-

ского шока – 1, продуцируемый стафилококками и ответственный за синдром токсического шока. Не исключено, что действующим началом микроорганизмов является не только ЛПС.

Обширный некроз тканей (например, при панкреонекрозе, больших ранах, политравме, ожогах и т. д.) также приводит к токсемии (в том числе цитокинемии), но не бактериального характера и, следовательно, не может быть отнесен к сепсису, хотя клиническая картина сепсиса и этого токсического синдрома является сходной или идентичной.

Таким образом, сепсис – одна из форм токсемического синдрома, отличающаяся инфекционной этиологией. С учетом частого отсутствия бактериемии для дифференцировки сепсиса от других токсемических синдромов основным должно быть определения уровня ЛПС в крови. Это очень важно, так как при сепсисе, в отличие от других токсемических синдромов, первостепенное значение имеет антибиотикотерапия. Напротив, патогенетическая терапия при различных токсемических синдромах является сходной.

Итак, основное лечение при сепсисе – подавление инфекции и устранение избытка ЛПС и его эффектов. В экспериментах показано, что мыши, лишённые ЛПС-связывающего белка, CD14 или TLR-4, защищены от эффектов ЛПС. Однако клинические попытки применить эти подходы и вызвать фармакологическую блокаду некоторых путей (например, с помощью растворимого CD14 или антител к ЛПС-связывающему белку) пока не принесли успеха. Антитела или антагонисты ИЛ-1 или ФНО (или их рецепторов), или фармакологические ингибиторы различных вторичных медиаторов (например, окиси азота или простагландинов) дали некоторый эффект на животных моделях септического шока, но не показали значительного клинического улучшения у человека. Предполагается, что ЛПС не просто запускает цитокиновый каскад, но и прямо стимулирует продукцию отдельных его компонентов. Кроме того, на более поздних этапах сепсиса, с которыми сталкивается клиника, в отличие от эксперимента, воздействия на начальные стадии патогенеза уже не столь эффективны; имеет место выраженная иммуносупрессия и менее обратимая органная недостаточность. Представляется, что успех в лечении сепсиса определяется возможностями быстро восстанавливать функциональное состояние иммунной системы и устранять недостаточность органов, то есть глубокие изменения в обмене веществ, обусловленные тяжелой гипоксией, возникшей вследствие расстройств кровообращения и дыхания.

АБДОМІНАЛЬНИЙ СЕПСИС

(огляд літератури)

Фомін П. Д.¹, Сидорчук Р. І.²

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,

²Буковинський державний медичний університет

У статті представлено результати аналізу сучасної літератури з питання етіології, патогенезу та лікування абдомінального сепсису. Приводяться дані летальності та розвитку поліорганної дисфункції при абдомінальному сепсисі, розглядаються окремі аспекти комплексного лікування та перспективи подальших досліджень.

Ключові слова: Абдомінальний сепсис, дослідження, лікування.

Найбільш тяжким варіантом розвитку хірургічної інфекції загальноновизнано хірургічний сепсис. Летальність від сепсису сягає 35–70%, а при поєднанні грам-позитивних збудників із грам-негативною флорою у два рази вище летальності при грам-позитивному сепсисі, зумовленому монокультурою [6]. Сепсис вимагає вкрай дорогартісного лікування – витрати лише на лікування одного хворого на сепсис упродовж 2–3 тижнів у стаціонарах США сягають \$70.000–90.000, складаючи драматичні \$9.000.000.000 прямих втрат щорічно [12, 14, 26].

Абдомінальний сепсис (АС) вважається одним з найважливіших різновидів хірургічного сепсису [8], досягаючи 30,1–39,6% у загальній структурі сепсису [34]. Причиною такого стану речей, за даними І. А. Криворучко та С. М. Тесленко (2009) є наявність множинних чи резидуальних осередків інфекції (основні: черевна порожнина, заочеревинний простір, шлунково-кишковий тракт; додаткові: пневмонічні осередки, у тому числі – внаслідок штучної вентиляції легенів, сечові шляхи, магістральні венозні катетери); полімікробне інфікування та інші фактори [5]. Інші дослідники також підкреслюють, що особливостями АС у хірургічних хворих є наявність численних або резидуальних вогнищ інфекції, швидке включення механізму неконтрольованої транслокації мікроорганізмів і токсинів, розвиток інфекційно-токсичного шоку і поліорганної недостатності, асоціативна полімікробна інфекція, висока летальність, що викликає необхідність чіткого дотримання трьох основних принципів терапії, а саме – адекватної хірургічної санації запального вогнища, оптимізованої антимікробної терапії, стандартизованої системної коригуючої інтенсивної терапії [4, 9]. Однією з незрозумілих та недостатньо досліджених особливостей абдомінального сепсису є й те, що АС може виникати (рецидивувати) у віддалений період (рис. 1) після ініціації або "успішного" лікування [29, 34, 36].

Перший діагноз "сепсис" приписують Гіппократу, який застосував його більш ніж 2500 років назад, маючи на увазі захворювання всього організму. Відповідно до сучасних уявлень, про АС говорять при наявності синдрому системної запальної реакції організму у відповідь на розвиток гнійно-деструктивного процесу в черевній порожнині [2, 18–19]. При цьому, згідно відомого Чиказького консенсусу (American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine) під синдромом системної запальної реакції (ССЗР) – Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) мають на увазі поєднаний клініко-лабораторний симптомокомплекс, який поєднує, з одного боку критерії системної дисфункції, з іншого – ознаки генералізації патологічного інфекційного процесу [15, 23]. Критерії ССЗР є широко відомими, прийняті хірургічною громадськістю, у тому числі й у країнах СНД [4, 10]. Цими критеріями є: температура тіла вище 38°С або нижче 36°С; частота серцевих скорочень більше 90 за хвилину; частота дихання більше 20 за хвилину або РаСО₂ менше 32кПа; кількість

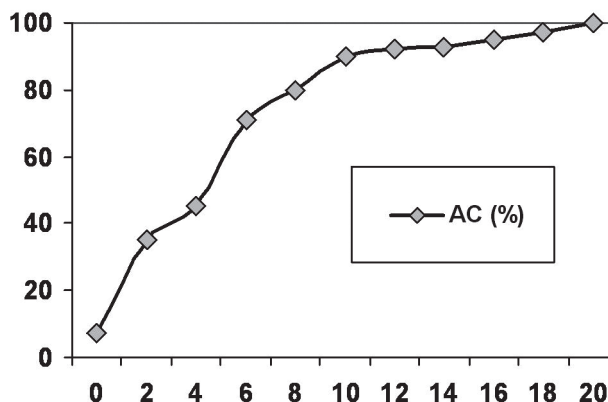


Рис. 1. Динаміка летальності при постспленектомічному АС. Із загальної кількості ($n=288$) – 3,1% випадків виникли через 20 років після спленектомії

лейкоцитів периферичної крові більше 12×10^9 або менше 4×10^9 (або значний зсув лейкоформули вліво – не менше 10% незрілих клітин).

У 2004 році, група міжнародних експертів, що представляє 11 світових організацій з дослідження сепсису представила науковій громадськості перші рекомендації по діагностиці та лікуванню сепсису, що базується на принципах доказової медицини [38]. Ці рекомендації є другою фазою Surviving Sepsis Campaign (SSC) – міжнародної програми з покращання результатів ведення хворих на сепсис та застосування принципів доказовості у сепсисології. Збільшення кількості представлених у SSC організацій у 2006 та 2007 роках та розробка нової методології оцінки якості та доказової бази клінічних досліджень, призвело до перегляду рекомендацій та появи Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [26].

Абдомінальний сепсис, незважаючи на активну розробку проблеми та навіть певну наукову

«моду» залишається вкрай небезпечним ускладненням (рис. 2) з вражаюче високою, як для медицини XXI сторіччя летальністю [27, 31]. Важливим аспектом розвитку абдомінального сепсису та летальності залишається формування синдрому поліорганної недостатності (Multiple Organ Deficiency Syndrome-MODS), або як наголошують окремі автори [3, 7] – синдром поліорганної дисфункції (СПОД), летальність внаслідок якого досягає 53% (рис. 3). У загальних рисах, наочно сучасна модель розвитку СПОД приведена на рис. 4 [11, 20–21]. При цьому, під «інфекцією», або хірургічною інтраабдомінальною інфекцією мають на увазі 1) інфекційний процес, при якому хірургічне (оперативне) лікування має вирішальне значення та/або 2) процес у вигляді ускладнень післяопераційного періоду і травм [7].

Характерною особливістю синдрому поліорганної дисфункції при абдомінальному сепсисі є швидке ураження позаабдомінальних органів та систем, що пов'язують із масивною трансло-

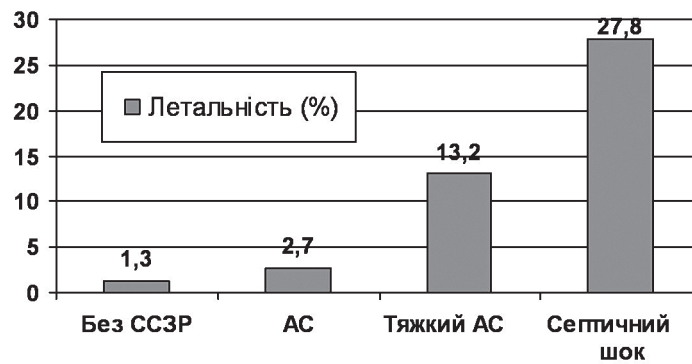


Рис. 2. Летальність від АС серед хворих хірургічних стаціонарів



Рис. 3. Залежність летальності внаслідок СПОД (%) від кількості вражених органів та систем при АС



Рис. 4. Схематична послідовність розвитку СПОД при абдомінальному сепсисі

кацією асоціацій мікроорганізмів, токсинів та формуванням патофізіологічних вадних кіл, які посилюються активним синтезом цитокінів та інших біологічно активних речовин ендogenous походження [35, 44, 47]. Результати мета-аналізу шести багатоцентрових репрезентативних Американських та Європейських досліджень залучення систем у СПОД при абдомінальному сепсисі наводяться на рис. 5. Незважаючи на те, що у різних дослідженнях, що були проаналізовані, критерії визначення органної та системної недостатності могли несуттєво відрізнитись, абсолютно вірогідно можна стверджувати про домінування недостатності серцево-судинної системи (септичного шоку) у загальній структурі СПОД при АС [22, 24, 46].

Як правило для діагнозу СПОД при АС достатньо отримати один з клініко-лабораторних ознак органної дисфункції: гострий респіраторний дистрес-синдром дорослих: $PaO_2 < 70$ мм рт.ст, $PaO_2/FiO_2 < 175$ мм рт.ст, необхідність ШВЛ з ПДКВ; дисфункція серцево-судинної системи: синдром малого серцевого викиду, необхідність інотропної підтримки; дисфункції печінки: загальний білірубін крові перевищує 30 мкмоль/л, підвищення рівня трансаміназ та лужної фосфатази у 2 та більше разів від верхньої межі норми; дисфункція нирок: діурез менше 30 мл/год, креатинін крові $> 0,15$ мкмоль/л; дисфункції системи гемостазу: протромбіновий індекс нижче 70%, тромбоцити $< 150 \cdot 10^9$ /л, фібриноген нижче 2 г/л; дисфункція ЦНС: менше 15 балів за Glasgow Comma Score [2, 7]. Цікавими є повідомлення про реакцію регуляторної ланки та ферментів амінотрансфераз (аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза), які виступають ранніми (доклінічними) маркерами розвитку абдомінального сепсису. Серед інших важливих маркерів АС є вже досить традиційний прокальцитонін та загальний холестерин [42–43].

Діагностичну цінність останнього дослідники схильні пояснювати його участю у метаболізмі циклопентанпергідрофенантронових похідних, зокрема стресорних гормонів та інших біологічно активних метаболітів [37].

Існуюча класифікація абдомінального сепсису складна і далека від досконалості [4, 8]. Виділяють бактеріємію, синдром системної запальної відповіді, сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок, синдром поліорганної недостатності, що фактично відображає патофізіологічну фазність розвитку захворювання. Згідно етіології пропонують виділяти наступні принципові форми абдомінального сепсису: 1) перитонеальну або перитонеогенну (АС виникає при перитоніті різної етіології); 2) панкреатогенну (як правило на фоні деструктивних форм гострого панкреатиту); 3) гепатобіліарну або біліогенну (на фоні деструктивного холецистити, гнійного холангіту, абсцесів печінки, тощо); 4) інтестинальну або інтестиногенну (зумовлену окремими формами кишкової непрохідності); 5) уrogenітальну (на фоні гнійно-запальних процесів сечовивідної системи). Залежно від кількості симптомів ССЗР вирізняють SIRS-2, SIRS-3, SIRS-4 типи АС, які можуть бути певним відображенням тяжкості перебігу абдомінального сепсису [6].

Для встановлення ступенів тяжкості перебігу АС широко застосовують бальні (шкальні) системи оцінки фізіологічного стану пацієнта [3]. Серед систем, які найчастіше застосовуються особливе місце займають APACHE (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation) I-III, SAPS (Simplified Acute Physiological Score), SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment Score Sequential Organ Failure Assessment), MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), та MIP (Manheim Peritonitis Index).

Оскільки індекс APACHE I є вкрай складним, включає більше тридцяти параметрів, більш ши-

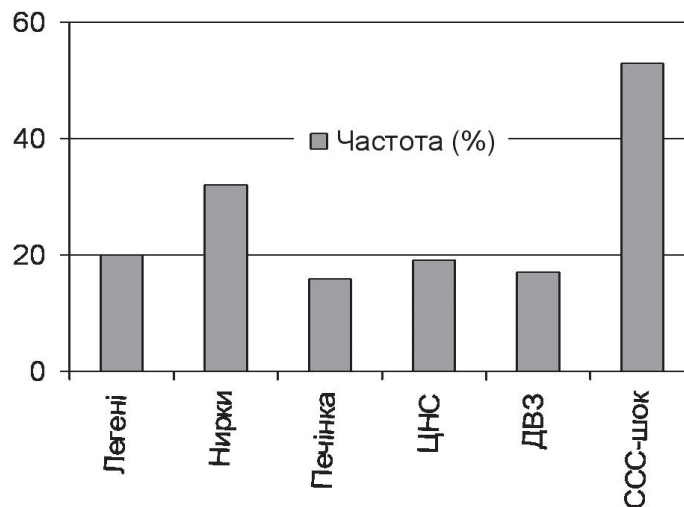


Рис. 5. Частота залучення окремих органів і систем у СПОД при абдомінальному сепсисі.

Примітки: 1) ЦНС – центральна нервова система; 2) ДВЗ – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові; 3) ССС – серцево-судинна система.

**ТЯЖЕЛАЯ
АРТИЛЛЕРИЯ**

СУЛЬПЕРАЗОН

**ЗАЩИЩЕННЫЙ
ЦЕФАЛОСПОРИН**

**(ЦЕФОПЕРАЗОН/
СУЛЬБАКТМ)**

▣ Наряду с карбапенемами цефоперазон/сульбактам является полноценной альтернативой комбинированным режимам антибактериальной терапии при лечении инфекций, вызванных аэробно-анаэробными возбудителями.*

Сульперазон® (сульбактам натрия и цефоперазон натрия) 1 флакон порошка для приготовления раствора для инъекций содержит 500 мг + 500 мг или 1000 мг + 1000 мг сульбактама натрия и цефоперазона натрия соответственно (в соотношении 1:1) во флаконах из стекла №1, №5 и №10.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА

Показания к применению. *Монотерапия.* Лечение инфекций дыхательных путей (верхних и нижних отделов); перитонит, холецистит, холангит и другие инфекции брюшной полости; инфекции мочевыводящих путей (верхних и нижних отделов); септицемия; менингит; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции костей и суставов; воспалительные болезни малого таза, эндометриты, гонорея и другие инфекции половых органов. *Комбинированная терапия:* ввиду широкого спектра антибактериальной активности сульбактама/цефоперазона, большинство инфекций возможно адекватно лечить монотерапией этим антибиотиком. Однако при определенных показаниях сульбактам/цефоперазон может использоваться с другими антибиотиками.

Способ применения и дозы. Для применения у взрослых рекомендовано применение Сульперазона® по 2–4 г в сутки, дозы следует вводить каждые 12 часов в равномерно распределенной дозе. При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза может быть повышена до 8 г.

Противопоказания. Сульперазон® противопоказан пациентам с аллергией на пенициллин, сульбактам, цефоперазон или любой цефалоспориин.

Побочные действия. Большинство побочных эффектов слабо или умеренно выражены и не влияют на продолжение лечения. При применении выявлены следующие побочные эффекты: диарея, тошнота и рвота; макулопапулезные высыпания и крапивница; незначительное уменьшение количества нейтрофилов, обратимая нейтропения, может наблюдаться понижение уровня гемоглобина или гематокрита; головная боль, лихорадка, подергивание мышц, преходящее повышение показателей функциональных печеночных тестов АсАТ, АлАТ, уровня щелочной фосфатазы и билирубина; гипотензия, васкулит; флебит в месте инфузии; анафилактические реакции (в частности шок).

Особенности применения. Существуют сообщения о развитии тяжелых, а иногда и фатальных анафилактических реакций у пациентов, которые получали терапию бета-лактамами или цефалоспориинами. Как и при применении других антибиотиков, лечение цефоперазоном у некоторых пациентов может привести к развитию дефицита витамина К. У пациентов с нарушениями функции почек разной степени при применении Сульперазона® общий клиренс сульбактама тесно коррелирует с определенным клиренсом креатинина. У пациентов с болезнями печени и/или обструкцией желчевыводящих путей период полувыведения цефоперазона в плазме обычно продлевается, а выделение с мочой увеличивается.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. При употреблении алкоголя во время курса лечения и в течение 5 дней после лечения цефоперазоном отмечались такие реакции, как покраснение лица, потливость, головная боль, тахикардия. Растворы Сульперазона® и аминогликозидов не следует непосредственно смешивать, поскольку между ними существует физическая несовместимость. Первичное разведение раствором Рингера лактата и 2% раствором лидокаина не рекомендовано.

Фармакологические свойства. Антибактериальным компонентом сульбактама/цефоперазона является цефоперазон — цефалоспориин третьей генерации, который действует на чувствительные микроорганизмы в стадии активной мультимпликации путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной мембраны.

Условия отпуска. По рецепту.

Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов.

Регистрационное удостоверение МЗ Украины UA/3754/01/01 и UA/3754/01/02 от 09.11.2005.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Pfizer Н.С.Р. Corporation» в Украине:

02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29. Тел.: (044)-291-60-50.

* Галкин Д.В., Козлов Р.С. Современные возможности терапии тяжелых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций. — Фарматека, 2006, №4 (119).
www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1237&mid=1085056555&magid=100&full=1

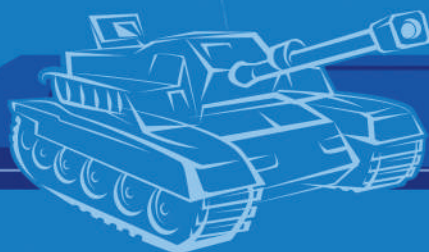


ТЯЖЕЛАЯ АРТИЛЛЕРИЯ



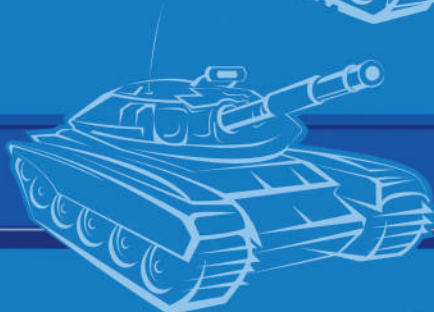
ЗИВОКС

ЛИНЕЗОЛИД



СУЛЬПЕРАЗОН

ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТМ



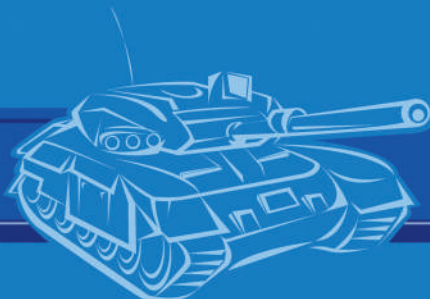
УНАЗИН

АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТМ



ДАЛАЦИН

КЛИНДАМИЦИН



ЦЕФОБИД

ЦЕФОПЕРАЗОН



роко використовують індекс APACHE II, який включає оцінку фізіологічного стану за 12–18 параметрами, залежно від модифікації Acute Physiological Score (APS), вік хворого та суму балів з урахуванням супутньої патології та планових і екстрених оперативних втручань [7, 28]. SAPS є спрощеною шкалою оцінки гострих функціональних порушень організму, зокрема відсутня необхідність реєстрації або розрахунку середнього артеріального тиску, виключені параметри газового складу крові, відсутні корекції з урахуванням супутньої хронічної патології, тощо. MODS є шкалою оцінки тяжкості поліорганної дисфункції, до уваги беруться основні системи, що є таргетними при АС: система зовнішнього дихання, нирки, печінка, система гемокоагуляції та фібринолізу, шлунково-кишковий тракт, серцево-судинна система. Більш специфічною для абдомінального сепсису є шкала SOFA, яка також застосовується для оцінки тяжкості системних порушень при сепсисі, включає оцінку дисфункції шести найбільш важливих систем 6 систем, при цьому спрощується оцінка серцево-судинної системи (САТ/ДАТ або необхідність застосування катехоламінів), функції нирок (діурез, рівень креатинінемії), тощо. MIPS більше стосується характеристики інтраабдомінального гнійно-деструктивного процесу, що також має значення в оцінці загального стану хворих на АС [8].

Разом із тим, усі бальні системи не дають повної можливості оцінити статус пацієнта, тому мета застосування окремих систем (MODS, SOFA) описання дисфункції органа чи системи з індивідуалізацією для окремого хворого. Ці системи дозволяють більшою мірою оцінити ефективності проведеного лікування, а не тільки виступають в якості критеріїв діагнозу АС [8].

Важливе місце у класифікації АС займає її етіологічна (мікробіологічна) складова. Відповідно, що і складає важливу особливість АС на відміну від інших видів хірургічного сепсису – у більшій кількості випадків АС викликається асоціаціями збудників, які складаються від 2 до 9 (у середньому $4,38 \pm 0,85$) мікроорганізмів серед збудників домінують умовно патогенні збудники – представники сімейства Enterobacteriaceae: *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*. Саме ці збудники найчастіше транслюкують в кров, містять у своїй структурі ендотоксин, який фактично запускає весь складний каскад патологічних змін в організмі при інтраабдомінальній інфекції, при цьому зменшення кількості збудників, наприклад при санації, не призводить до зниження рівня ендотоксинів грамнегативних ентеробактерій у кровеносному руслі і, відповідно, через цитокіновий механізм та синтез оксиду азоту, порушення гемокоагуляції створює інше вадне коло патогенезу АС [8, 41].

Іншими важливими збудниками АС є псевдо-

монади (*P. aeruginosa*), а також неспорутворюючі анаероби, особливо бактероїди і превотели. В загальній структурі інтраабдомінальної інфекції грампозитивні мікроорганізми займають одну третину. При інтраабдомінальних абсцесах різної локалізації встановлено перевагу анаеробних мікроорганізмів. У мікробіологічній структурі інтраабдомінальних інфекційних ускладнень, що виникли після операції або під час перебування хворого в стаціонарі, особливого значення набувають госпітальні штами збудників, у тому числі коагулазонегативні стафілококи, ентерококи, ентеробактер, ацинетобактер і псевдомонади. Ці мікроорганізми мають високу і полівалентну резистентність до антибіотиків, низьку афінність до фармакотерапевтичних засобів, що вкрай затруднює ефективне лікування хворих. Велику проблему представляють грамнегативні мікроорганізми, наприклад, *Acinetobacter spp.*, які стійкі до багатьох антибактеріальних препаратів [32].

Результати мікробіологічного дослідження є основою цілеспрямованого режиму системної етіотропної антибактеріальної терапії АС. Адекватність цього дослідження залежать від дотримання правил забору біологічного матеріалу. Для виявлення бактеріємії посів крові на гемокультуру слід брати по можливості раніше після початку підйому температури тіла чи знобіння, або за 1 год до очікуваного підйому температури тіла, до початку антибіотикотерапії. Рекомендують проводити від 2 до 4 заборів крові з інтервалом не менше 20 хв., оскільки збільшення частоти посівів суттєво підвищує імовірність виділення збудника. Тим не менш, бактеріємія виявляється не більш ніж у 5–47% хворих на АС залежно від причини його виникнення [8, 48].

Патогенез абдомінального сепсису включає (рис. 6) виділення мікроорганізмами факторів вірулентності (гіалуронідаза, ліпополісахарид, LPS зв'язуючий пептид), реакцію факторів та

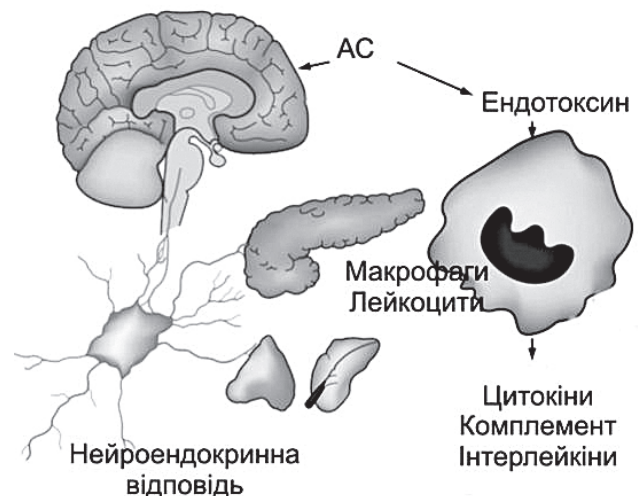


Рис. 6. Схема патогенезу абдомінального сепсису

механізмів неспецифічної резистентності організму та імунної реактивності (макрофаги, лейкоцити), синтез цитокінів, що призводить до появи клінічно важливих симптомів, таких як генералізована вазодилатація, зниження загального периферичного опору судин, порушення мікроциркуляції та проникливості судинної стінки, гіперемія, сладж та стаз синдром, порушення дифузії кисню та утилізації кисню тканинами [25, 35, 40]. Учасниками системної запальної реакції організму стають запальні та протизапальні цитокіни, фактори фібринолізу-протеолізу, неконтрольована активація гемокоагуляційного каскаду, комплемент, простагландини, кініни та вільні (некон'юговані) перекисні радикали.

Враховуючи особливості патогенезу абдомінального сепсису в його розвитку виділяють фази напруження, катаболічних розладів та анаболічну – реконвалесценції [4, 13]. Фаза напруження є первинною реакцією організму людини на мікробну агресію в умовах неспроможності механізмів та факторів протиінфекційної резистентності. Клінічно фаза напруження характеризується перевагою порушень циркуляторно-гемодинамічного характеру внаслідок реакції нервової системи та активації гуморальних факторів. Наприклад, зв'язаний ендотоксин грам-негативних мікроорганізмів володіє вазодилатативною активністю, яка у 20 разів перевищує ефект самого (неактивованого) ендотоксину [16]. У цій фазі відбувається пригнічення функціонального стану систем детоксикації організму (дихальної, гепато-ренальної, ШКТ). У фазі катаболічних розладів відбувається наростання прогресуючої дисфункції основних систем гомеостазу, підвищенням катаболізму білків, вуглеводів і жирів, декомпенсацією усіх видів метаболізму, водно-електролітного і кислотно-лужного стану.

Серед особливостей, які характеризують АС виділяють наявність поєднань тривало існуючих синхронних (черевна порожнина, ШКТ) і асинхронних, розділених по часу виникнення (нагноєна рана, катетери, дренажі, тампони) інфекційні процеси при АС. Іншою особливістю АС є те, що всі потенційні вогнища інфекції при АС можуть мати як клінічно виразний, так і прихований перебіг, що породжує проблеми диференційно-діагностичного плану і призводить до запізнілої діагностики, неефективного лікування та летальності. Важливим фактором, що обтяжує прогноз при АС є також кишечник, який виступає потужним джерелом мікрофлори і токсинів [1, 39, 41].

Сучасна концепція лікування хворих на абдомінальний сепсис включає декілька основних моментів. По-перше, це обов'язкове хірургічне втручання. Принцип радикального оперативного втручання побудований на повній і адекватній ліквідації всіх основних, додаткових і потенцій-

них джерел інфекційного процесу в черевній порожнині. Лікування і профілактика рецидиву внутрішньочеревного процесу забезпечуються обґрунтованим вибором одного або декількох методів: перитонеального лаважу з антисептиками у проточному або фракційному режимі та програмованою релапаротомією чи лапаростомією [8, 45].

Але після повного прийняття повторних програмованих лапаротомій, як універсального підходу до хірургічного ведення хворих з перитонітом та АС, з новою силою розгорілась дискусія про доцільність їх застосування [2, 30]. Серед переваг програмованих втручань основними є повноцінна санація очеревинної порожнини, своєчасна діагностика та контроль внутрішньочеревних ускладнень, можливість активного дренивання черевної порожнини. Недоліками є негативні системні наслідки повторних оперативних втручань, повторні травми черевної стінки та органів черевної порожнини. Тривала інтубація порожнинних органів, що підвищує ризик суперінфекції та нозокоміальної інфекції, ризик формування інтестинальних норниць, поліпрагмація та подовження тривалості стаціонарного лікування [4]. Таким чином, запрограмовані оперативні втручання повинні виконуватись по чітким показанням з урахуванням оцінки тяжкості стану хворих і прогнозу за бальними системами (APACHE II, SAPS), оптимального вибору часу та об'єму оперативного втручання, динамічної об'єктивізованої оцінки стану органів черевної порожнини (кишечника) та поширеності перитоніту, поєднання оперативного лікування із раціональною системною етіотропною антибактеріальною терапією, корекцією ентеральної дисфункції, детоксикацією [33].

Синдром ентеральної недостатності є патогмонічним для АС і виступає основним фактором патогенезу СПОД. При цьому синдромі створюються умови для неконтрольованої транслокації і підтримки септичного процесу навіть за умов повної ефективної санації первинного вогнища інфекції та очеревинної порожнини у цілому. Саме тому, при АС, на відміну від інших видів хірургічного сепсису вкрай важливо здійснювати дренивання ШКТ, ентеросорбцію та ентеросанацію. Не слід забувати і про можливість застосування методу колоносанації при АС, особливо панкреатогенного та гепатобіліарного походження. Іншим важливим компонентом корекції ентеральної дисфункції є раннє ентеральне харчування, комплекс стимуляції кишечника та застосування ентеропротекторів. Деконтамінацію кишечника необхідно поєднувати з активною терапією пробіотиками, які можна вводити не тільки через інкубаційний зонд, але й при колоносанації [8, 41].

Системна етіотропна антибактеріальна терапія абдомінального сепсису безпосередньо впли-

ває на етіологічний фактор АС, саме її слід розпочинати якомога раніше. Саме тут виникають основні труднощі здійснення антибіотикотерапії, оскільки точний перелік основних збудників у кожного конкретного індивідуума є невідомим. Саме тому, основним методом системної антибіотикотерапії АС залишається емпірична антибіотикотерапія [17]. Серед причин неефективності системної етіотропної антибактеріальної терапії абдомінального сепсису виділяють наступні: резистентність збудників, недостатня біодоступність фармпрепаратів, розвиток побічних і токсичних ефектів, які переважають клінічну ефективність антибіотика. Антибактеріальна терапія, будучи обов'язковим компонентом комплексного лікування АС суттєво доповнює хірургічне лікування, але не підміняє його. Системна етіотропна антибактеріальна терапія АС повинна здійснюватись у два етапи. Перший, емпіричний – максимально ранній початок лікування найбільш ефективним антибіотиком широкого спектру або їх комбінацією. Вибір антибактеріальних препаратів визначається тяжкістю стану хворого, локалізацією інфекції та імовірними збудниками. Наступний, цілеспрямований етап починається після отриман-

ня результатів бактеріологічного дослідження і включає застосування антимікробних препаратів вузького спектру [2].

Шляхами оптимізації антимікробної терапії АС є наступні: цілеспрямований вибір препаратів з урахуванням відомих даних про чутливість збудників АС; динамічний мікробіологічний контроль (моніторинг); поєднання різних шляхів і методів антибіотикотерапії; адекватна детоксикація та інтенсивна терапія, корекція метаболічних змін та порушень гомеостазу; блокада цитокіногенезу, покращання циркуляції [49].

Заклучення. Незважаючи на активний розвиток вчення про абдомінальний сепсис, розробку новітніх методів лікування, досягнення антици-токінової терапії, принципи лікування абдомінальної інфекції за останні сто років змінилися незначно. Застосування високоефективних, дороговартісних антимікробних препаратів, нові оперативні підходи все ще не дозволяють досягти задовільних результатів лікування хворих на АС. У найближчій перспективі не слід очікувати кардинальних "проривів" у розробці нових підходів по лікуванню АС, оскільки навіть патогенез цієї важкої недуги залишається "terra incognita".

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеев С.А., Гаин Ю.М., Бордаков В.Н. Кишечный гомеостаз при абдоминальном сепсисе. Руководство для врачей. – Минск: Изд-во БГАТУ, 2004. – 339 с.
2. Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции / Е.Б. Гельфанд, В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 3. – С. 29-33.
3. Даценко Б.М. Критерии диагностики и прогноза хирургического сепсиса / Б.М. Даценко, С.Д. Шаповал, А.В. Кирилов // Международный медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 84-90.
4. Дроняк М.М. Абдоминальный сепсис / М.М. Дроняк // Український Журнал Хірургії. – 2008. – № 1. – С. 100-104.
5. Криворучко І.А. Діагностика та комплексне лікування хворих на абдомінальний сепсис / І.А. Криворучко, С.М. Тесленко // Український Журнал Хірургії. – 2009. – № 1. – С. 77-80.
6. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. Под общей ред. Л.В. Усенко. – Д.: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 160 с.
7. Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А., Шаповалюк В.В. Сепсис и полиорганная недостаточность. – Кривой Рог: Минерал, 2005. – 466 с.
8. Сидорчук Р.І. Абдоминальний сепсис. – Чернівці, 2006. – Вид-во БДМУ. – 462 с.
9. Сидорчук Р.І. Абдоминальний сепсис: сучасний стан проблеми / Р.І. Сидорчук // Буковинський медичний вісник. – 2002. – № 3. – С. 234-237.
10. Шаповал С.Д. Хирургический сепсис. Критерии диагностики / С.Д. Шаповал, Б.М. Даценко, В.Б. Мартынюк и соавт. // Клін. хірургія. – 2007. – № 7. – С. 34-37.
11. Шевчук І.М. Застосування гемодіафільтрації on-line в комплексній ресуситації хворих з мультиорганною дисфункцією / І.М. Шевчук, В.В. Протас, О.М. Легун, Р.П. Герич // Наук. Вісн. Ужгород. Ун-ту. Серія Медицина. – 2006. – Вип.29. – С. 137-140.
12. Alberti C. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study / C. Alberti, Ch. Brun-Buisson, H. Burhardi et al. // Intensive Care Med. – 2002. – № 2. – P. 108-121.
13. Alejandria M.M. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review) / Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – CD001090.
14. Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C. Angus, W.T. Linde-Zwirble, J. Lidicker et al. // Crit. Care Med. – 2001. – Vol.29. – P. 1303-1310.
15. Balk R.A. Severe sepsis and septic shock: definition, epidemiology and clinical manifestation / R.A. Balk // Crit. Care. Clin. – 2000. – № 2. – P. 1-8.
16. Bernard G.R. Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes: National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. Consensus Statement / G.R. Bernard, G. Sopko, F. Cerra et al. // JAMA. – 2000. – №283. – P. 2568-2572.
17. Bochud P.Y. Antibiotics in sepsis / P.Y. Bochud, M.P. Glauser, T. Calandra // Intensive Care Med. – 2001. – Vol.27(Suppl. 1). – P. S33-S48.
18. Bone R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra et al. // Chest. –

1992. –Vol.101. – P. 1644-1655.
19. Bone R.C. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions / R.C. Bone // *Ann. Intern. Med.* –1991. – Vol.114. – P. 332-333.
 20. Brealey D. Multi-organ dysfunction in the critically ill: effects on different organs / D. Brealey, M. Singer // *J. R. Coll. Physicians Lond.* – 2000. – Vol.34. – P. 428-431.
 51. Brealey D. Multi-organ dysfunction in the critically ill: epidemiology, pathophysiology and management. / D. Brealey, M. Singer // *J. R. Coll. Physicians Lond.* – 2000. – Vol.34. – P. 424-427.
 22. Bunn F. Colloid solutions for fluid resuscitation / F. Bunn, P. Alderson, V. Hawkins // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001. – CD00319.
 23. Calandra T. The international sepsis forum consensus conference on definitions of the intensive care unit / T. Calandra, J. Cohen // *Crit. Care Med.* – 2005. – № 7. – P 1538-1548.
 24. Cardio-pulmonary complex proteolytic and fibrinolytic activity peculiarities under abdominal sepsis / R.I. Sydorhuk, P.D. Fomin, I.I. Sydorhuk, R.P. Knut, L.P. Sydorhuk // *GUT.* – 2004. – Vol.53 (Suppl VI). – P. A165-A166.
 25. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis / Cohen J. // *Nature.* – 2002. – №420. – P. 885-891.
 26. Dellinger R.Rh. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.Rh. Dellinger, J.M. Carlet, H. Mazur et al. // *Crit. Care Med.* – 2004. – № 3. – P. 858-873.
 27. Heyland D.K. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life / D.K. Heyland, W. Hopman, H. Coe et al. // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol.28. – P. 3599-3605.
 28. Hotchkiss R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / Hotchkiss R.S., Karl I.E. // *N. Eng. J. Med.* – 2003. – Vol.348. – P. 138-150.
 29. Intensive Care National Audit & Research Centre (UK). Personal communication. 2001.
 30. Jimenez M.F. Source control in the management of sepsis / M.F. Jimenez, J.C. Marshall // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol.27(Suppl. 1) . – P. S49-S62.
 31. Levy M.M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference / M.M. Levy, M.P. Fink, J.C. Marshall et al. // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1250-1256.
 32. Llewelyn M. Superantigens: microbial agents that corrupt immunity / M. Llewelyn, J. Cohen // *Lancet Infect. Dis.* – 2002. – Vol.2. – P. 156-162.
 33. Lynn W.A. Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches / W.A. Lynn, J. Cohen // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol.20. – P. 143-158.
 34. Mandell G., Bennett J., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. – Philadelphia, 2009. – Churchill Livingstone. – 1320 p.
 35. Opal S.M. Bench-to-bedside review: toll-like receptors and their role in septic shock / S.M. Opal, C.E. Huber // *Crit. Care.* – 2002. – Vol.6. – P. 125-136.
 36. Quartin A.A. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group / A.A. Quartin, R.M. Schein, D.H. Kett, P.N. Peduzzi // *JAMA.* – 1997. – Vol.277. – P. 1058-1063.
 37. Rangel-Frausto M.S. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) A prospective study / M.S. Rangel-Frausto, D. Pittet, M. Costigan et al. // *JAMA.* – 1995. – Vol.273. – P. 117-123.
 38. Sch nemann H.J. On behalf of the ATS Documents Development and Implementation Committee: An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations / Sch nemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2006. – №174. – P. 605–614.
 39. Stuber F. Effects of genomic polymorphisms on the course of sepsis: is there a concept for gene therapy? / F.Stuber // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol.12(Suppl. 17). – P. S60-S64.
 40. Sydorhuk R. Abdominal sepsis: efficacy of passive immunotherapy / R. Sydorhuk, P. Fomin, O. Sydorhuk, O. Kolomoiets, L. Sydorhuk, I.Sydorchuk // *Crit. Care.* – 2007. – Vol.1(Suppl 4). – P. 3.
 41. Sydorhuk R. Acute enteral dysfunction syndrome: relationship between gut microflora, antiendotoxin core antibodies EndoCab) and no levels create another vicious circle / R. Sydorhuk, P. Fomin, L. Sydorhuk, I. Sydorhuk // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol.35 (Suppl 1). – P. S247.
 42. Sydorhuk R. Elevated serum cholesterol: a new marker for abdominal sepsis? / R. Sydorhuk, P. Fomin, L. Sydorhuk, I. Sydorhuk // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol.35 (Suppl 1). – P. S242.
 43. Sydorhuk R.I. Aminotranferase activity under abdominal sepsis: multiple organ dysfunction syndrome / R.I. Sydorhuk, P.D. Fomin, I.I. Sydorhuk, R.P. Knut, M.V. Dykyy, L.P. Sydorhuk // *GUT.* – 2004. – Vol.53 (Suppl VI). – P. A164.
 44. Sydorhuk R.I. Hepatic and kidney tissue proteolytic and fibrinolytic activity under abdominal sepsis / R.I. Sydorhuk, P.D. Fomin, I.I. Sydorhuk, R.P. Knut, M.V. Dykyy, L.P. Sydorhuk // *GUT.* – 2004. – Vol.53 (Suppl VI). – P. A165.
 45. The International Sepsis Forum: Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol.27(Suppl. 1) . – P. S1-134.
 46. ver Elst K.M. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock / K.M. ver Elst, H.D. Spapen, D.N. Nguyen et al. // *Clin. Chem.* – 2000. – Vol.46. – P. 650-657.
 47. Vincent J.L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you / J.L. Vincent // *Crit. Care Med.* – 1997. – Vol.25. – P. 372-374.
 48. Wenzel R.P. Current understanding of sepsis / R.P. Wenzel, M.R. Pinsky, R.J. Ulevitch, L. Young // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol.22. – P. 407-412.
 49. Wenzel R.P. The impact of hospital-acquired bloodstream infections / R.P. Wenzel, M.B. Edmond // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001. – Vol.7. – P. 174-177.

АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС

(обзор литературы)

Фомин П.Д. 1, Сидорчук Р.И.2

*1Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца,
2Буковинский государственный медицинский университет*

В статье представлены результаты анализа современной литературы по вопросам этиологии, патогенеза и лечения абдоминального сепсиса. Приводятся данные летальности и развития полиорганной дисфункции при абдоминальном сепсисе, рассматриваются отдельные аспекты комплексного лечения и перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: Абдоминальный сепсис, исследование, лечение.

THE ABDOMINAL SEPSIS

Fomin P.D., Sydorchuk R.I..

*National State Medical University named after O.O. Bohomolets
Bukovinian State Medical University*

In the article the results of analysis of the contemporary literature on the questions of etiology, pathogenesis and treatment of abdominal sepsis have been presented. Data of mortality and development of multiple organ dysfunction under abdominal sepsis is presented, several aspects of multimodal treatment and perspectives for future studies are overseen.

Keywords: Abdominal sepsis, study, treatment.

СОВРЕМЕННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНОГО СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ С ОБШИРНЫМИ ОЖОГАМИ

Козинец Г. П., Цыганков В. П.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Несмотря на успехи в лечении больных с хирургической инфекцией, такое осложнение как сепсис продолжает оставаться далекой от разрешения проблемой, актуальность которой приобретает все большее значение. Генерализованные инфекционные осложнения определяют одни из самых высоких показателей летальности у данной категории больных, что в первую очередь связано с успехами развития приемов и методов интенсивной терапии пострадавших в результате травм, ожогов и иных острых состояний связанных с резким нарушением витальных функций организма, значительными успехами в разработке методов лечения больных в состоянии шока и возможности пролонгации жизни пострадавшего до периода развития осложнений инфекционного характера. Так, по данным разных авторов летальность при сепсисе колеблется от 20 до 35%, а при септическом шоке достигает 90% [1, 5, 6].

Сепсис – инфекционное заболевание с высокой летальностью, характеризующееся широким спектром клинических проявлений, генерализованной воспалительной реакцией и гематогенной диссеминацией возбудителя. Современные исследования рассматривают септическую патологию как динамический процесс инициируемый микробной флорой и запуском про- и противовоспалительного каскада медиаторных реакций, модулирующих состояние эндотелия [4, 11, 17].

Традиционно считалось, что наиболее частыми возбудителями сепсиса являются грамотрицательные микроорганизмы, однако наблюдения и клинические исследования последних 20 лет доказали основополагающую роль грамположительных микроорганизмов в развитии септических осложнений и в настоящее время отмечено, что более 50% всех бактеремий связано с грамположительной флорой [14, 19]. Коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк, *Enterococcus faecalis* стали одними из наиболее частых возбудителей сепсиса. Признано, что изменения этиологии сепсиса связано с селекцией резистентных грамположительных микроорганизмов, увеличением использования сосудистых катетеров, длительном

нахождением тяжелых больных на искусственной вентиляции легких, широким внедрением инвазивных методов исследований [2, 7, 10, 12, 13, 15, 18].

Этиология сепсиса у обожженных разнообразна – все виды микроорганизмов, которые заселяют ожоговую рану могут вызывать его развитие. Наиболее частыми возбудителями сепсиса являются *S.aureus* и *P.aeruginosa*, которые выделяются из ожоговых ран у 70–80% больных, преобладая также в гемокультурах больных сепсисом. При изучении гемокультур большинство исследователей отмечает «преимущество» грамположительной флоры (соотношение высеваемости штаммов *S.aureus* и *P.aeruginosa* в посевах крови больных с ожоговым сепсисом составляет 2:1). Реже возбудителем сепсиса является *E.coli*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, бета-гемолитический стрептококк, анаэробные бактерии. При выделении этих микроорганизмов из раны, а тем более в гемокультуре, прогноз обычно неблагоприятен. В последние годы участились случаи сепсиса, вызванного патогенными грибами, по большей части рода *Candida*, реже *Actinomycetes*, *Phycomycetes*, *Zygomycetes*. Наиболее сложное и тяжелое положение при сепсисе отмечается при выделении в гемокультуре ассоциации микроорганизмов [7, 14]. Так же отмечается, что и необожженная кожа может явиться источником эндогенного инфицирования тяжелообожженных. По имеющимся данным сепсис у ряда тяжелообожженных был вызван микроорганизмами выделенными из неповрежденных участков кожи пациента в момент его поступления в стационар. Доказано, что источником первичной контаминации ожоговой раны является микрофлора желудочно-кишечного тракта пострадавшего. В эксперименте на животных показано, что микроорганизмы из ЖКТ попадают в кровоток задолго до инфицирования раны (феномен транслокации).

Одним из залогов успешного лечения больных с обширной термической травмой является борьба с инфекцией и предотвращение вторичного и перекрестного инфицирования ожоговых ран. В настоящее время, когда разработаны и внедряются схемы терапии ожогового шока, тактики

оперативного лечения, позволяющие успешно компенсировать явления органной недостаточности вызванные обширным термическим повреждением, основное количество неблагоприятных исходов ожоговой болезни составляют пострадавшие с развившимися генерализованными осложнениями инфекционного характера. Ранняя адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем в профилактике и лечении сепсиса.

Для успешного лечения требуется проведение внутривенной антибиотикотерапии к подозреваемому возбудителю – это основной пункт в лечении сепсиса, не требующий обсуждения. Назначение препарата требуется выполнить в возможно ранние сроки. Во избежании развития резистентной микрофлоры коррекцию антибактериальной терапии проводят раз в 48–72 часа, при подозрении на неэффективность назначенной антибиотикотерапии. Антибиотик должен быть «адекватен» инфекции.

Цель и задачи исследования: повышение эффективности профилактики и лечения инфекционных осложнений генерализованного характера вызванных грамположительной флорой для улучшения исходов ожоговой болезни у тяжелообожженных;

определить эффективность использования разнообразных современных антибактериальных препаратов у больных с обширной термической травмой и разработать наиболее эффективные схемы их применения.

В современных условиях появления и распространения антибиотикорезистентных возбудителей, особенно среди грамположительных микроорганизмов, выбор эффективных препаратов и схем антибактериальной терапии затруднен. Наиболее часто применяемыми при лечении инфекции препаратами являются беталактамы, аминогликозиды, макролиды, гликопептиды и др. Однако каждая группа препаратов имеет свою специфическую фармакокинетику и отличается особенностями антимикробного действия и путями реализации антимикробного эффекта [8], без учета которых назначение препарата или их комбинации может оказаться малоэффективной, а в худшем случае, нанести вред состоянию пациента.

Аминогликозиды сохраняют свое значение как эффективные средства лечения инфекций, вызываемых преимущественно грамотрицательными микроорганизмами. Новые аминогликозиды высокоэффективны в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий.

С учетом полимикробной этиологии раневой инфекции, обязательного анаэробно-аэробного состава ассоциаций в области ожоговой раны, особенно на ранних стадиях ожоговой болезни, аминогликозиды назначаются по показаниям в

сочетаниях с бета-лактамами и антианаэробными антибиотиками.

Фторхинолоны. Группа хинолонов – многочисленная группа антибактериальных лекарственных препаратов, обладающих сходным механизмом действия: ингибированием синтеза бактериальной ДНК. Фторхинолоны хорошо проникают в ткани и жидкости организма, альвеолярные макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты, желчевыводящие, дыхательные пути, легкие, слизистую желудочно-кишечного тракта, почки, половые органы, мочу, слюну, мокроту, желчь, альвеолярную жидкость. Концентрации фторхинолонов во многих тканях близки к сывороточным или превышают их. Все фторхинолоны подвергаются метаболизму с образованием неактивных метаболитов и медленно выводятся из организма почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, а также с желчью и фекалиями.

Фторхинолоны – высокоэффективные лекарственные средства. Область применения препаратов второго поколения – как правило, внутрибольничные инфекции различного генеза и локализации: инфекции дыхательных путей, брюшной полости, кожи и мягких тканей, костей и суставов, септицемия, бактериемия. Фторхинолоны III–IV поколений являются препаратами выбора в лечении внебольничных инфекций, вызванных пенициллин-резистентными штаммами *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*. Они применяются для лечения инфекций дыхательных путей, костей и мягких тканей, урогенитальных инфекций. Такие препараты, как тровафлоксацин и моксифлоксацин, обладающие очень широким спектром антимикробной активности, включая также анаэробные микроорганизмы и метициллин-резистентные стафилококки, в перспективе могут быть средствами выбора при эмпирической терапии наиболее тяжелых инфекций в стационаре – внебольничной пневмонии тяжелого течения, респираторно-ассоциированной пневмонии, сепсиса, смешанных аэробно-анаэробных интраабдоминальных и раневых инфекций. Спектр действия хинолонов I поколения ограничивается влиянием на некоторые грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*. У II поколения хинолонов (ранние фторхинолоны) значительно возросла активность в отношении широкого спектра грамотрицательных аэробных микроорганизмов, в том числе множественно-резистентных, а также золотистых стафилококков. С момента внедрения в клинику и по настоящее время лидирующее положение занимают четыре монофторированных представителя II поколения фторхинолонов: цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин и норфлоксацин. Цiproфлоксацин (ципробай, ципринол) иначе называют

«золотым стандартом» фторхинолонов. Результатом научных изысканий явилось создание фторхинолонов III и IV поколений, антибактериальное действие которых по отношению к грамотрицательным микроорганизмам не уступает действию препаратов II поколения (кроме синегнойной палочки). Что касается грамположительной флоры, то в данном случае новые фторхинолоны существенно превосходят ранние. Кроме того, препараты IV поколения эффективны также в отношении неспорообразующих анаэробов, в том числе в отношении штаммов, устойчивых к действию ранних фторхинолонов. В клиническую практику постепенно входят такие новые фторхинолоны, как левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, ситафлоксацин, клинафлоксацин и др. Перечисленные препараты традиционно более активны в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов (особенно моксифлоксацин, гатифлоксацин и гемифлоксацин). По активности в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов они уступают ципрофлоксацину.

Беталактамы (беталактамы) являющиеся наиболее эффективными средствами современной антибиотикотерапии. Они обладают бактерицидным типом действия, высокой активностью в отношении прежде всего грамположительных бактерий, быстрым наступлением антибактериального эффекта и преимущественным влиянием на бактерии в стадии пролиферации. Беталактамы способны проникать в клетку и воздействовать на находящиеся внутри нее возбудители; в процессе лечения к ним медленно развивается устойчивость микроорганизмов. Беталактамы антибиотиков обладают низкой токсичностью для макроорганизма и хорошей переносимостью даже при длительном применении больших доз. К этой группе антибиотиков относятся хорошо известные пенициллины и цефалоспорины. Однако, за последние десятилетия эффективность данных групп антибиотиков значительно снизилась из-за появления все большего количества штаммов микроорганизмов обладающих резистентностью к данным группам антибиотиков. Особенно это присуще штаммам стафилококка, который и является одним из ведущих в развитии грамположительного сепсиса у обожженных.

Группа цефалоспоринов: цефалоспорины представляют один из наиболее обширных классов антимикробных препаратов. В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

В настоящее время цефалоспориновые антибиотики занимают ведущее место при лечении инфекций в стационаре различной локализации. Широкий спектр антибактериальной активности, хорошие фармакокинетические характеристики, низкая токсичность, хорошая сочетаемость с другими антибактериальными средствами делают цефалоспорины препаратами выбора при многих инфекциях. В тоже время ограничением применения цефалоспоринов является развитие резистентных к ним штаммов микроорганизмов в результате продукции бактериями β -лактамаз. Особенно эта проблема стала актуальна в последние годы в Украине из-за широкого применения цефалоспоринов. Неоправданно широкое и бесконтрольное применение цефалоспоринов III поколения привело в конечном итоге к появлению резистентных госпитальных штаммов, что и стало единственным, но очень серьезным ограничением в использовании этой группы антибиотиков. Развитие устойчивости связано с продукцией бактериями плазмидных β -лактамаз расширенного спектра, а также гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз, способных инактивировать цефалоспорины III поколения. Появление и накопление таких штаммов наиболее вероятно в отделениях, где по тяжести состояния более 70–80% пациентов получают антибиотики, например, отделения интенсивной терапии и реанимации, отделения гнойной хирургии.

В клинической практике известны два цефалоспорины IV поколения – цефепим и цефпиром.

После широкого внедрения в клинику антисинегнойных β -лактамов, современных аминогликозидов, фторхинолонов и карбапенемов проблема госпитальных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, казалась, несколько отступила. Но в стационарах возникли новые трудности, которые необходимо преодолевать: это резистентность других грамотрицательных бактерий, а также суперинфекции, вызванные множественноустойчивыми стафилококками, энтерококками и другой грамположительной флорой [9].

Для профилактики и лечения ранних септических осложнений в клинической практике все большее место находят карбапенемы.

Карбапенемы относятся к беталактамам. Представители: имипенем (Тиенам) и меропенем (Меронем).

По сравнению с пенициллинами и цефалоспорины, они: 1) более устойчивы к гидролизующему действию бактериальных беталактамаз, в том числе беталактамаз расширенного спектра; 2) обладают более широким спектром активности; 3) способны быстрее проникать через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и, кроме того, оказывать в отношении них выраженный постантибиотический эффект. Карба-

пенемы оказывают мощное бактерицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной стенки бактерий.

Спектр активности. Карбапенемы имеют один из наиболее широких спектров действия, подавляя многие грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы. К карбапенемам чувствительны стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, включая *S. pneumoniae* (по активности в отношении антибиотикорезистентных стрептококков карбапенемы уступают ванкомицину), гонококки, менингококки. Имипенем действует на *E. faecalis*. Карбапенемы высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, ацинетобактер, морганелла), в том числе в отношении штаммов, резистентных к цефалоспорином III–IV поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам. Несколько ниже активность в отношении протей, серраций, *H. influenzae*. Большинство штаммов *P. aeruginosa* изначально чувствительны, но в процессе применения карбапенемов отмечается нарастание резистентности. Карбапенемы высокоактивны в отношении спорообразующих (кроме *C. difficile*) и неспорообразующих (включая *B. fragilis*) анаэробов. Вторичная устойчивость микроорганизмов (кроме *P. aeruginosa*) к карбапенемам развивается редко. Для устойчивых возбудителей (кроме *P. aeruginosa*) характерна перекрестная резистентность к имипенему и меропенему.

Фармакокинетика. Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. Карбапенемы не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации. Применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая назокомиальные, при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии.

Исходя из данных литературы, собственных наблюдений определено, что более эффективным, при явлениях сепсиса вызванного грамположительной флорой, применение имипенема, как более активного в отношении *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* и других стафилококков, не продуцирующих коагулазу, которые в большинстве случаев вызывают септическое состояние у больных с ожогами.

Гликопептиды природные антибиотики – ванкомицин и тейкопланин «Таргоцид». В настоящее время гликопептиды являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA,

MRSE, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам. Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и КНС действуют бактериостатически. Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

Фармакокинетика. Гликопептиды практически не всасываются при приеме внутрь. Биодоступность тейкопланина при в/м введении составляет около 90%. Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе. Период полувыведения ванкомицина при нормальной функции почек составляет 6–8 ч, тейкопланина – от 40 до 70 ч. Длительный период полувыведения тейкопланина дает возможность назначать его один раз в сутки.

Показания: инфекции, вызванные MRSA, MRSE. Стафилококковые инфекции при аллергии к β-лактамам. Тяжелые инфекции, вызванные *Enterococcus spp.*, *S. jeikeium*, *V. cereus*, *F. meningosepticum*. Эмпирическая терапия угрожающих жизни инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию: катетер-ассоциированный сепсис.

Отличия тейкопланина «Таргоцид» от ванкомицина:

- более активен в отношении MRSA и энтерококков,
- менее активен в отношении КНС,
- более длительный период полувыведения,
- реже вызывает почечную недостаточность,
- может вводиться путем медленной в/в инфузии или струйно.

Данные отличия позволяют нам рекомендовать именно «Таргоцид» для лечения генерализованных инфекционных осложнений вызванных грамположительной флорой у больных с обширной термической травмой.

Однако, следует отметить, что мы воздерживаемся от назначения гликопептидов у больных в остром периоде ожоговой болезни, так как в этом периоде рана контаминирована смешанной флорой и для профилактики или лечения септических осложнений требуется использование препаратов более широкого спектра действия или комплекса антибиотиков разнонаправленного действия, а совместное использование тейкопланинов с иными группами антибиотиков в значительной мере повышает риск побочных эффектов от их применения.

Появление штаммов энтерококков и стафилококков устойчивых к ванкомицину, и потенциальная угроза их широкого распространения обусловили потребность во внедрении в медицинскую практику новых препаратов, активных в отношении множественноустойчивых грамполо-

Предлагаемые схемы антибиотикотерапии у больных с обширной ожоговой травмой

Сутки после травмы	Основная	Резервная
1–10	Карбапенемы + нитроимидазолы	Цефалоспорины IV поколения + аминогликозиды + нитроимидазолы
11–20	Цефалоспорины III поколения + аминогликозиды + нитроимидазолы	Фторхинолоны III–IV поколения
21–30	Гликопептиды	Цефалоспорины III поколения
Более 30	Полусинтетические пенициллины с ингибиторами β лактамаз	Фторхинолоны II поколения

ложительных микроорганизмов [3].

В настоящее время появился новый класс синтетических антимикробных средств – *оксазолидиноны* и первым его представителем является линезолид («Зивокс»). В Украине зарегистрирован в конце 2004 года.

Механизм действия Зивокса связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки на ранних этапах, что препятствует развитию перекрестной резистентности к ряду других групп антибиотиков.

Препарат активен по отношению ко всем клинически значимым грамположительным возбудителям, доказана клиническая эффективность при метициллинрезистентных и ванкомицинрезистентных штаммах [16].

Основываясь на данных литературы, собственных методах исследования в нашей клинике разработаны и применяются следующие схемы антибактериальной терапии направленные на раннюю профилактику и лечение генерализованных инфекционных осложнений у тяжелообожженных (табл. 1).

Предложенные схемы отображают динамику использования антибактериальных препаратов согласно периодам течения тяжелой ожоговой болезни с учетом изменений пейзажа микрофлоры, вегетирующей на ранах и в биологических средах пострадавшего. Так в период ожогового шока, острой ожоговой токсемии микрофлора ожоговых ран представлена, как правило, ассоциатами условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, что требует использования препаратов оказывающих преимущественное действие на данные микроорганизмы. В дальнейшем, основными возбудителями ожоговой инфекции являются *S.aureus* и *Ps.aeruginosa*, при этом наибольшую опасность представляют госпитальные штаммы стафилококка, об-

ладающие высокой степенью резистентности к антимикробным препаратам. По мере очищения ран от некротических тканей, оперативного восстановления кожного покрова и эпителизации поверхностных ожоговых ран определяется существенное снижение кантаминации пострадавшего грамотрицательной микрофлорой, однако опасность развития (или дальнейшего течения) инфекционных осложнений вызванных высоковирулентными штаммами стафилококка остаются и требуют дальнейшего использования высокоэффективных антибактериальных препаратов. И только при успешном купировании генерализованных инфекционных осложнений у тяжелообожженного, после восстановления утраченного кожного покрова и стабилизации общего состояния, антибактериальная терапия может приобрести профилактический характер и длиться вплоть до заживления донорских участков и подготовки выписки больного из стационара.

Таким образом, системная антибактериальная терапия наряду с такими методами лечения, как лечение в абактериальной среде, своевременная хирургическая обработка или эксцизия ожоговой раны, иммунотерапия и иммунопрофилактика, энтеральное и парентеральное питание и другими, являются важным методом борьбы с инфекцией ожоговой раны и инфекционными осложнениями ожоговой болезни. Рост количества полирезистентных штаммов микроорганизмов, высеваемых из ожоговых ран, в основном штаммов *S.aureus*, обладающих высокой устойчивостью к большинству применяемых сегодня противомикробных средств, приводит к необходимости применения новых эффективных антибактериальных препаратов для борьбы с ожоговой инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альес В. Ф., Миронов П. И., Шадчиев А. П. Этиология, эпидемиология и классификация сепсиса у детей // Анест. И реаниматол. – 2002. – № 1. – С.63–66.
2. Белобородов В. Б. Проблема нозокомиальной инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии и роль карбапенемов // Клин. фармакология и терапия. –1998. –N 7. – С.13–16.
3. Грудинина С. А. и соавт. Антибиотики и химиотерапия, Т. 46. № 2. 2002. с. 12–17.
4. Миронов П. И., Руднов В. А. Проблемы и перспективные направления коррекции медиаторного ответа при сепсисе // Анест и реаниматол. – 1999. – № 3. – С. 52–54.
5. Светухин А. М., Саркисов Д. С., Жуков А. О. хирургический сепсис – определение понятия. Вопросы терминологии // Хирургия. – 1999. – № 10. – С. 10–12.
6. Шаповал С. Д. Аналіз летальності у хворих на сепсис в умовах спеціалізованого септичного стаціонару // Львів. Мед.часопис. – 2001. – № 3. – С. 107–108.
7. Яковлев С. В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. – М.,1997. – 148 с.
8. Яковлев С. В., Ухин С. А. Азитромицин: основные свойства, оптимизация режимов применения на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров // Ліки України. – 2008. – № 1. – С. 50–56.
9. Яковлев С. В. Цефепим – цефалоспориновый антибиотик 4-го поколения; Антибиотики и химиотерапия, 1999; 44(7): 32–7.
10. Bone R. Arch Int Med 1994; 154: 26–34.
11. Bone R. C. The patogenesis of sepsis // Ann. Int. Med. – 1991. –Vol. 115 – P. 457–469.
12. Chambers H. Emerg Infect Dis 2001; 7: 2–8.
13. Kleft H, Hoepelman A, Zhou W. et al. Arch Int Med 1993; 153: 2241–7.
14. Magliacani G., Stella M., Calcagni M. Antimicrobial therapy problems in burn sepsis. Ann.Medit.Burns Club. 1994, 7, 2, 84–87
15. Opal S, Cohen J. Crit care Med 1999; 27: 1608–16.
16. Peery C. M. & Jarvis B. Drugs 2001. 61/4; 525–51
17. Rengel-Fausto M, Pittet D, Costigan M. JAMA 1995; 273: 117–23.
18. Sands K. E., Bates DW, Lancken PN. et al. JAMA 1997; 278: 234–40.
19. Sanyal S. C., Mokaddas E. M., Gang R. K., Bang R. L. Microbiologi of septicaemia in burn patients, Ann. Of burns and fire dis., V.XI, № 1., 1998, 19–22

АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Криворучко И. А., Сивожелезов А. В.

Харьковский национальный медицинский университет

Сепсис – одна из важнейших проблем экстренной хирургии. Частота летальных исходов при сепсисе (системный воспалительный ответ + наличие инфекционного заболевания) составляет 15%, увеличиваясь до 20% у пациентов с тяжелым сепсисом (сепсис + органная недостаточность) и до 45–85% при септическом шоке (тяжелый сепсис + рефрактерная гипотензия). Эти показатели стимулируют постоянный активный поиск учеными новых эффективных методов терапии данного состояния [1–6, 10, 13, 16, 17]. На состоявшейся в 1991 году в Чикаго конференции обществ пульмонологов и реаниматологов (ACCP/SCCM) были определены критерии сепсиса [12], значимость которых для утверждения единых представлений об этой клинической проблеме до сих пор не получила адекватной оценки со стороны ряда ведущих специалистов в Украине. Прежде всего было предложено определение инфекции как реакции организма-хозяина на наличие живых микроорганизмов или их инвазию и размножение в стерильных до того полостях и средах организма. Принципиально важным стало определение сепсиса как системной воспалительной реакции на инфекцию. При этом критерии системной воспалительной реакции – тахикардия, тахипноэ, температурная реакция и изменения со стороны «белой» крови – были представлены в количественной форме, позволяющей провести разграничительную черту, выделить и изучить определенную категорию больных. Определение «тяжелого сепсиса» как сепсиса, сопровождающегося органной недостаточностью, однозначно выделило в проблеме инфекционных генерализованных воспалительных реакций наиболее тяжелую и проблемную группу. Столь же конкретным и очерченным стало определение септического шока как синдрома гиподинамии, вызванного инфекцией (снижение систолического артериального давления – АД до 90 мм рт.ст. и ниже при доказанном источнике инфекционного процесса), несмотря на адекватное восполнение гиповолемии.

Унификация критериев диагноза позволила составить представление о распространенности сепсиса в отдельных регионах мира. В США ежегодно диагностируется более 700 тыс. случаев тяжелого сепсиса, т. е. около 2 тыс. случаев ежедневно. Септический шок развивался в 58%

случаев тяжелого сепсиса. В итоге сепсис является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии некоронарного профиля и занимает при этом 11-е место среди всех причин смертности населения. В ходе многоцентрового эпидемиологического проспективного исследования, охватившего 14 364 пациента 28 ОРИТ Европы, Израиля и Канады, установлено, что на пациентов с сепсисом приходится 17,4% (сепсис, тяжелый сепсис, СП) от всех больных, прошедших через интенсивный этап лечения, при этом в 63,2% случаев он являлся осложнением госпитальных инфекций [1–4].

В классификации абдоминального сепсиса структурно выделяются три формы – перитонеальная, панкреатогенная, интестинальная [1–6]. Каждая из них характеризуется специфической клинической картиной в связи с различными рецепторным полем и бактериологической составляющей. Планируя антимикробную терапию, мы должны учитывать как флору, вегетирующую в этих зонах, так и способность антибиотиков к созданию максимальной концентрации в пораженном органе. Микробиология абдоминального сепсиса носит полимикробный характер с участием широкого спектра аэробных и анаэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий, основное место среди которых занимают представители энтеробактерий, псевдомонады, а также неспорообразующие анаэробы, особенно – бактероиды, а также грибы. Известно, что применительно к организму человека, воспаление заключается в изменении состояния сосудистого ложа, соединительной ткани и крови. Позитивный смысл его – удаление «чужого», органического или неорганического повреждающего агента и восстановления морфофункционального состояния поврежденной ткани. Как известно, в ответ на воспаление и повреждение в организме происходит ряд взаимосвязанных процессов: реакция эндотелия сосудов, нарушения микроциркуляции, экссудация и клеточная пролиферация, уничтожение чужеродных агентов путем фагоцитоза с последующей регенерацией и репараций поврежденных структур. Все эти процессы последовательно регулируются сложной системой биологических факторов – медиаторов воспаления. В зависимости от силы, длительности воздействия повреждающего агента, а также

– от реактивности организма воспаление приобретает более или менее выраженные признаки патологического процесса [2, 5, 6, 13].

При распространенном перитоните, инфицированном панкреонекрозе и острой непроходимости кишечника в пределах воспалительного ответа реализуются патогенетические механизмы противоинфекционной защиты. Организм больного можно рассматривать как совокупность большого числа клеток, взаимодействующих между собой по сложным законам. Гибель части из них сопровождается нарушением функционирования отдельного органа или системы. В нормальных условиях постоянство клеточного состава организма человека поддерживается за счет двух противоположных процессов: деления клеток и их гибели. Важно отметить, что процессы пролиферации и отмирания клеток находятся в динамическом равновесии. При возникновении повреждающих факторов гибель клеток начинает преобладать и происходит манифестация заболевания. Так, исследование транспорта кислорода при абдоминальном сепсисе показало, что больных с количеством баллов по шкале АРАСНЕ II <10 баллов доставка, потребление и экстракция O_2 свидетельствуют об относительно адекватной реакции гемического и циркуляторного компонентов кислорода в ответ на развитие патологического процесса брюшной полости [2]. У больных до 20 баллов по шкале АРАСНЕ II повышение доставки не отвечает требованиям и возможностям обеспечения тканей O_2 , что приводит к резкому повышению экстракции с развитием гемической и циркуляторной гипоксии. У больных с количеством баллов по шкале АРАСНЕ II >20 баллов в результате гиподинамического режима кровообращения и снижения объемного содержания O_2 в артериальной и смешанной венозной крови, несмотря на то, что уровень доставки нормальный, но потребление и экстракция O_2 резко снижены. При этом были подтверждены данные, свидетельствующие о том, что нарушения системной и спланхической оксигенации, нарушение экосистемы кишечника и неадекватное обеспечение его O_2 способствуют транслокации бактерий по двум основным путям: мезентериальные лимфоузлы => грудной лимфатический проток => системный кровоток через и воротная вена => печень => системный кровоток, что реализовывалось через активацию макрофагов и выделение ими медиаторов, а также через нарушение процессов фагоцитоза [2].

При исследовании содержания антител классов А, М и G к липополисахариду (анти-ЛПС-IgA, -IgM и -IgG) кишечной палочки *Escherichia coli K30* нами было установлено, что среднее содержание анти-ЛПС-Ig всех классов превышает контрольные показатели до релапаротомии, причем в группе умерших больных их уровень был самый высокий и превышал таковой у здоровых

доноров в 10–20 раз ($P < 0,01$). При дальнейшем изучении результатов исследования обнаружено, что у всех больных в первые 6 часов после повторного оперативного вмешательства наблюдалось снижение концентрации анти-ЛПС-Ig всех классов. Это объясняется массивным поступлением в кровоток ЛПС грамотрицательных микроорганизмов и последующим связыванием его антителами, циркулирующими в крови. Причем, это снижение концентрации антител более выражено при неблагоприятном течении послеоперационного периода, что можно объяснить потерей барьерной функции органами ЖКТ, выраженностью патологических процессов и наиболее массивным поступлением ЛПС в общий кровоток. При дальнейшем анализе выяснилось, что у пациентов с абдоминальным сепсисом при благоприятном течении послеоперационного периода после релапаротомии наблюдался рост уровня Анти-ЛПС-Ig всех классов. Уровень Анти-ЛПС-Ig достигал исходных значений, в среднем, через 48 час, а на 10–14 сутки после реэксплорации брюшной полости уровень анти-ЛПС-IgA превышал исходные показатели почти в 1,9 раза, анти-ЛПС-IgM – в 2,1 раза и анти-ЛПС-IgG – в 1,7 раза ($P < 0,001$). У пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом после выполнения релапаротомии вслед за снижением концентрации анти-ЛПС-Ig, всех классов при благоприятном течении послеоперационного периода также наблюдался рост уровня антител, концентрация которых достигала исходных значений, в среднем, через 48 часов после последней лапаросанации. На 10–14 сутки после последней лапаросанации у этой категории пациентов уровень анти-ЛПС-IgA превышал исходные показатели, регистрируемые до первой релапаротомии, почти в 1,3 раза, анти-ЛПС-IgM – в 1,4 раза и анти-ЛПС-IgG – в 1,8 раза ($P < 0,001$). Полученные данные позволяют предположить, что при благоприятном течении послеоперационного периода уровень адаптационно-приспособительных механизмов оказался достаточным для «системного управления» патологическими процессами у этой категории больных. При летальном исходе наблюдали стойкое снижение концентрации анти-ЛПС-Ig всех классов, что можно объяснить интенсивной транслокацией микроорганизмов и массивным поступлением эндотоксина в общий кровоток, с которым связывались имеющиеся в крови анти-эндотоксиновые антитела. Уменьшение концентрации этих антител происходило почти в 10–30 раз и, в конечном итоге, их уровень в сравнении с исходными показателями составил: анти-ЛПС-IgA – 10,3%, анти-ЛПС-IgM – 5,4% и анти-ЛПС-IgG – 3,2% ($P < 0,01$) [2].

К сожалению, предложение использования моноклональных антител для лечения сепсиса, эффективность которых так и не смогла выйти за

пределы доклинической стадии исследований, не оправдало надежд специалистов, занимающихся этой проблемой. Один из таких примеров – фактор некроза опухолей α (ФНО- α), являющийся ранним медиатором иммунного ответа на инфекцию. Несмотря на хорошие результаты применения моноклональных антител к ФНО- α , полученные на моделях сепсиса у животных, ни в одном из 9 опубликованных клинических исследований (фаза II/III) не было выявлено статистически значимых преимуществ этого метода лечения с точки зрения влияния на выживаемость при тяжелом сепсисе. Исследователи отчасти объясняют это тем, что у большинства пациентов с сепсисом на момент поступления в стационар и включения в исследование ранний ответ на ФНО- α уже завершился, и, следовательно, терапия моноклональными антителами к ФНО- α в конечном итоге значительно не влияла на летальность [13, 17].

Исследования иммунных нарушений при абдоминальном сепсисе показало, что у всех больных, независимо от тяжести патологического процесса в брюшной полости, преобладал комбинированный тип иммунных нарушений, который характеризовался, в основном, недостаточностью одновременно клеточного, гуморального звеньев иммунитета и фагоцитарной функции нейтрофилов [2]. Этот тип нарушений отмечен у 69,7% больных с абдоминальным сепсисом (первая группа) и у 89,8% пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом (вторая группа). Клеточный тип иммунных нарушений отмечен у 20,1% больных первой и у 1,9% больных второй клинической группы. У всех обследованных больных не было отмечено как изолированных нарушений за счет недостаточности фагоцитарной функции нейтрофилов, так и нормальных показателей иммунного статуса. При сравнительном изучении состояния иммунной системы у больных первой клинической группы выявлено снижение содержания абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3) в обеих группах по сравнению с референтными величинами, достоверно значимое ($P < 0,05$) снижение субпопуляций Т-хелперов (CD4) – $32,4 \pm 2,3\%$ и CD4/CD8 (ИРИ) – $2,8 \pm 0,98$, повышение экспрессии антигенов моноцитов (HLA-DR) в среднем на 49,7% ($P < 0,001$). При этом активация гуморального звена иммунитета проявлялась увеличением CD22 ($22,3 \pm 6,2\%$), что на 30,4% и 61,9% было выше средних референтных величин и показателей, зарегистрированных во второй группе больных ($P < 0,001$). Исследования экспрессии антигенов молекул адгезии показали (табл. 2), что у пациентов, вошедших в первую группу, уровень CD54 (ICAM-1) не отличался от нормальных референтных величин ($10,5 \pm 6,8\%$), а уровень CD50 (ICAM-3) был повышенным до $26,3 \pm 18,8\%$ ($P < 0,05$), что свидетельствует о высоком уровне экспрессии ICAM-3

на активированных лейкоцитах. У пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом был повышен как уровень CD50, так и CD54, что в среднем составило $35,8 \pm 16,2\%$ и $37,6 \pm 11,7\%$, соответственно ($P < 0,001$). Подобные изменения могут свидетельствовать о высоком уровне экспрессии изучаемых антигенов на активированных лейкоцитах и эндотелиальных клетках. У этой категории больных также была значительно снижена экспрессия антигенов моноцитов (HLA-DR) до $7,3 \pm 3,9\%$ ($P < 0,001$), что свидетельствовало об их деактивации, обусловленной микробными и тканевыми повреждающими факторами. Снижение функции Т-супрессоров у больных первой группы, по всей видимости, ведет к преобладанию стимулирующего влияния Т-хелперов, в том числе и на В-лимфоцитах. При этом количество В-лимфоцитов (CD22) в первой группе больных превышает нормальные референтные значения, что может привести к повреждению собственных тканей организма. У пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом наблюдается снижение как уровня Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров, так и клеток, экспрессирующих рецепторы к Т-лимфоцитам, что свидетельствует об истощении иммунной системы у пациентов данной клинической группы. Кроме того, у этой категории больных отмечено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Известно, что хемоаттрактантами для нейтрофилов являются микробные факторы (формилпептиды, пептидогликаны, мурамилпептиды) и следующие факторы макроорганизма: калликреин, активатор пламиногена, фибринпептид В, фрагменты компонента С3а и С5а, лейкотриены, медленно реагирующая субстанция анафилаксии, продукты частичной деградации коллагена, фибронектин, IL-1 и IL-8 и др. [2].

Исследования сывороточных показателей средних значений концентрации IL-2 показало, что концентрация его у больных с абдоминальным сепсисом в 12 раз превышала уровень изучаемого показателя при тяжелом сепсисе ($P < 0,001$). Известно, что IL-2 играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета, вырабатывается активированными CD4+ Т-лимфоцитами, трансформированными Т- и В-клетками, лейкоцитарными клетками, лимфоцитарными активированными клетками. IL-2 вызывает антигенную пролиферацию всех субпопуляций Т-клеток, он действует, связываясь с рецептором к интерлейкину-2, который бывает почти исключительно на Т-клетках. IL-2 является фактором роста Т-клеток, которые принимают активное участие в противоопухолевом, противовирусном и антибактериальном ответах. Он позволяет усилить защиту организма от инфекционных заболеваний путем запуска только тех клеток, которые активны в отношении микроорганизмов и вирусов. IL-2 также участвует

в развитии септического шока, усиливает проницаемость кишечной стенки, способствуя тем самым вовлечению кишечной микрофлоры в септический процесс, т. е. основной функцией ИЛ-2 в организме при абдоминальном сепсисе и других патологических состояниях является обеспечение клеточной составляющей адаптивного иммунитета. Снижение концентрации сывороточного ИЛ-2, что наблюдается при тяжелом абдоминальном сепсисе, связано, по всей видимости, как с инактивацией гена, ответственного за эти процессы, так и с другими факторами.

Так как ИЛ-4 играет центральную роль в модуляции иммунного ответа и процессов воспаления, определение его концентрации в организме имеет большое значение для оценки феноменов аллергии и аутоиммунных нарушений. Многократное повышение уровня ИЛ-4 у больных с абдоминальным сепсисом, по нашему мнению, свидетельствует о формировании толерантности Т-клеточного звена иммунитета к специфическим медиаторным воздействиям, так как у больных с тяжелым абдоминальным сепсисом средние уровни сывороточного ИЛ-4 были достоверно ниже, чем у пациентов с абдоминальным сепсисом, что свидетельствует о возможном развитии анергии по отношению к инфекции.

Средний уровень ИЛ-6 у больных с тяжелым абдоминальным сепсисом в среднем в 1,9 раз был выше, чем у больных с абдоминальным сепсисом ($P < 0,001$). Как известно, кроме других эффектов, ИЛ-6 способствует росту и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, стимулирует продукцию острофазовых белков гепатоцитами и является эндогенным пирогеном. Многократное повышение средних значений ИЛ-8 как у больных с абдоминальным сепсисом, средних значений ИЛ-6, так и у больных второй клинической группы ($P < 0,001$), свидетельствуют о возможном нарушении клиренса цитокинов печенью, а именно ИЛ-8, повышение которого, как известно, происходит вслед за увеличением продукции цитокинов первого порядка – $TNF\alpha$, ИЛ-1 и др. [2].

Исследование показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также частоты встречаемости различных фенотипов HLA у обследованных нами больных показали, что 52,9% пациентов с абдоминальным сепсисом являлись носителями антигена HLA-DR1. Наличие антигена HLA-DR1 в первой группе больных ассоциировалось с нормальной фагоцитарной активностью нейтрофилов у 52,9% и сниженной – у 47,1% больных: фагоцитарный индекс у этих больных составил $68,3 \pm 4,1\%$, а индекс завершенности фагоцитоза – $0,86 \pm 0,11$. У пациентов данной группы также наиболее часто встречались антигены HLA – A9 (20,6%), HLA – A29 (29,4%), HLA – B13 (52,9%) и HLA – B16 (32,4%).

У пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом при типировании наиболее часто встречал-

ся фенотип HLA-DR2, а его носителями явились 65,2% обследованных. У всех больных второй группы отмечено снижение фагоцитарного индекса, причем у 73,9% носителей антигена HLA-DR2 наблюдали более выраженное снижение уровня фагоцитарной активности: фагоцитарный индекс у них в среднем на 31,9% был ниже показателей, зарегистрированных у здоровых доноров ($P < 0,001$). При HLA-DR2 экспрессии отмечалась высокая супрессивная активность Т-лимфоцитов по сравнению с пациентами первой клинической группы ($16,5 \pm 3,6\%$), ИРИ у них составил $0,82 \pm 0,59$, что является ниже референтной величины ($1,5 \pm 0,96$). При этом, количество клеток, экспрессирующих рецепторы к Т-лимфоцитам (HLA DR), было сниженным в среднем на 62,7% ($P < 0,001$). Также у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом с высокой частотой встречались фенотипы HLA-A33 (34,8%) и HLA-B56 (39,1%).

Исследования клеточного и гуморального звеньев иммунитета и частоты встречаемости различных фенотипов HLA у пациентов с сепсисом и тяжелым сепсисом показали, что больные имеющие в фенотипе аллель DR2, характеризуются низким уровнем иммунорегуляторного индекса и сниженной фагоцитарной активностью нейтрофилов с существенным повышением уровня экспрессии антигенов адгезивных молекул (ICAM-1 и ICAM-3). Подобная активизация молекул аберрантной адгезии может вызывать патологическое взаимодействие между эндотелием и активированными лейкоцитами в местах, отдаленных от первичного очага инфекции и воспаления, приводит к адгезии и преждевременной дегрануляции нейтрофилов с последующим разрушением эндотелиальных клеток [2]. В результате этих изменений жидкость и протеин накапливаются в экстравакулярном пространстве, способствуя, в конечном счете, повреждению органов с развитием MODS.

Ряд исследований [цит. по 2] свидетельствуют, что Toll-подобные (Toll-like) рецепторы являются ключевыми структурами, распознающие разнообразные вещества микробного происхождения, запускающими экспрессию факторов неспецифической резистентности через активацию ядерного фактора каппа-В (NF- κ B), появлением высвобождающихся из различных клеток про- и противовоспалительных медиаторов, а также различных гуморальных факторов, которые, наряду с процессом нейтрализации чужеродного агента, повреждают собственные ткани с общесистемными последствиями заболевания по следующим этапам: геном → клеточная активация → общесистемные осложнения.

Основу комплексного лечения больных абдоминальным сепсисом составляет хирургическое вмешательство, направленное на устранение и санацию патологического очага в брюшной по-

лости. Комплексная коррекция системных нарушений перед операцией, как правило, включает: «стартовую» инфузионную терапию, которая основана на использовании гипертонического раствора (7,5% или 10%) натрия хлорида (3–4 мл/кг/мин) в соотношении 1:1 с коллоидными растворами (Рефортан) – «малообъемное оживление» (small-volume resuscitation). Самый важный механизм подобного подхода – мобилизация эндогенной жидкости с увеличением внутрисосудистого объема, а плазмозаменители со средней молекулярной массой имеют потенциальное преимущество перед декстранами в силу меньшего риска утечки через мембрану и отсутствия клинически значимого воздействия на гемостаз. Рефортан не влияет на количество тромбоцитов, не ингибирует процесс полимеризации нитей фибрина, не уменьшает степени концентрации гуморальных факторов свертывания (VIII ф), не уменьшает концентрацию ингибиторов эндогенной зоны. Увеличение коллоидно-осмотического давления при инфузии Рефортана имеет преимущества перед альбумином, так как использование последнего носит транзитный характер, а затем в условиях синдрома «капиллярной протечки» происходит дальнейшая экстравазация альбумина (rebound syndrome).

Растворы для инфузионно-трансфузионной терапии, направленной на поддержание нормоосмии и проводимой в режиме гиперволемической гемодилюции в первые сутки после операции с последующим переходом на нормоволемическую, подбирались на основании динамики показателей уровня гемоглобина, среднего объема эритроцита, с учетом общего состояния пострадавших. При этом особое внимание необходимо уделять достижению нормогликемии. Комплексная коррекция гиперметаболизма составляет комплексную терапию, которая включает энтеральную протекцию, использования нутритивной поддержки в виде энтерального искусственного питания (больные со среднетяжелым течением) либо смешанного питания (больные с тяжелым течением), внутрикишечной сорбции и селективной деконтаминации кишечника, что способствует улучшению общего нутритивного статуса; улучшению гиперметаболической стрессорной реакции организма в ответ, как на само заболевание, так и на операцию; поддержанию нормальной экосистемы кишечника; улучшению местного иммунитета [1–6, 10, 16, 17]. Известно, что нормальная барьерная функция кишечника определяется следующими компонентами: нормальной микрофлорой; механическим фактором; интактной иммунной системой; осью «кишечник-печень». Поэтому считаем, что приоритетными направлениями профилактики MODS при абдоминальном сепсисе являются не только тщательная хирургическая санация брюшной полости и общепринятые методы ле-

чения (нормализация транспорта кислорода, респираторная и циркуляторная поддержка, рациональная антибактериальная терапия и т. д.), но и интубация кишечника способом, позволяющим добиться наименьшей травматизации кишечника, а также проводить одновременную эвакуацию кишечного содержимого и энтеропротекцию [1–6, 7, 8, 10].

Исследования, проведенные в США и Западной Европе, позволили уточнить этиологию, патогенез, клиническую картину, диагностику и лечение синдрома высокого внутрибрюшного давления (ВВД), получившего название «Abdominal Compartment Syndrome» (ACS) при развитии синдрома MODS. ACS возникает, когда давление в закрытой брюшной полости повышается до уровня, прерывающего нормальное кровоснабжение органов брюшной полости [11, 18–20]. Умеренное повышение ВВД может быть компенсировано переливанием жидкостей, а при достижении определенного порога наступают нарушения кровотока по крупным внутрибрюшным сосудам, что может вести к печеночно-почечной, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностям. Как свидетельствуют многочисленные исследования, ACS имеет, по крайней мере, две разные фазы клинической манифестации с определенными предвестниками и ведением – первичный и вторичный. Первичный ACS – известное осложнение хирургической тактики по контролю повреждений (damage control surgery). Занимающие пространство абдоминальные тампоны, наряду с продолжающимся кровотечением и прогрессирующим отеком реперфузированной кишки, приводят к увеличению содержимого брюшной полости. Если фасции закрыты, то ее объем возвращается к прежнему, то есть к тому, который был до повреждения, и, таким образом, увеличение содержимого брюшной полости приводит к повышению ВВД. Первичный ACS наиболее часто возникает у пациентов, которые не поддаются консервативному лечению повреждений внутренних органов из-за продолжающегося кровотечения [17, 18]. Вторичный ACS обычно встречается при тяжелом шоке, требующем массивной реанимации, обусловлен ишемически-реперфузионными повреждениями всего организма. В связи с отсутствием повреждений брюшной полости, которые привлекли бы внимание клиницистов к ее состоянию, вторичный ACS более незаметный и его диагностика часто является запоздалой. В этом случае содержимое брюшной полости увеличивается в объеме за счет отека кишечника и асцита, а объем ее может уменьшаться за счет забрюшинной гематомы и/или отека забрюшинной клетчатки, что часто предполагает выполнение релапаротомии.

Общепризнанным является понятие «релапаротомии», как повторного чревосечения, проводимого в экстренном или отсроченном порядке по

абсолютным или жизненным показаниям в связи с прогрессированием заболевания или осложнением, возникшим после первичного вмешательства. Известно, что исходы релапаротомий в значительной степени определяются длительностью периода с момента развития осложнения до повторной операции. Неудовлетворительные результаты объясняются, прежде всего, несвоевременным, запоздалым выполнением повторных вмешательств, проводимых в стадии декомпенсации заболевания, что наблюдается, по данным различных авторов, в 17–55 % случаев повторных чревосечений [2, 9, 14–16].

Основной причиной запоздалых релапаротомий являются сложности диагностики послеоперационных внутрибрюшных осложнений и постановки показаний к релапаротомии из-за стертой клинической картины прогрессирующего заболевания или раннего послеоперационного осложнения, обусловленного фоном первичной операции и проводимым комплексом интенсивной терапии, а также диагностические, тактические и технические ошибки хирурга в предоперационном периоде или в процессе проведения первичной операции.

Релапаротомию следует рассматривать не только как проблему повторного чревосечения с акцентом на показания ее выполнения, но и как различное по объему, завершению и особенностям послеоперационной тактики ведения оперативное вмешательство. В связи с вышесказанным, большинство хирургов различает релапаротомию «по показаниям», программируемую или плановую релапаротомию и лапаростомию [9, 16].

Релапаротомию «по показаниям» выполняется тогда, когда по результатам первоначальной операции или первой релапаротомии, хирург решает вновь открыть живот, базируясь на клинических данных и результатах различных диагностических методов, свидетельствующих о персистирующей или рецидивирующей интраабдоминальной инфекции. Тактика плановых лапаротомий избирается в процессе или тотчас после первой операции, когда хирург решает выполнить релапаротомию через 1–3 дня, независимо от характера течения ближайшего послеоперационного периода. Первым опубликованным клиническим примером применения программируемой или плановой релапаротомии является мезентериальная ишемия, при котором была рекомендована плановая «second-look» operation (операция – «повторный осмотр») [2, 9, 16].

В борьбе с интраабдоминальной инфекцией показанием к плановой релапаротомии является необходимость дополнительных мер по контролю над источником инфекции и повторения туалета брюшной полости, поскольку одним из главных условий успешного лечения больных с гнойно-септическими осложнениями является

санация и устранение источника инфицирования брюшной полости. Ведущую роль при этом играет этап релапаротомии, во время которого ликвидируется этот источник. Однако зачастую, даже самая тщательная санация при однократном применении часто не приводит к излечению, т. к. источник инфекции не всегда может быть адекватно устранен или отграничен в один этап. Это обстоятельство определило признание плановых релапаротомий и открытого метода лечения перитонита – лапаростомии [16].

Таким образом, *вынужденная релапаротомия* («по-требованию») производится тогда, когда неблагоприятное течение заболевания во время первой операции не прогнозировалось. Ее выполняют в связи со следующими обстоятельствами: 1) прогрессирование распространенного гнойного перитонита и панкреонекроза в послеоперационном периоде, а также развившийся инфаркт кишечника (наблюдается крайне редко, однако об этом осложнении послеоперационного периода необходимо помнить), абсцессы брюшной полости и забрюшинного пространства, инфицированные гематомы или флегмоны забрюшинной клетчатки; 2) острая спаечная непроходимость кишечника, кровотечения из хронических и острых язв желудка или двенадцатиперстной кишки, перфорация язв, аррозивные кровотечения в брюшную полость или желудочно-кишечный тракт; 3) недостаточность швов желудочных и кишечных анастомозов, перфорации полых органов ятрогенного происхождения, инородные тела брюшной полости, кровотечения вследствие недостаточного гемостаза, соскальзывания лигатур или клип [2]. Противопоказанием к повторному вмешательству на органах брюшной полости может служить только нарастающая полиорганная недостаточность, рефрактерная к терапевтическому воздействию. Исключение из этого правила составляют случаи продолжающихся внутрибрюшных или желудочно-кишечных кровотечений, когда оперативное лечение не имеет альтернативы. К недостаткам стандартной хирургической тактики (выполнение вынужденной релапаротомии) следует отнести: опасность неполной элиминации источника перитонита в ходе единственной операции; позднюю диагностику развившихся осложнений; несвоевременное принятие решения о необходимости повторного вмешательства.

Релапаротомия «по-программе» выполняется в тех случаях, когда неблагоприятное развитие заболевания при однократном хирургическом вмешательстве во время первой операции оценивается как вероятное. Основная цель программируемой релапаротомии – визуальный контроль и своевременная хирургическая коррекция состояния органов брюшной полости. В современной хирургии показания к этапному

хирургическому лечению острых хирургических заболеваний органов брюшной полости определяются следующими факторами или их сочетанием: 1) перфорация толстой кишки, которую не удалось надежно ушить или экстериоризировать в связи с неустойчивой гемодинамикой и в связи с этим невозможность одномоментной ликвидации источника перитонита; 2) распространенный инфицированный панкреонекроз; 3) оставление тампонов в брюшной полости с гемостатической целью для контроля за источником кровотечения, если последний не был надежно устранен при первой операции (принцип *damage control surgery*); 4) острая мезентериальная непроходимость. Дискутабельными показаниями к проведению релапаротомии «по программе» являются: 1) разлитой фибринозно-гнойный или каловый перитонит; 2) анаэробный перитонит; 3) синдром интраабдоминальной гипертензии без явлений синдрома MODS [2, 9, 16].

Использование лапаростомии совсем не исключает необходимости релапаротомии, которая, в свою очередь, облегчается при открытом животе.

Лапаростомию выполняем в следующих случаях: 1) когда брюшную полость нельзя закрыть: большое натяжение, ведущее к повреждению фасций и высокому внутрибрюшному давлению с развитием в последующем *abdominal compartment syndrome*; 2) тяжелая травма с большой потерей тканей брюшной стенки или состояние после некрэктомии по поводу некротизирующего фасциита при ретроперитонеальной перфорации полого органа; 3) крайняя степень отека органов брюшной полости и забрюшинного пространства после травм; 4) плохое состояние фасций после множественных лапаротомий [2].

У истоков применения лапаростомии был распространен вариант простого прикрытия органов брюшной полости большими марлевыми салфетками, пропитанными антисептиками, жирорастворимыми мазями и т. д., примером которого является лапаростомия по Макохе. С течением времени хирурги выявили недостатки метода укрытия живота марлевыми тампонами, опасные спонтанным образованием свищей «открытого» кишечника, т. к. открытые расширенные и легко ранимые петли кишечника имеют склонность к перфорации и образованию несформированных ишечных свищей. Кроме того, если кишечник не спаян, прием чреват эвисцерацией кишечных петель. Поэтому многие авторы рекомендуют закрывать лапаростому так называемыми «устройствами для временного закрытия живота» [2, 16]. Следует помнить, что открытый живот – «катаболический дренаж», который из-за большой поверхности обеспечивает условия для потери жидкости и белка, и тяжелого процесса заживления раны потребляющего калории и белки. Кардинальное различие между откры-

тым животом и другими большими дефектами мягких тканей – в обнаженной кишке. Незащищенная кишка склонна к пересыханию, ятрогенной травме и формированию свищей.

Процесс заживления брюшной раны оставляет ограниченный интервал времени, в течение которого возможно выполнить раннее закрытие. Этот интервал открывается, когда отек спадает и ограничивается, когда полость брюшины между стеной и внутренними органами становится облитерированной грануляционной тканью. Продолжительность интервала непостоянная, но в отсутствии инфекции, он обычно продолжается от середины первой послеоперационной недели до середины второй недели. Каждый хирург, вероятно, имеет свой предпочтительный метод временного закрытия живота, будь то «богота-бэг», сделанный из большой пластиковой упаковки из-под внутривенных растворов или фирменный, готовый к употреблению, прозрачный «кишечный мешок», застежка-молния, синтетическая сетка (рассасывающаяся или нерассасывающаяся) – *Velcro-type футляр*, который рекомендован D. H. Wittmann [15].

Традиционные методы временного закрытия брюшной полости сосредоточились на обеспечении простого атравматичного сдерживания внутренних органов. Как правило, это обычно достигалось применением или рассасывающейся сетки или пластикового пакета подшиваемого к коже или апоневрозу.

В 1995 D. E. Barker и соавт. [14] представили вакуумную повязку, технику «сэндвича» при помощи которой конгломерат внутренностей сначала покрыт слоем полиэтилена, затем закрыт с абсорбтивным слоем и, наконец защищен сверху внешним слоем клейкой пленки, фиксированной к коже, с вакуумной системой соединенной с дренажами, помещенными между слоями «сэндвича». Однако впоследствии оказалось, что эта бесшовная техника временного закрытия, была более чем только изящным решением сдерживания внутренних органов. Слой полиэтилена, подвернутый между кишкой и брюшной стеной, явился физическим барьером, предотвращающим формирование спаек между кишкой и брюшной стенкой. Другими словами, при этом сохраняется брюшинная полость и задерживается развитие «замороженного» живота. Петли кишки плотно спаиваются друг с другом грануляциями, но место между кишкой и брюшной стеной остается свободным и брюшная стенка остается подвижной. Таким образом, простая техническая модификация временного закрытия непреднамеренно изменила биологическое поведение открытого живота, расширяя временной интервал для возможности окончательного закрытия брюшной полости от недели до месяца с момента первичной операции.

При традиционных временных методах за-

крытия ничего не предпринимается, чтобы уменьшить площадь брюшной раны, в то время как пациент ожидает окончательного закрытия. Естественно этот пассивный подход часто влияет на результаты при гигантском дефекте вследствие бокового сокращения мышечно-фасциального слоя. Идея о постепенном сближении краев раны между повторными операциями принадлежит D. H. Wittmann и соавт. (1990), которые представили сборное временное устройство для закрытия, позволявшее постепенно сблизить края раны и в то же время обеспечивало легкий доступ для запланированных повторных операций [2]. С тех пор были предложены другие разнообразные творческие решения по последовательному закрытию брюшной полости. Все они основывались на одном и том же основном принципе: в то время, как пациенту проводится интенсивная терапия при открытом животе в период между релапаротомиями, края раны подготавливаются путем медиальной фракции, что уменьшает боковое сокращение и размер брюшного дефекта, облегчая окончательное закрытие. В 1997 году L. C. Argenta и соавт. предложили метод вакуумной системы лечения ран при лапаростомии, принцип которого основан на применении отрицательного давления, что ускоряло формирование грануляционной ткани, улучшало кровоснабжение и снижало бактериальные индексы в ранах. Предложенная система состоит из вакуумной повязки, слоя полиэтилена вокруг висцеральных органов (самый глубокий слой «бутерброда»), с заменой абсорбтивного полотенца в среднем слое на полиуретановую губку и коммерчески доступную вакуумную систему лечения ран с защитой кишки от отрицательного давления. Систему, после достижения герметичности, фиксируют липкой пленкой к коже. Абсорбтивная губка и отрицательное давление вакуумной системы лечения ран осуществляет срединную тракцию краев раны, вызывая последовательное закрытие раны. Главное преимущество вакуумной системы лечения состоит в том, что оно предлагает решение одного из наиболее тяжелых осложнений лапаростомии – образование наружного кишечного свища [2].

Окончательное закрытие открытого живота может быть ранним или поздним [2, 9, 16]. Раннее закрытие основано на принципе отсроченного первичного закрытия раны, когда фасциальный слой повторно сближается перед появлением грануляционной ткани. Позднее закрытие – избирательная реконструкция дефекта, которая производится обычно после 6–12 месяцев или более после первичной операции. Позднее окончательное закрытие обычно направлено на закрытие большого промежутка между фасциальными краями брюшной раны. До недавнего времени технический выбор был связан с использованием собственных тканей или нерассасывающегося

сетчатого протеза [16]. Первый был представлен различными техническими модификациями разделения кожномышечного лоскута, в то время как второй включал различные типы коммерчески доступной синтетической сетки [2]. Однако при накоплении клинического материала были выявлены недостатки окончательного закрытия брюшной стенки с использованием нерассасывающейся синтетической сетки, неудовлетворительные качество и стабильность закрытия дефекта кожи. Кроме того, синтетическую сетку нельзя использовать в контаминированной ране. Все эти недостатки послужили поводом к разработке нерассасывающихся биологических протезов, сделанных из аллогенной ацеллюлярной кожной матрицы [2]. Экспериментальные работы на животных показали, что этот протез включается в окружающие ткани и становится васкуляризованным при эквивалентности по прочности к растяжению синтетического протеза. Таким образом, развитие новых технологий и изменения в лечении открытого живота должны увеличить число пациентов, которым возможно выполнить раннее закрытие дефекта передней брюшной стенки.

Таким образом, основными принципами хирургического лечения больных, которым проводится вынужденная релапаротомия, релапаротомия «по программе» и лапаростомия являются следующие: 1) контроль источника кровотечения и/или источника инфекции; 2) устранение непроходимости кишечника; 3) контроль функции пораженного органа и системных защитных механизмов; 4) коррекция энтеральной недостаточности; 5) поддерживающая, заместительная и др. виды консервативной терапии. Факторы, которые влияют на результаты лечения: 1) вирулентность интраабдоминальной инфекции; 2) интенсивность и выраженность внутрибрюшного кровотечения; 3) форма послеоперационной непроходимости кишечника; 4) выраженность энтеральной недостаточности; 5) преморбидные резервы больного; 6) степень повреждения физиологических систем больного [2, 9, 16–20]. Интервал между оперативными вмешательствами после 1-й операции обычно составляет одни сутки, после 2–4 санационных вмешательств интервал целенаправленно удлиняют до 48 часов при возможности перитонеального лаважа в межоперативном периоде (больные с U-образным дренажом и ликвидированным источником перитонита), или при крайней тяжести состояния больного. За исключением случаев третичного перитонита или не ликвидированного его источника, оптимальным следует считать выполнение не более 3–4 этапных релапаротомий, в последующем риск негативных последствий метода возрастает от вмешательства к вмешательству, а лечебный эффект стабилизируется или регрессирует.

Показанием к завершению активных методов

хирургического лечения служит купирование гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости. Это положение базируется на интраоперационной оценке состояния брюшной полости по морфологическим критериям, тяжести состояния больного и результатам интраабдоминальной тонометрии. Основными критериями окончания режима программируемых санаций служат: 1) гарантированная ликвидация или локализация источника перитонита; 2) отсутствие неудаляемых очагов некроза в зоне первичного очага; 3) прозрачный серозный экссудат; 4) отграничение петель тонкой кишки от свободной брюшной полости наложениями организующегося фибрина в виде панциря; 5) отсутствие отграниченных гнойных очагов; наличие стимулированной или спонтанной перистальтики тонкой кишки; 6) отсутствие распространенного гнойно-некротического поражения операционной раны или передней брюшной стенки, исключающее возможность одномоментной хирургической коррекции [2, 3, 5, 16]. Вместе с тем уровень тяжести состояния больного также определяет сроки ликвидации лапаростомы. Так, при со-

храняющейся дыхательной и миокардиальной недостаточности, парезе кишечника, интраабдоминальной гипертензии, превышающей 20 мм рт.ст. после сведения краев раны, целесообразно отложить закрытие брюшной полости до стабилизации состояния больного. Решение о возможности завершения этапных санаций должно базироваться на результатах интегральной оценки тяжести состояния больного, при этом прогноз летального исхода не должен превышать 20%, т. е. снижение индекса АРАСНЕ II ниже уровня 14 баллов при отсутствии признаков органических нарушений может служить обоснованным показанием к прекращению режима программированных релапаротомий [2, 16–20].

Факторами риска смертности при абдоминальном сепсисе являются: пребывание в ОРИТ более 20 дней; наличие приобретенных органических дисфункций; применение вазопрессоров; высокие баллы по шкале АРАСНЕ II (>20), регистрируемые более 72 час проведения интенсивной терапии; вентилятор-ассоциированная пневмония; лабораторно подтвержденная бактериемия; преклонный возраст (более 60 лет) [1–3, 10, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко В. В., Криворучко И. А., Гусак И. В. Абдоминальный сепсис: диагностика и лечение // *Международ. мед. журн.* – 2002. – № 1–2. – С. 102–111.
2. Бойко В. В., Криворучко И. А., Тесленко С. Н., Сивожезов А. В. Распространенный гнойный перитонит. – Харьков: Прапор. – 2008. – 280 с.
3. Гельфанд Б. Р., Филимонов И. И., Бурневич С. З. и др. Абдоминальный сепсис // *Российский медицинский журнал.* – 1998. – Т. 6, № 11. – С. 18–23.
4. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Бурневич З. С. и др. Антибактериальная терапия хирургической абдоминальной инфекции и абдоминального сепсиса. // *Consilium medicum.* – 2000. – Том 2, № 9. – С. 11–18.
5. Ерюхин И. А., Гельфанд Б. Р., Шляпников С. А. Хирургические инфекции: Руководство. – СПб., 2003. – 864 с.
6. Ерюхин И. А., Шляпников С. А. Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы) // *Хирургия.* – 2000. – № 3. – С. 44–46.
7. Зайцев В. Т., Криворучко И. А., Гусак И. В. и др. Антибактериальная и иммунокорректирующая терапия разлитого гнойного перитонита // *Клин. хир.* – 1992. – № 4. – С. 1–4.
8. Зайцев В. Т., Криворучко И. А., Брусницына М. П. и др. Тактика и техника коррекции энтеральной недостаточности при перитоните и острой кишечной непроходимости // *Клин. хир.* – 1999. – № 11. – С. 36–39.
9. Радзиховский А. П., Бобров О. Е., Ткаченко А. А. Релапаротомия. – К., 2001. – 359 с.
10. Шаповал С. Д., Якунич А. Н., Сазонов М. В. Детоксикационная терапия у больных сепсисом // *Вестн. неотл. и восстановит. тер.* – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 280–282.
11. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis: an indication for a decompressing laparotomy? / G. Gecelter, B. Fahoum, S. Gardezi, M. Shein // *Dig. Surg.* – 2004. – Vol. 19 (5). – P. 402–405.
12. ACCP/SCCM Consensus Conference committee: Definition of sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapy in sepsis / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra et al. // *Chest.* – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.
13. Bauer P., Lush C. W., Kviety P. R. et al. Role of endotoxin in the expression of endothelial selectins after cecal ligation and perforation. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000. – Vol. 4. – P. 273–281.
14. Barker D. E., Kaufman H. J., Smith L. A. et al. Vacuum pack technique of temporary abdominal closure: a 7-year experience with 112 patients. // *J. Trauma.* – 2000. – Vol. 48. – P. 201–206.
15. Dietmar H. Wittman. Intra-Abdominal Infections. – NY, Basel, Hong Kong, 1991. – 84 p.
16. Schein M. Relaparotomies and laparostomy for infection // *Schein's common sense emergency abdominal surgery.* – Springer, Berlin Heidelberg, New York, 2000. – P. 156–161.
17. Schein M. Surgical management of intra-abdominal infection: is there any evidence? // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 387. – P. 1–7.
18. The abdominal compartment syndrome / R. Aspersi, C. Gamberoni, P. Severgnini et al. // *Clinical relevance. Minerva Anesthesiol.* – 2002. – Vol. 68 (4). – P. 138–146.
19. The abdominal compartment syndrome / J. M. Burch, E. E. Moore, F. A. Moore, R. Franciase // *Surg. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol. 76 (4). – P. 833–842.
20. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure / M. Schein, D. H. Wittmann, C. C. Aprahamian, R. E. Condon // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol. 180. – P. 745–753.

ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ

Захараш М. П., Пойда А. И., Мельник В. М., Кучер М. Д., Мальцев В. Н., Криворук М. И.

Национальный медицинский университет имени А. А.

Богомольца Колопроктологический центр Украины

При выполнении 1243 восстановительных операций на толстой кишке использован комплексный подход к профилактике гнойно-септических осложнений, который предусматривает систему мероприятий направленных на адекватную подготовку больного к оперативному вмешательству, правильный выбор показаний, оптимальных сроков и объема его выполнения, способа завершения, а также медикаментозное обеспечение на этапах предоперационной подготовки, выполнения операции и, особенно, в раннем послеоперационном периоде. С учетом указанных положений авторы широко используют антибиотикопрофилактику, антибиотикотерапию, современные технологии для формирования межкишечных анастомозов – сшивающие аппараты, разработанные способы наложения однорядного эвертированного кишечного шва, наиболее технически сложных илеоэндоанального, колоэндоанального анастомозов, профилактики физической несостоятельности швов межкишечных анастомозов, некроза низведенного кишечного трансплантата, анастомозита. Применение указанных мероприятий способствовало уменьшению количества гнойно-септических осложнений с 18,1 до 6,4%, связанной с ними послеоперационной летальности с 2,4 до 0,5%.

Ключевые слова. Гнойно-септические осложнения, восстановительные операции, толстая кишка.

Гнойно-септические осложнения после восстановительных операций на толстой кишке, в частности, распространенный перитонит, абсцесс брюшной полости, нагноение операционной раны возникают довольно часто, у 4–30% больных [1, 2]. Это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями толстой кишки, а именно, значительной микробной контаминацией ее слизистой оболочки, меньшей толщиной и менее интенсивным кровоснабжением стенки ободочной кишки в сравнении с другими отделами пищеварительного канала, обширностью поражения и тяжестью течения диффузных воспалительных заболеваний – язвенного колита, болезни Крона, семейного полипоза толстой кишки, а также колоректального рака, которые приводят к значительным метаболическим нарушениям, снижению показателей иммунного статуса, защитных свойств организма больного.

Профилактика гнойно-септических осложнений после восстановительных операций на толстой кишке предусматривает систему мероприятий направленных на адекватную подготовку больного к оперативному вмешательству, правильный выбор показаний, оптимальных сроков и объема его выполнения, способа завершения, а также медикаментозное обеспечение на этапах предоперационной подготовки, выполнения операции и, особенно, в раннем послеоперационном периоде.

Чрезвычайно важное значение для эффективной профилактики гнойно-септических осложнений имеет соблюдение известных принципов под-

готовки к выполнению оперативных вмешательств на толстой кишке. К числу которых, относят терапевтическую коррекцию нарушения функции жизненно важных органов и систем, механическую очистку толстой кишки, уменьшение степени контаминации микрофлоры ее слизистой оболочки, проведение современной предоперационной антибиотикопрофилактики, послеоперационной антибиотикотерапии. При наличии сопутствующих заболеваний со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, болезнью обмена – сахарного диабета оптимальным вариантом подготовки больного к восстановительной операции считаем состояние компенсации заболевания, для достижения которого в предоперационном периоде, нередко проводим лечение в стационарах терапевтического профиля. Больным с ожирением III степени при вторичных реконструктивно-восстановительных операциях для снижения массы тела рекомендуем лечение у диетолога.

Механическую очистку толстой кишки производим преимущественно при помощи современных препаратов, производных полиэтиленгликоля – фортранса, эндофалька, которые не нарушают водно-электролитный обмен за счет сбалансированного содержания электролитов. У пациентов с наличием противопоказаний к применению полиэтиленоксидов, а именно, мультиформного рака толстой кишки, хронической субкомпенсированной обтурационной непроходимости, сердечно-сосудистой недостаточности используем традиционные методы очистки толстой

кишки при помощи очистительных клизм.

Антибиотикопрофилактику производим накануне предстоящей операции путем внутривенного введения преимущественно производных фторхинолонов III–IV поколений (левофлоксацина, гатифлоксацина) в сочетании с метронидазолом, мератином, антибиотикотерапию – в течение 5–7 суток раннего послеоперационного периода.

Профилактические мероприятия во время выполнения радикального этапа операции заключаются в обоснованном выборе границ резекции органа в зависимости от диагноза основного заболевания, с учетом особенностей кровоснабжения толстой кишки, достаточной мобилизации ее отрезков, необходимой для свободной их дислокации в другие анатомические отделы брюшной полости, достижении тщательного гемостаза, предупреждении лимфорейи путем преимущественного использования диатермии, лазерного скальпеля, электросварки при рассечении тканей, а также лигирования не только сосудов брыжейки толстой кишки, а также отдельных порций брыжейки в местах предполагаемого отсутствия сосудов. Кроме указанных мероприятий используем разработанный способ гемостаза при демукозации анального канала – патент Украины № 62753А, который предусматривает применение аноскопа с прозрачными стенками и манипуляционными отверстиями. Это способствует обнаружению многочисленных источников кровотечения из обширной демукозированной поверхности мышечного футляра хирургического анального канала, что позволяет произвести эффективный окончательный гемостаз путем диатермокоагуляции. Эффективный гемостаз после мукоэктомии хирургического анального канала предупреждает возникновение гематом и, соответственно, абсцессов полости малого таза.

Во время выполнения восстановительного этапа операции чрезвычайно важными являются мероприятия, направленные на обеспечение достаточной перфузии тканей, оценку жизнеспособности соединяемых отрезков кишки, выбор наиболее оптимального способа формирования анастомоза, его протекции в зависимости от анатомических особенностей и вариантов взаиморасположения указанных отрезков кишки. Формирование анастомозов при выполнении восстановительных операций на толстой кишке преимущественно производим при помощи современных сшивающих аппаратов. Их применение упрощает технику формирования низких колоректальных анастомозов, способствует увеличению механической прочности кишечного шва за счет стандартизации его наложения.

Нами разработан и часто используется способ наложения однорядного эвертированного кишечного шва – патент Украины № 35325 от 15.03.01, особенность которого заключается в соединении краёв отрезков кишки раневыми поверхностями

по типу прецизионной адаптации с одновременной их перитонизацией и эверсией наружу, в сторону серозной оболочки. Применение указанного однорядного эвертированного кишечного шва не уменьшает диаметр просвета кишки за счёт отсутствия валика анастомоза в просвете кишки, что предупреждает, повышение внутрикишечного давления в области анастомоза, и, соответственно, возникновение несостоятельности его шва. Декомпрессионная интубация тонкой кишки, трансанальная интубация толстой кишки проксимальнее соустья, формирование отключающей илеостомы или колостомы, охранительный пищевой режим в раннем послеоперационном периоде – традиционные методы профилактики, основу которых составляет стремление создать «функциональный покой» сформированному анастомозу путём уменьшения или предупреждения транзита кишечного содержимого и, соответственно, давления в его зоне.

Кроме указанных традиционных методов профилактики несостоятельности швов межкишечных анастомозов используем оригинальный, разработанный нами, способ профилактики несостоятельности швов межкишечного анастомоза – патент Украины 37758 А от 15.05.01, в соответствии с которым создают инвагинационные выступы из стенки противобрыжечного края кишки, при помощи серозно-мышечных швов, на определенном расстоянии проксимальнее анастомоза. Указанные инвагинационные выступы уменьшают просвет кишки, что сопровождается увеличением скорости продвижения содержимого через участки сужения и область анастомоза и, как следствие, уменьшением внутрикишечного давления, что, в свою очередь, способствует предупреждению возникновения несостоятельности швов соустья.

В связи с относительно частым формированием колоанального анастомоза путем низведения кишечного трансплантата на область промежности, особенно после межсфинктерных и транссфинктерных резекций прямой кишки, когда формирование колоанального анастомоза при помощи ручного или механического шва с оставшимися мышечными структурами анатомического анального канала технически невозможно, существенное значение для предупреждения послеоперационного перитонита оказывают методы профилактики некроза указанного низведенного кишечного трансплантата. Они предусматривают соблюдение принципов мобилизации толстой кишки и формирования толстокишечного трансплантата с учетом особенностей ее ангиоархитектоники у конкретного больного, обеспечение стабильной гемодинамики и перфузии тканей во время низведения и в раннем послеоперационном периоде. Кроме указанных методов нами используются разработанные способы профилактики некроза толстокишечного транспланта-

та. Это способ профилактики ишемии и некроза толстокишечного трансплантата – патент Украины 41227 от 15.08.01, особенность которого заключается в катетеризации краевой артерии низведенного трансплантата и внутриартериальном введении препаратов, которые улучшают микроциркуляцию и перфузию тканей. При рассыпном типе дуги Риолана используем способ профилактики ишемии и некроза низведенного кишечного трансплантата – патент Украины 6876 от 16.05.05, который предполагает паравазальное размещение перфузионного катетера, с последующим введением препаратов, улучшающих перфузию тканей, в жировую клетчатку кишечного трансплантата. Важным и патогенетически обоснованным методом профилактики является дивульсия сфинктера прямой кишки, выполнение которой способствует значительному уменьшению давления на избыток низведенного трансплантата и ее брыжейку, что способствует сохранению в его тканях адекватного кровоснабжения и микроциркуляции.

Наиболее эффективным методом предупреждения возникновения осложнений, обусловленных выполнением операции низведения, было применение разработанных более эффективных способов формирования колоэндоанального анастомоза – патент Украины № 18994 от 15.12.06, а также илеэндоанального анастомоза – патент Украины № 18993 от 15.12.06. Указанные анастомозы формировали трансанально, путем эвагинации на область промежности отрезка хирургического анального канала, его мукозэктомии до гребенчатой линии, низведения отрезка ободочной или тонкой кишки в полость эвагинированной культи хирургического анального канала, наложения двухуровневого анастомоза. Первый уровень швов наладывали между краем эвагинированного отрезка хирургического анального канала и стенкой низведенной в его полость отрезка ободочной или тонкой кишки, второй уровень швов – между краем отрезка ободочной или тонкой кишки и стенкой хирургического анального канала на уровне гребенчатой линии. Одним из принципов разработки техники формирования указанных анастомозов было увеличение площади сопоставления сшиваемых отрезков кишечника за счет наложения швов на двух уровнях. Это способствовало улучшению процессов сращения, увеличению механической прочности анастомозов, предупреждению несостоятельности швов и, как следствие, связанных с ней гнойно-септических процессов в параректальной клетчатке.

У больных после формирования указанных анастомозов, в связи с высоким риском возникновения анастомозита, в комплексе с антибиотикопрофилактикой, противовоспалительными препаратами использовали разработанный способ профилактики анастомозита – патент Украины № 37902 А от 15.05.01. Указанный способ

предполагает кратковременное, в течение 10 минут, трансанальное воздействие на область анастомоза инфракрасным низкоэнергетическим лазерным облучением на протяжении 5–7 дней раннего послеоперационного периода. Местное воздействие низкоэнергетического лазерного излучения способствует уменьшению отека, предупреждению воспалительного процесса, более благоприятному течению репаративных процессов и заживлению анастомоза.

В послеоперационном периоде для профилактики гнойно-септических осложнений особое значение приобретают методы коррекции метаболических нарушений, особенно анемии, микроциркуляции, нарушений белково-энергетического, водно-электролитного обмена, функции сердечно-сосудистой, дыхательной систем, печени, почек, декомпрессии пищеварительного канала, антибиотикотерапии.

За период с 2004 до 2008 г. в Колопроктологическом центре Украины восстановительные операции на толстой кишке выполнены у 1243 больных, 679 (56,1%) мужчин и 564 (43,7%) женщин, возраст которых составил 16–85 ($56 \pm 17,8$) лет. Первичные восстановительные операции выполнены – у 1031 (82,9%) больных, вторичные – у 212 (17,1%). Наибольшее количество пациентов оперированы по поводу колоректального рака – 982 (79,1%), значительно меньше по поводу язвенного колита, Болезни Крона, семейного полипоза, дивертикулярной болезни толстой кишки, хронического декомпенсированного колостазы.

Оперированные больные условно распределены на две группы, контрольную – 706 (56,8%) и исследуемую – 537 (43,2%). Указанные группы больных были сопоставимы в зависимости от возраста, пола, диагноза основного заболевания, сопутствующих заболеваний, объема радикальных и восстановительных операций. (табл. 1, 2).

В соответствии с указанными диагнозами основного заболевания из числа радикальных операций преимущественно выполняли переднюю резекцию прямой кишки – у 702 (56,5%) пациентов, менее часто брюшно-анальную резекцию, правостороннюю, левостороннюю гемиколэктомию, субтотальную дистальную резекцию ободочной кишки, колэктомию, колэктомию с низкой, предельно низкой передней резекцией прямой кишки, мукозэктомией хирургического анального канала до гребенчатой линии. Преимущественно формировали колоректальные анастомозы, реже илеотрансверзоанастомозы, илеоанальные, илеоректальные, колоанальные, межободочные. (табл. 2). У пациентов контрольной группы использовали традиционные методы профилактики осложнений, обусловленных выполнением восстановительных операций на толстой кишке, у больных исследуемой группы – в комплексе с традиционными методами использовали разработанные способы соединения отрезков кишечника,

Больные с восстановительными операциями на толстой кишке

Критерии сравнения	Группы больных		Итого (n=1243)
	контрольная (n=706)	исследуемая (n=537)	
Возраст			
Средний возраст, лет	58,3±14,7	61,2±15,3*	59,7±14,1
Пол			
Мужчины	382 (54,1%)	297 (56,2%)*	679 (56,1%)
Женщины	324 (45,9%)	240 (42,3%)*	564 (43,7%)
Основные заболевания			
Рак толстой кишки T2-4N0-2M0-1	574 (81,3%)	408 (75,9%)*	982 (79,1%)
Язвенный колит	29 (4,1%)	28 (5,2%)*	57 (4,6%)
Болезнь Крона толстой кишки	24 (3,4%)	23 (4,3%)*	47 (3,8%)
Семейный полипоз толстой кишки	19 (2,7%)	18 (3,6%)*	37 (2,9%)
Дивертикулярная болезнь толстой кишки	18 (2,6%)	17 (3,2%)*	35 (2,8%)
Хронический декомпенсированный колостаз	16 (2,2%)	15 (2,7%)*	31 (2,5%)
Травмы толстой кишки	11 (1,6%)	10 (1,8%)*	21 (1,7%)
Другие заболевания	15 (2,1%)	18 (3,3%)*	33 (2,6%)
Сопутствующие заболевания			
Ишемическая болезнь сердца	82 (11,6%)	67 (12,4%)*	158 (12,7%)
Гипертоническая болезнь	77 (10,9%)	61 (11,3%)*	138 (11,1%)
Ожирение	73 (10,3%)	58 (10,8%)*	131 (10,5%)
Сахарный диабет	57 (8,1%)	49 (9,1%)*	106 (8,5%)
Восстановительные операции в зависимости от сроков выполнения			
Первичные	592 (83,8%)	439 (81,7%)*	1031 (82,9%)
Вторичные	114 (16,2%)	98 (18,3%)*	212 (17,1%)

Примечание: * – разница показателей недостоверна в сравнении с аналогичными контрольной группы, $p > 0,05$

остановки кровотечения из демукозированной поверхности хирургического анального канала, профилактики физической несостоятельности швов анастомозов, некроза низведенного на область промежности толстокишечного трансплантата, анастомозита, которые способствовали предупреждению осложнений, сопровождающихся гнойно-септическим процессом.

В раннем послеоперационном периоде гнойно-септические осложнения, обусловленные выполнением восстановительных операций на толстой кишке, возникли у 162 (13,0%) больных, из них – у 128 (18,1%) контрольной группы и 34 (6,4%) – исследуемой. (табл. 3). Данные, представленные в указанной таблице, свидетельствуют о преобладании в структуре гнойно-септических осложнений нагноения операционной раны – у 47 (3,7%) больных, физической несостоятельности швов межкишечных анастомозов – у 32 (2,6%), распространенного перитонита, инфильтратов брюшной полости у 19 (1,5%), соответственно. Большинство возникших осложнений было достоверно меньшим у больных исследуе-

мой группы. Это способствовало значительному уменьшению послеоперационной летальности с 17 (2,4%) у пациентов контрольной группы до 3 (0,5%) – исследуемой ($P < 0,05$).

Выводы

Профилактика гнойно-септических осложнений после восстановительных операций на толстой кишке предусматривает соблюдение принципов диагностики заболеваний толстой кишки, подготовки больных к выполнению оперативных вмешательств, антибиотикопрофилактики, антибиотикотерапии, достаточного радикализма оперативных вмешательств, более эффективных способов соединения отрезков кишечника: однорядного эвертированного шва, илеоэндоанального, колоэндоанального анастомозов, применение в комплексе с известными разработанных способов профилактики осложнений, которые сопровождаются гнойно-септическим процессом, а именно, способов гемостаза из демукозированной поверхности хирургического анального ка-

нала, физической несостоятельности швов меж-кишечных анастомозов, некроза низведенного кишечного трансплантата, анастомозита.

Комплексный подход к профилактике гнойно-септических осложнений после восстановитель-

ных операций на толстой кишке способствовал их уменьшению со 128 (18,1%) у пациентов контрольной группы до 34 (6,4%) – исследуемой, послеоперационной летальности – с 17 (2,4%) до 3 (0,5%).

Таблица 2

Радикальные и восстановительные операции, выполненные на толстой кишке

Наименование операций	Группы больных		Итого (n=1243)
	контрольная (n=706)	исследуемая (n=537)	
Радикальные операции			
Передняя резекция прямой кишки	398(56,3%)	304(56,7%)*	702(56,5%)
Брюшно-анальная резекция	19(2,9%)	12(2,3%)*	31(2,4%)
Межсфинктерная резекция	9(1,3%)	7(1,4%)*	16(1,3%)
Транссфинктерная резекция	12(1,7%)	10(1,9%)*	22(1,8%)
Правосторонняя гемиколэктомия	82(11,6%)	51(9,5%)*	133(10,7%)
Левосторонняя гемиколэктомия	54(7,6%)	32(5,9%)*	86(6,9%)
Дистальная субтотальная резекция толстой кишки	16(2,3%)	15(2,8%)*	31(2,5%)
Колэктомия	18(2,5%)	17(3,2%)*	35(2,8%)
Колэктомия + передняя резекция прямой кишки	14(1,9%)	8(1,5%)*	22(1,8%)
Колэктомия + передняя резекция прямой кишки + мукозэктомия	58(8,2%)	61(11,3%)*	119(9,7%)
Сегментарные резекции толстой кишки	26(3,7%)	20(3,5%)*	46(3,6%)
Восстановительные операции (межкишечные анастомозы)			
Колоректальные	456(64,6%)	351(65,5%)*	807(64,9%)
Колоанальные.	52(7,3%)	29(5,5%)*	81(6,5%)
Илеоректальные	32(4,6%)	25(4,7%)*	57(4,7%)
Илеоанальные	58(8,2%)	61(11,3%)*	119(9,6%)
Илеотрансверзоанастомозы	82(11,6%)	51(9,5%)*	133(10,7%)
Межободочные	26(3,7%)	20(3,5%)*	46(3,6%)

Примечание: * – разница показателей недостоверна в сравнении с аналогичными контрольной группы, $p > 0,05$

Таблица 3

Гнойно-септические осложнения после восстановительных операций на толстой кишке

Наименование осложнений	Группы больных		Итого (n=1243)
	контрольная (n=706)	исследуемая (n=537)	
Физическая несостоятельность швов анастомоза	27(3,9%)	5(0,9%)*	32(2,6%)
Некроз низведенного кишечного трансплантата	12(1,7%)	3(0,6%)*	15(1,2%)
Распространенный перитонит	15(2,1%)	4(0,7%)*	19(1,5%)
Тазовый целлюлит	12(1,7%)	3(0,6%)*	15(1,2%)
Наружный кишечный свищ в перианальной области	5(0,7%)	2(0,4%)	7(0,6%)
Абсцесс брюшной полости	7(0,9%)	1(0,2%)*	8(0,7%)
Инфильтрат брюшной полости	14(1,9%)	5(0,9%)*	19(1,5%)
Нагноение операционной раны	36(5,2%)	11(2,1%)*	47(3,7%)
Итого:	128(18,1%)	34(6,4%)*	162(13,0%)

Примечание: * – разница показателей достоверна в сравнении с аналогичными контрольной группы, $p < 0,05$

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко С. В., Яковлев С. В. Инфекции в интенсивной терапии. – М.: Изд-во «Бионика», 2003. – 208 с.
2. Ханевич М. Д., Шашолин М. А., Зязин А. А. Колоректальный рак: подготовка толстой кишки к операции. – М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – 136 с.

ПРОФІЛАКТИКА ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ВІДНОВЛЮВАНИХ ОПЕРАЦІЙ НА ТОВСТІЙ КИШЦІ

Захараш М. П., Пойда А. І., Мельник В. М., Кучер М. Д., Мальцев В. Н., Криворук М. І.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Колопроктологічний центр України

Під час виконання 1243 відновних операцій на товстій кишці використаний комплексний підхід до профілактики гнійно-септичних ускладнень, який передбачає систему заходів, спрямованих на адекватну підготовку до оперативного втручання, правильний вибір показань, оптимальних термінів і обсягу їх виконання, способу завершення, а також медикаментозне забезпечення на етапах передопераційної підготовки, виконання операції і, особливо, у ранньому післяопераційному періоді. З урахуванням зазначених положень автори широко використовують антибіотикопрофілактику, антибіотикотерапію, сучасні технології для формування міжкишкових анастомозів – сшиваючі апарати; розроблено способи накладання однорядного евертованого кишкового шва, найбільш технічно складних ілеоендоанального, колоендоанального анастомозів, профілактики фізичної неспроможності швів міжкишкових анастомозів, некрозу зведеного кишкового трансплантату, анастомозиту. Використання зазначених заходів сприяло зменшенню гнійно-септичних ускладнень з 18,1 до 6,4%, обумовленої ними післяопераційної летальності з 2,4 до 0,5%.

Ключові слова. Гнійно-септичні ускладнення, відновні операції, товста кишка.

PROPHYLAXIS OF FESTERING-SEPTIC COMPLICATIONS AFTER RESTORATIVE OPERATIONS ON COLON

Zakharash M. P., Poyda A. I., Melnik V. M., Kucher N. D., Malcev V. N., Krivoruk M. I.

National O. Bohomolets Medical University

At implementation of 1243 restorative operations on a colon the complex going is utilized near the prophylaxis of festering-septic complications, which foresees the system of measures directed on adequate preparation of patient to operative interference, correct choice of testimonies, optimum terms and volume of his implementation, method of completion, and also medicinal providing on the stages of preoperative preparation, implementations of operation and, especially, in an early postoperative period. Taking into account the indicated positions authors utilize antibioticoprohylaxis widely, antibioticotherapy, modern technologies for forming of interintestinal anastomoses are sewings together vehicles, developed methods of imposition of one row evertative sutures, most technically difficult ileoendoanal, coloendoanal anastomoses, prophylaxis of physical insolvency of sutures of interintestinal anastomoses, necrosis of dropped down intestinal transplant, anastomosite. Application of the indicated measures was instrumental in diminishing of amount of festering-septic complications from 18,1% to 6,4%, to the postoperative mortality related to them from 2,4% to 0,5%.

Keywords: festering-septic complications, restorative operations, colon.

Правила для оформлення статей до журналу ЗМАПО «Сучасні медичні технології»

СТАТТІ публікуються українською чи російською мовами. Публікація для авторів безкоштовна. Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури, при цьому не менше 50 % з них – не більш як п'ятирічної давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, кожне обсягом до однієї друкованої сторінки;
- 3–7 ключових слів чи словосполучень трьома мовами;
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами.

Також вказують назву установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно значками 1, 2, 3 персоніфікувати їх.

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

Стаття надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подається обов'язково у двох формах – роздрукований на папері та у електронному вигляді. Файл називається за прізвищем першого автора латинськими літерами (наприклад: Ivanov.doc) і пересилається електронною поштою на адресу редакції: mmtzmapo@gmail.com. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають в редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Для виділення змістової частини можна використовувати форматування (Bold) та (Italic) і не бажано використовувати Caps Lock. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210x297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками — півтора, вирівнювання по ширині, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, з ним в одному файлі.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» та нумеруються за порядком їхнього згадування в статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у чорно-білому форматі засобами Microsoft Word. Якщо вони зроблені у іншій програмі, слід вставляти їх у документ Microsoft Word як малюнки.

ФОТОГРАФІЇ, ехограми, малюнки подаються в електронному вигляді. При цьому надписи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Якщо ілюстрації скануються з паперу, то з роздільною здатністю не менше 300 dpi і збережені у форматі JPEG. Всі електронні зображення розміщені у документі Microsoft Word дублюються окремими файлами, які додаються до файлу статті. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад Табл. 1, Рис.2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі – зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі – червоним), підрядкові і надрядкові літери та цифри.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, у тому числі дисертаційних, і вміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним

обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку (Постанова Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України»).

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис досліджень за участю пацієнтів, зазначте, чи відповідала методика їхнього проведення Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Повідомте, чи методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ ОПИС літературних джерел до статті додається за стандартом «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання» (ДСТУ ГОСТ 7.1.2006). Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих тво-

рів» (ДОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Списки літератури складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею). Можливо використовувати нумерацію по мірі згадування джерел в тексті статті. Приклади оформлення літературних джерел розміщено на сайті журналу.

ВСІ СТАТТІ, що надійшли в редакцію, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності, стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся передрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Не приймаються до друку вже опубліковані статті чи надіслані в інші видання.

Автори несуть відповідальність за добір, достовірність та викладення фактів у статтях.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати за адресою:

Редакція журналу «Сучасні медичні технології»
бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя 69096
Тел./факс: 8 (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com
Сайт: www.mmt.zmapo.zp.ua

ЗАПОРОЖСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



Непрерывное профессиональное развитие для врачей всех специальностей

- интернатура
- специализация
- курсы повышения квалификации
- клиническая ординатура
- аспирантура
- магистратура
- стажировка

Обучение в Запорожской медицинской академии последипломного образования — это усовершенствование профессиональных знаний и овладение новыми медицинскими технологиями в условиях благоприятного учебного климата и безупречной коллегиальности компетентных преподавателей.

Подробная информация на сайте академии
www.zmro.zp.ua



Як скоротити термін заживлення рани?

Метилурацил з мірамістином

унікальна комбінація
для комплексного лікування та заживлення ран



- прискорює заживлення рани
- здійснює місцеву імуномодулюючу дію
- попереджує повторне інфікування

Великі інвестиції в здоров'я нації

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця
www.darnitsa.ua