

# **инфекции в хирургии**



**РАСХИ**

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ  
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

ПРЕЗИДЕНТ РАСХИ  
И ПРЕДСЕДАТЕЛЬ  
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА  
ЖУРНАЛА

академик РАН и РАМН

**В.С. Савельев**



**РАСХИ**  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru



объединённая  
редакция

**Медицинский директор:**

Б.А. Филимонов

**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

**Научные редакторы:**

А.В. Шухова (руководитель отдела),  
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова, Д.А. Катаев

**Арт-директор:**

Э.А. Шадзевский



**MEDIAMEDICA**

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

**Директор:**

Т.Л. Скоробогат

**Директор по рекламе:**

Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:**

Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина

Ю.В. Соболева

Е.Д. Кандина

А.С. Барина

**Работа с подписчиками:**

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Общий тираж 10 тыс. экз.

Научное производственно-практическое издание.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания  
допускается без размещения знака информационной продукции.

# инфекции в хирургии

Том 12

№2, 2014

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главные редакторы:**

Б.Р. Гельфанд

И.А. Ерюхин

**Заместители главных редакторов:**

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

М.С. Алексеев

С.Ф. Багненко

А.В. Бутров

Е.А. Войновский

С.Ю. Голубев (ответственный секретарь)

Е.Г. Григорьев

М.Д. Дибиров

Е.А. Евдокимов

А.А. Еременко

И.И. Затевахин

Р.С. Козлов

А.Л. Левит

О.Д. Мишнев

В.А. Руднов

А.В. Сажин

А.И. Салтанов

Д.Н. Проценко (ответственный секретарь)

М.И. Филимонов

Л.Е. Цыпин

А.Е. Шестопалов

А.М. Шулутко

Б.К. Шуркалин

С.В. Яковлев

М.Б. Ярустовский

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. Амирасланов (Москва)

В.Г. Абашин (Санкт-Петербург)

К.А. Апарцин (Иркутск)

А.Г. Бебуришвили (Волгоград)

В.Б. Белобородов (Москва)

Rinaldo Bellomo (Австралия)

Л.И. Винницкий (Москва)

В.М. Волжанин (Санкт-Петербург)

Е.К. Гуманенко (Санкт-Петербург)

А.А. Звягин (Москва)

Н.А. Зубарева (Пермь)

Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)

Н.Н. Климко (Санкт-Петербург)

О.Б. Лоран (Москва)

Ю.С. Полушин (Санкт-Петербург)

В.П. Сажин (Рязань)

С.В. Свиридов (Москва)

Я.Н. Шойхет (Барнаул)

А.И. Ярошецкий (Москва)

## НЕКРОЛОГ АКАДЕМИКУ В.С.САВЕЛЬЕВУ

OBITUARY: ACADEMICIAN, PROFESSOR  
A.S.SAVELYEV

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

**Современные представления  
о возможностях применения дермотензии  
в лечении обширных дефектов мягких тканей**  
*С.Н.Пятаков, А.А.Завражнов, И.О.Лебедев, В.А.Зимин,  
В.В.Морозов, С.Н.Ралко* 7

## LECTURES AND REVIEWS

**Modern concepts of opportunities  
in the treatment of extensive dermotension  
soft tissue defects**  
*S.N.Pyatakov, A.A.Zavrazhnov, I.O.Lebedev, V.A.Zimin,  
V.V.Morozov, S.N.Ralko* 7

**Инвазивные микозы в отделениях  
интенсивной терапии: обзор литературы  
(сообщение 1)**  
*С.А.Бурова* 12

**Invasive mycoses in intensive-care units:  
literature review (report 1)**  
*S.A.Burova* 12

**Диагностика и лечение системных микозов  
в онкохирургии**  
*И.В.Нехаев, А.О.Приходченко, С.В.Ломидзе,  
А.В.Сытов* 17

**Diagnosis and treatment of systemic fungal  
mycosis in oncosurgery**  
*I.V.Nebaev, A.O.Pribodchenko, S.V.Lomidze,  
A.V.Sytov* 17

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Резекция печени: современные технологии  
при опухолевом поражении**  
*В.Л.Асташов, Е.Н.Солонцова* 22

## ORIGINAL RESEARCH

**Liver resection: modern technology in tumor  
lesions**  
*V.L.Astashev, E.N.Soloncova* 22

**Ферритин и лактоферрин в оценке степени  
тяжести состояния больных с перитонитом**  
*В.А.Зурнаджянц, Э.А.Кчибеков, М.А.Сердюков,  
В.А.Бондарев* 26

**Ferritin and lactoferrin of an estimation  
of severity level of a condition sick  
of a peritonitis**  
*V.A.Zurnadzhianc, E.A.Kchibekov, M.A.Serdyukov,  
V.A.Bondarev* 26

**Возможности имплантационной  
антибиотикопрофилактики инфекции  
области хирургического вмешательства  
в неотложной абдоминальной хирургии**  
*Е.М.Мохов, А.Н.Сергеев, П.Г.Великов* 29

**Implantation antibiotics prophylaxis  
possibilities of the surgical-site infections  
in urgent abdominal surgery**  
*E.M.Mokhov, A.N.Sergeev, P.G.Velikov* 29

**Этиологическая роль и экология  
*Staphylococcus aureus* у больных  
специализированных отделений стационара  
при моно- и смешанных раневых инфекциях**  
*Е.Д.Меньшикова, Т.В.Черненко, Д.Д.Меньшиков,  
И.В.Киселевская-Бабина, М.А.Годков* 35

**Etiological role and ecology of *Staphylococcus  
aureus* in mono- and mixed wound infections  
in patients of specialized in-hospital units**  
*E.D.Menshikova, T.V.Chernenkaya, D.D.Menshikov,  
I.V.Kiselevskaya-Babinina, M.A.Godkov* 35

**Исследование факторов персистенции:  
биофленкообразующей способности и  
антилизоцимной активности этиологических  
агентов хронического остеомиелита**  
*И.В.Шитицына, Е.В.Осипова, З.С.Науменко* 40

**Studying the factors of persistence: biofilm-  
forming ability and anti-lysozyme activity  
of chronic osteomyelitis etiological agents**  
*I.V.Shipitsyna, E.V.Osipova, Z.S.Naumenko* 40

**Анализ возбудителей инфекционного  
процесса у больных после  
эндопротезирования**  
*Н.В.Годовых, Л.В.Розова* 43

**Analysis of infectious agents in patients with  
joint endoprosthesis replacement**  
*N.V.Godovyh, L.V.Rozova* 43

**Повязка для профилактики  
гнойно-септических осложнений  
послеоперационной раны**  
*А.П.Олийник, А.А.Переяслов* 45

**Bandage for prevention of septic  
complications of surgical postoperative  
wounds**  
*A.P.Oliynyk, A.A.Pereyaslov* 45

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Обоснованный выбор противогрибкового  
препарата как залог успешного преодоления  
инвазивного кандидоза при тяжелой  
ожоговой травме (случай из практики)**  
*С.Г.Фоминых, А.А.Ковалевский, А.А.Рыбаков* 48

## CLINICAL OBSERVATIONS

**Evident of choice caspofungin as based  
for optimal treatment of invasive candidiasis  
during critically combustion injured  
(a case report)**  
*S.G.Fominykh, A.A.Kovalevsky, A.A.Rybakov* 48

25 декабря 2013 г.  
после продолжительной болезни  
скончался великий российский  
хирург, главный хирург России,  
академик РАН и РАМН  
Виктор Сергеевич Савельев

**Viktor Sergeyevich Savelyev – the Great  
Russian surgeon, academician of the Russian  
Academy of Sciences and Russian Academy of  
Medical Sciences died on 25 December 2013,  
after an extended illness**



С именем Виктора Сергеевича связаны самые яркие, выдающиеся достижения российской медицины. Уникальный, разноплановый профессионал, он внес огромный вклад в становление и развитие кардиохирургии, ангиологии, абдоминальной, торакальной, гнойно-септической хирургии, анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Талант хирурга, фундаментальные научные исследования, замечательные человеческие качества, педагогическое мастерство сделали его Учителем и воспитателем нескольких поколений клиницистов, многие из которых сами стали профессорами и руководителями кафедр.

В.С.Савельев родился 24 февраля 1928 г. После окончания в 1951 г. 2-го Московского медицинского института (ныне Российский национальный исследовательский медицинский университет) он пришел в 1-ю Градскую больницу, на кафедру факультетской хирургии, где начал свой профессиональный путь под руководством академика А.Н.Бакулева и проработал всю жизнь. Именно здесь во всей своей мощи и раскрылся талант тогда совсем еще молодого врача и ученого, сформировались принципы врачебной и научной деятельности, которым Виктор Сергеевич следовал всю жизнь: постоянный поиск нового, выбор наиболее актуальных и сложных проблем в хирургии, настойчивое и последовательное их решение, умение объединить вокруг себя коллектив профессионалов.

Продвижения вперед такими гигантскими шагами не знал ни один хирург. В 27 лет – кандидат, в 31 год – доктор медицинских наук, в 39 лет – академик АМН СССР, самый молодой ученый за всю историю академии. Сочетание таланта исследователя и блестящего клинициста определило необычайно широкий диапазон творческого поиска. Здесь реализовались такие свойства его характера, как умение глубоко, всесторонне подойти к реализации поставленной цели, упорство, настойчивость, высочайшая работоспособность, умение находить в сложных ситуациях принципиально новые решения. Эти же качества он последовательно воспитывал и у своих многочисленных учеников.

С именем В.С.Савельева связаны становление и развитие отечественной кардиохирургии. Ему одному из первых в нашей стране удалось внедрить в повседневную хирургическую практику методы зондирования сердца и ангиокардиографии, что положило начало новой области клинической медицины, названной впоследствии рентген-ангиологией.

Труды академика Савельева сыграли огромную роль в становлении и бурном развитии сосудистой хирургии. Классическими стали его работы, посвященные хирургическому лечению атеросклеротических окклюзий аорты и ее ветвей, аневризм аорты, острой артериальной непроходимости.

Академик Савельев стал основателем хирургической флебологии в нашей стране. Самые разные аспекты этого сложнейшего раздела клинической медицины разрабатывались под его руководством. Благодаря этим исследованиям тромбоз эмболии легочных артерий перестала быть абсолютно смертельным заболеванием. Разработанные методы ранней диагностики, эффективные способы лечения и профилактики этого тяжелейшего осложнения позволили спасти жизнь тысячам больных.

Всего вклад В.С.Савельева в абдоминальную хирургию. Значительное количество его работ посвящено органосохраняющим операциям при язвенной болезни, хирургии гнойного перитонита, лечению хирургического сепсиса, инфаркта кишечника, желчнокаменной болезни, панкреонекроза, диагностической и лечебной эндоскопии, вопросам хирургического и консервативного лечения дислипотеинемии. Все эти исследования отличали новые идеи и нестандартные подходы, оказавшие значительное влияние на всю стратегию и тактику лечения больных с этими тяжелыми заболеваниями.

Значимость академика Савельева как ученого, выдающегося клинициста вышла за рамки хирургии. Становление в нашей стране анестезиологии, реаниматологии, учения о сепсисе связано с его деятельностью.

В.С.Савельевым впервые в нашей стране выполнены многие хирургические вмешательства. Это операции при аортальном стенозе, атеросклеротических окклюзиях бифуркации аорты и безымянных артерий, острых тромбозах нижней и верхней полых вен. Хирург Савельев спас жизнь и вернул здоровье огромному числу больных. Настоящий Врач и Учитель, человек, наделенный исключительной добротой, он помог многим людям в их жизни и судьбе.

Стремление Виктора Сергеевича сделать научные достижения руководимой им клиники достоянием практических врачей легло в основу его активной редакторской деятельности при издании фундаментальных руководств. Виктор Сергеевич – автор более 500 научных работ, среди которых 24 монографии. Его труды – памятник, созданный им при жизни, и путеводная звезда для всех нас.

Виктор Сергеевич щедро отдавал весь свой опыт хирурга, талант и энергию важнейшему делу – подготовке молодых специалистов в лучших традициях отечественной медицины. Под его руководством выполнены и защищены более 70 докторских и 300 кандидатских диссертаций. Ученики его школы занимают ведущие позиции в хирургии во многих регионах России.

Талантливый ученый, блестящий хирург, выдающийся педагог, В.С.Савельев заслужил непререкаемый авторитет, огромное уважение и общественное признание в России и за ее пределами. Он удостоен высшей мировой хирургической награды – золотой медали «Выдающемуся хирургу мира». Академик Савельев являлся президентом Российского общества хирургов, Российской ассоциации флебологов, Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, почетным членом иностранных научных и хирургических обществ.

В.С.Савельев лауреат Государственной премии Российской Федерации, премии Правительства Российской Федерации, Демидовской премии, награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени, медалями. В 1988 г. ему присвоено звание Героя Социалистического Труда.

В.С.Савельев в течение 38 лет занимал пост главного хирурга Минздрава России. Огромен его вклад в тяжелейшую работу по повышению качества и эффективности хирургической службы в Российской Федерации. Вся жизнь В.С.Савельева была насыщена неутомимой энергией исследователя, внедрением новых технологий в клиническую практику и постоянным поиском нового.

Он брал на себя ответственность за все, что происходит в отечественной хирургии.

Ушел Учитель. Вечная ему память...

*Ученики Виктора Сергеевича Савельева  
Январь 2014 г.*



# Современные представления о возможностях применения дермотензии в лечении обширных дефектов мягких тканей

С.Н.Пятаков, А.А.Завражнов, И.О.Лебедев, В.А.Зимин, В.В.Морозов, С.Н.Ралко  
ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России;  
ГБУЗ Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского  
Минздрава Краснодарского края

**Резюме.** Выполнен анализ современных подходов к лечению больных с обширными дефектами мягких тканей. Пластическое закрытие раны рассматривается в настоящее время в качестве эффективного метода предупреждения развития инфицирования и нередко является единственной возможностью сохранения целостности и функции поврежденной части тела. Современный подход предусматривает решение вопроса о хирургическом закрытии раневой поверхности, при этом в качестве одного из наиболее перспективных и эффективных методов рассматривается дермотензия – дозированное растяжение кожи путем приложения к ней постоянно действующей снаружи силы с помощью разных устройств. Рассмотрены биофизические свойства кожи и биологические эффекты, лежащие в основе использования метода при закрытии раневых поверхностей. Показано, что под влиянием дозированной дистракции кожи происходят активизация дермогенеза, стимуляция роста тканей. Приведены данные клинических исследований, подтверждающие эффективность метода при закрытии дефектов кожи разной этиологии и локализации. Сделано заключение о необходимости уточнения показаний и противопоказаний к применению метода дермотензии, совершенствовании методов контроля состояния кожных лоскутов в процессе дермотензии и в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** гнойные раневые инфекции, дефекты кожи, биофизические свойства кожи, дермотензия, ожоги.

## Modern concepts of opportunities in the treatment of extensive dermotension soft tissue defects

S.N.Pyatakov, A.A.Zavrazhnov, I.O.Lebedev, V.A.Zimin, V.V.Morozov, S.N.Ralko  
SBEI HPE Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;  
Prof. S.V.Ochapovskiy Regional clinical hospital №1 of the Ministry of Health of Krasnodar Region

**Summary.** It was performed the analysis of current approaches to the treatment of patients with extensive soft tissue defects. Plastic closure of the wound is now regarded as an effective method of preventing the development of infection and is often the only possibility of preserving the integrity and function of the injured body part. The modern approach provides a solution to the issue of the wound surface surgical closure, while as one of the most promising and effective methods considered dermotension – dosed stretching of the skin by applying thereto a permanent outside forces through various devices. It considered the biophysical properties and biological effects of skin, underlying the use of the method for closing the wound surfaces. It is shown that under the influence of dosage distraction skin activates dermogenesis and tissue growth stimulation. It described the data of clinical studies supporting the effectiveness of the method for closing skin defects of various etiologies and localization. It concluded the need to clarify the indications and contraindications to the use of the dermotension, improving methods of monitoring the state of the skin flaps during dermotension and postoperatively.

**Key words:** purulent wound infections, skin defects, skin biophysical properties, dermotension, burns.

### Сведения об авторах

**Пятаков Станислав Николаевич** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по мед. работе МБУЗ ГБ №4 г. Сочи  
**Завражнов Анатолий Анатольевич** – проф., глав. врач МБУЗ ГБ №4 г. Сочи, зав. каф. ФПК и ППС №1 ГБОУ ВПО КубГМУ, главный хирург Краснодарского края  
**Лебедев Иван Олегович** – клин. ординатор по хирургии каф. ФПК и ППС №1 ГБОУ ВПО КубГМУ  
**Зимин Вячеслав Алексеевич** – клин. ординатор по хирургии каф. ФПК и ППС №1 ГБОУ ВПО КубГМУ  
**Морозов Виталий Валерьевич** – врач-хирург ККБ №1 г. Краснодара, клин. ординатор по хирургии каф. ФПК и ППС №1 ГБОУ ВПО КубГМУ  
**Ралко Светлана Николаевна** – зам. глав. врача по организационно-методической работе МБУЗ ГБ №4 г. Сочи

### Введение

В исходном периоде лечения гнойных заболеваний и травматических повреждений кожи и мягких тканей нередко образуются обширные кожные дефекты, спонтанное заживление которых является длительным, сопряжено с развитием осложнений и способствует продолжительной нетрудоспособности больных [2–5, 13, 14, 45]. Существенным аспектом является и косметический результат лечения. На сегодняшний день предложено множество способов замещения

раневых дефектов мягких тканей, большинство из которых применяется на поздних этапах лечения после ликвидации гнойного процесса [1, 4, 6, 41]. В то же время реконструктивные вмешательства, выполняемые на раннем сроке, позволяют уменьшить частоту неблагоприятных исходов и способствуют более быстрому восстановлению трудоспособности пациента [8, 9, 15, 16]. В связи с этим в последнее время специалисты проявляют все больший интерес к дермотензии – методу тканевого растяжения

для закрытия обширных раневых поверхностей при наличии гнойной инфекции.

*Цель работы* – анализ современных представлений о возможностях улучшения результатов лечения больных с обширными дефектами мягких тканей.

### Общие сведения: критерии выбора метода и сроки закрытия раны

В настоящее время общепризнано, что пластическое закрытие раны не только сокращает срок лечения,



но и является фактором, во многом определяющим течение раневого процесса. В ране, предоставленной естественному течению, возникают новые участки некроза в тканях, остающихся без необходимого покрова [18]. Эти участки становятся источниками инфекции, увеличивая зону рубцевания, что, в свою очередь, приводит впоследствии к развитию контрактур и деформаций [14, 17, 19]. Пластическое закрытие раны является не только эффективным методом профилактики инфицирования и уменьшения длительности ее заживления, но нередко представляет собой единственную возможность сохранения целостности и функции поврежденной части тела. При этом закрытие дефектов кожи существенно сокращает сроки заживления ран, создавая оптимальные возможности и условия для восстановления тканей [7, 9].

Ряд авторов полагают, что раны площадью более 50 см<sup>2</sup> не могут зажить сами и при неэффективном лечении являются фактором риска летальных исходов [18, 20], более 70% которых у больных с такими повреждениями обусловлено развитием гнойных осложнений [22, 44]. Среди септических больных доля пациентов с раневым сепсисом составляет от 16 до 35% [13]. Осложнением раневого сепсиса является раневое истощение, которое на поздних стадиях процесса становится необратимым, повышая уровень летальности у данной группы больных до 47,8% [20]. В связи с ранее изложенным в лечении обширных повреждений кожи важнейшую роль играет своевременное восстановление целостности покровных тканей.

По срокам с момента образования раневого дефекта различают следующие виды кожной пластики [1]:

а) первичная:

– первично-отсроченная (через 5–6 дней после хирургической обработки, до появления грануляций);

б) вторичная:

– ранняя вторичная (в течение 2-й недели, выполняется в условиях гранулирующей раны);

– поздняя вторичная (на 3–4-й неделе после хирургической обработки, выполняется в условиях эпителизации и рубцевания);

в) поздняя – выполняется после заполнения дефекта рубцовой тканью и полной или частичной эпителизации раны.

При выборе метода лечения дефектов кожи и мягких тканей большинство специалистов считают, что оперативное вмешательство должно позволять в короткое время заместить дефект при минимуме травмирования тканей и неприятных ощущений для пациента [33]. Современный подход предусматривает решение вопроса о хирургическом закрытии раневой поверхности. В значительном числе наблюдений речь идет о применении разных кожно-пластических операций.

Выбор метода закрытия раневого дефекта в зависимости от наличия местных резервов тканей представлен на рисунке.

### Биомеханические свойства кожи

Еще в 1967 г. T.Gibson и R.Kenedi описали биомеханические свойства кожи, которые обуславливают возможность ее натяжения. Исследователи отметили, что растяжение кожи может увеличивать размеры ее участков в 3–4 раза. Было предложено использовать это явление при закрытии ран [30]. Принцип тканевого растяжения основан на

способности мягких тканей организма изменять формы и размеры под влиянием внутренних и внешних воздействий [26].

Способы растяжения тканей подразделяют на биологические и механические [31]. При биологическом способе в качестве фактора, вызывающего растяжение, выступают физиологические или патологические процессы в организме. Механическое растяжение мягких тканей происходит под влиянием искусственно создаваемой нагрузки. При продолжительном чередовании напряжения и расслабления можно достичь увеличения площади мягких тканей более чем в 2 раза. Растянутые ткани впоследствии не сокращаются, кровоснабжение их не нарушается [31].

Установлено, что кожа обладает рядом биофизических свойств, которые могут быть использованы при тканевой экспансии (растяжении), в частности, к ним относятся напряжение кожи, степень растяжимости и вязкоэластичность [24, 25]. Напряжение тканей является функцией сети эластичных волокон и зависит от места локализации, возраста и наличия повреждений. Растяжимость кожи является реакцией на приложенное к ней механическое воздействие, степень растяжения зависит от упругости кожи и приложенной силы [34, 39]. В свою очередь, в основе механизма растяжимости кожи лежит в определенной степени явление вытеснения жидкости из аморфных основных веществ собственно дермы, что приводит к относительной дегидратации тканей, упорядочиванию ориентации коллагеновых волокон, которые перерастягиваются при параллельном и равномерно распределенном векторе силы без гипертрофии, а также вследствие миграции микрофрагментов эластических волокон из прилежащих тканей [26–28].

Вязкоэластичность подразумевает ползучесть и релаксацию напряжения кожи. Ползучесть – максимальное растяжение кожи при циклическом приложении к ней механического воздействия. Следствием ползучести является релаксация после напряжения, которая проявляется в том, что при растяжении кожи до определенного размера уменьшается величина силы, необходимой для растяжения. Для описания биофизических свойств кожи разработаны соответствующие математические модели, учитывающие разные физические характеристики, позволяющие количественно моделировать процессы, происходящие при ее деформации [28, 42].

Были установлены факторы, лежащие в основе использования свойств растяжения кожи при осуществлении закрытия раневых поверхностей: эластичность, самомоделирование кожи, надфасциальное смещение кожно-жирового пласта, сдавление подлежащих мягких тканей, уменьшение объема места пластики [14, 35]. Эластичность отрицательно коррелирует с толщиной кожи; повышенной эластичностью обладает кожа подмышечных областей, шеи, лица, внутренних поверхностей бедер, плеч и предплечий [31]. Самомоделирование представляет собой свойство кожи растягиваться в одном направлении за счет уменьшения в другом. Смещение кожи происходит преимущественно над фасцией, покрывающей мышцы, или над надкостницей [34, 39].

Было показано, что при постепенном растяжении мягких тканей происходит возрастание митотической активности клеток эпидермиса, толщина которого не изменяется, в то время как дерма в 2–3 раза истончается пропорционально растяжению. Установлено увеличение количества кровеносных сосудов кожи (до 50%), вокруг которых отмечается активация клеточных реакций, в частности появление скоплений макрофагов, лимфоидных клеток и фибробластов [25, 40]. Продemonстрировано возрастание показателей активности кожного кровотока в растянутых лоскутах по сравнению с контрольными участками кожи более чем в 2 раза, что рассматривают как следствие активации ангиогенеза и вазодилатации [43, 44]. Гистологические исследования показали возрастание количества фибробластов и миофибробластов в дерме, утолщение коллагеновых пучков, ориентированных параллельно вектору натяжения, увеличение содержания дермального коллагена с сохранением его плотности [3, 6].

В экспериментах было продемонстрировано, что повышение тканевого растяжения приводит к удлинению существующих сосудистых структур наряду с формированием новых [34]. На моделях животных было показано увеличение митотической активности клеток базального слоя эпидермиса в ответ на постоянное растяжение, достигающее максимума через 24–48 ч, нормализующееся в течение 6 сут. Методом электронной микроскопии было продемонстрировано прогрессирующее уменьшение размеров межклеточных пространств [36, 39].

Таким образом, в настоящее время является общепризнанным тот

факт, что под влиянием дозированной дистракции кожи происходит активизация дермогенеза, напряжение растяжения оказывает стимулирующее влияние на генез и рост тканей, что позволяет рационально использовать местные ткани вокруг раневого дефекта. Все изложенное позволило предложить применение в хирургической практике методов закрытия ран и дефектов кожи, основанных на использовании ранее описанных свойств кожи.

### Методы дермотензии

**Острая дермотензия.** В качестве острой дермотензии рассматривается «метод пластики, позволяющий восполнить недостающие ткани или заменить поврежденные перемещением на дефект смежных неповрежденных тканей с фиксацией их в состоянии натяжения» [14]. При быстром остром растяжении тканей прирост происходит одномоментно за счет растяжения существующей кожи, а не за счет регенерации тканей.

Отмечено, что при ушивании раны в состоянии натяжения кожи объем оперируемого сегмента тела уменьшается за счет сдавления подлежащих мягких тканей. Сдавленные мягкие ткани под ушитой раной и натянутой кожей выступают как экспандер, давят на кожу изнутри, побуждая ее к росту до тех пор, пока не нормализуется внутритканевое давление (при пластике на округлых сегментах). Через 23 нед после операции натяжение кожи ослабевает, к 6 мес площадь кожного покрова увеличивается настолько, что она легко берется в складку, исчезает сдавление подлежащих мягких тканей [22].

При острой дермотензии раневая поверхность примерно на 2/3 закрывается за счет растяжения кожи и на 1/3 – за счет уменьшения объема подлежащих тканей вследствие их сдавления. Одномоментное растяжение мягких тканей является активным фактором размытия эпидермальных клеток кожи и, следовательно, увеличения ее площади. В результате одномоментного растяжения мягких тканей достигается стабильное расширение поверхности кожи без изменения ее свойств (цвета, текстуры, эластичности, чувствительности и др.) [15, 21].

Считают, что возможности метода зависят от массива подлежащих мягких тканей: чем дистальнее сегмент конечности, тем меньше масса мягких тканей и эластичность кожи. Установлено, что при сохранении неповрежденной кожи на 54% и более окружности конечности одномоментно можно закрыть дефект, равный на плече до 20%, на

предплечье – до 12%, на бедре – до 15%, на голени – до 12% (в процентном отношении к их окружности) [7, 8]. Показана эффективность острого растяжения тканей в пластике раневых дефектов, образующихся после удаления рубцовых деформаций и контрактур [17].

**Дозированная дермотензия.** Синонимом термина «дозированное растяжение кожи» является термин «дермотензия», предложенный на III Всесоюзной конференции по проблеме ожогов (Москва, 1986). Дозированная дермотензия представляет собой метод постепенного растяжения тканей, с помощью которого достигается увеличение площади кожи. Показанием к ее применению является необходимость закрытия обширной раневой поверхности. Дозированное растяжение кожи путем приложения к ней постоянно действующей снаружи силы с помощью разных приспособлений получило название «экзодермотензия» [7].

С. Neuman в 1957 г. впервые описал способ закрытия дефекта кожи за счет близлежащего участка, предварительно растянутого специальным устройством – экспандером, который помещался в подкожно-надфасциальный карман и имел специальный сосок для нагнетания в него стерильного физиологического раствора [38]. Однако широкое применение метода в реконструктивной хирургии началось спустя более 30 лет, в настоящее время тканевое растяжение с помощью экспандеров широко используется в клинической практике отечественными и зарубежными специалистами. Следует отметить, что на сегодняшний день высокой остается частота осложнений при использовании этого подхода (20–50%, по данным разных специалистов), что, очевидно, связано как с несовершенством метода, так и со сложностью патологии, при которой он применяется [37].

Было показано, что баллонное тканевое растяжение не дает выраженного прироста тканей в анатомических областях, где отсутствует твердая опора под основанием экспандера, – в таких областях отдают предпочтение другим методам пластической хирургии [21, 29].

Принцип метода дозированного растяжения мягких тканей заключается в приложении к участку здоровой кожи, находящемуся в непосредственной близости к дефекту, постоянно действующей нагрузки [7, 46–49]. Продолжительность вытяжения и сила нагрузки зависят от величины подлежащего замещению дефекта и регионарных особенностей тела человека. К состоя-



шему времени разработаны модификации метода и устройства, используемые при его реализации в клинической практике. Так, был предложен способ лечения кожной раны, при котором сближение и фиксацию производят растяжением кожи раны за ее углы пружинящим элементом. В.И.Кирсанов и соавт. (1981 г.) для этих целей около раны мобилизовали кожу П-образными швами за края и осуществляли постепенную тракцию с помощью специального устройства [11]. Г.А.Илизаровым (1988 г.) было предложено удлинение кожи с помощью лейкопластырной тяги, спиц и костного отщипа. Автором был использован управляемый дермогенез для лечения дефектов покровной ткани без применения свободной пересадки кожи. Он также предложил несколько способов «выращивания» кожи, суть которых заключается в создании эффекта напряжения растяжения в коже либо при помощи адгезивной тяги, либо через имплантированный в подкожную клетчатку ауто-, ксено- или алломатериал [10].

А.Е.Костин (2001 г.) для лечения и профилактики послеоперационных эвентраций стягивает рану нитями за 2 спицы Киршнера, проведенные через ткани параллельно ее краям [12]. С.N.Sasaki (1987 г.) сообщает о снижении частоты раневых осложнений до 10% и уменьшении стоимости лечения больных с повреждениями кожи при использовании для закрытия обширных дермальных дефектов груди и бедра способа натяжения кожи с помощью инструментов для сведения ребер и двух спинальных игл [44].

Дальнейшее свое развитие применение метода дермотензии находит в исследованиях последнего десятилетия. Так, Е.Н.Сергиенко, М.А.Суламанидзе (2004 г.) в лечении дефектов кожных покровов при посттравматических осложнениях применяют жидкостную и жидкостно-гелевую дермотензию кожно-жировых лоскутов. В качестве недостатка 1-го способа авторы рассматривают необходимость частых инъекций для поддержания тканей в состоянии растяжения. Растяжение при этом не является направленным и локальным, так как вводимая жидкость распределяется на большом участке подкожного пространства [19].

В работе В.В.Бесчастнова и соавт. (2012 г.) был использован метод дозированной аппаратной дермотензии для закрытия раневого дефекта в фазу регенерации. Примененная исследователями техника дозированной аппаратной дермотензии заключалась в обязательной моби-

лизации краев раны, при этом кожные или кожно-фасциальные лоскуты мобилизовали широко, в одном слое, чтобы не нарушать их кровоснабжения [2]. Авторами было показано, что дозированная дермотензия в I фазе раневого процесса или во II, но при наличии источника инфекции (колостомы) возможна, но оказывается вынужденной мерой, – показанием к ней является расположение на дне раны функционально значимых тканей (петли кишечника, кость, сустав, сухожилие, нерв, крупный сосуд и др.). Применение разработанного авторами способа позволяет расширить показания к раннему закрытию гнойной раны в условиях общехирургического стационара, при этом снизить риск вторичного инфицирования нозокомиальной флорой по сравнению с традиционным в 4,8 раза (95% доверительный интервал 1,8–24,7;  $p < 0,05$ ), что в условиях проведенного исследования способствовало сокращению сроков лечения больных основной группы по сравнению с группой, где применялось лечение «под повязкой» [2].

С.Г.Шаповалов (2010 г.) показал эффективность метода экспандерной дермотензии в разных областях тела у 144 пациентов с рубцово-измененным кожным покровом после ожогов. Исследователи использовали латексные (18) и силиконовые (8) экспандеры, их объем составил от 270 до 1000 мл, в среднем  $626,0 \pm 256,3$  мл. Размер основания экспандеров был от 4–3 до 11–9 см, приемные порты у экспандеров были чаще выносные. Автор считает, что выполнение дермотензии на голове является операцией выбора при рубцовом поражении после ожогов. Этот метод является наиболее физиологичным и позволяет добиться максимально возможных положительных эстетических результатов. Показано, что применение способа в области туловища является высокоэффективным методом коррекции рубцовых дефектов и может считаться операцией выбора при ограниченных рубцовых массивах. В то же время в работе установлено, что применение экспандерной дермотензии на конечностях сопровождается достаточно большим количеством осложнений (35,7%) [21].

В настоящее время исследователи сходятся в том, что показаниями к использованию дозированного тканевого растяжения являются обширные раны и дефекты мягких тканей, донорские раны, инфицированный тип диабетической стопы, трофические язвы венозной этиологии, сегментарные дефекты

костей. Однако применение метода следует ограничивать при развивающихся ишемических расстройствах краев раны, низкой эластичности структур кожи, поперечном направлении длинника раны на конечностях. Противопоказаниями к дермотензии являются осложненные формы рожи, грубые нейротрофические и артериальные нарушения, пролежни [17, 18, 20].

### Методы оценки состояния лоскута

Большое значение при использовании метода дозированного растяжения тканей все исследователи придают контролю состояния кожного лоскута в послеоперационном периоде. Для этого применяется мониторинг наблюдение, обязательными характеристиками которого должны быть простота, неинвазивность, чувствительность к нарушениям кровообращения [2, 4, 5]. До настоящего времени в качестве основных способов контроля жизнедеятельности растянутых тканей остаются клинические методы (оценка степени капиллярного наполнения тканей при помощи пальцевой пробы), а также субъективные ощущения пациентов (боль, чувство дискомфорта и т.д.). В.К.Гостищев и соавт. (2011 г.) считают, что помимо общеклинических методов, позволяющих оценить состояние больных, выраженность общей воспалительной реакции и нарушения гомеостаза, также следует использовать дополнительные методы оценки состояния тканей в зоне раны, динамики течения раневого процесса, эффективности выполнения кожно-пластических операций: микробиологические, цитологические, планиметрические исследования, комплексную оценку микроциркуляции в раневой зоне с помощью чрескожной оксигенометрии и лазерной доплеровской флоуметрии со статистической обработкой полученных результатов [5]. Показано, что проведение ультразвуковой доплерографии перед восстановительной операцией дает представление о кровотоке (при расположении ран на конечностях), позволяя осуществлять дифференцированный подход к выбору варианта вмешательства, доплеровская флоуметрия позволяет судить об уровне перфузии кожи и подкожной клетчатки [14, 18].

Важнейшим методом контроля состояния раны является и оценка парциального напряжения кислорода в тканях, позволяющая прогнозировать возможность нормального заживления. При низком давлении кислорода ( $pO_2$ ) увеличивается фаза релаксации артериол. При растяже-

нии происходит значительное снижение  $\text{pO}_2$  в растягиваемых тканях на 3-и сутки, постепенная нормализация – к 14-м суткам. При выполнении дермотензии на шее, надплечье, плече уровень  $\text{pO}_2$  не должен быть ниже 20 мм рт. ст. (норма – 60–90 мм рт. ст.), так как эти зоны имеют сравнительно тонкий кожно-жировой слой, для них характерны высокая двигательная активность подлежащих структур [22].

## Заключение

Лечение больных с обширными инфицированными раневыми дефектами мягких тканей является актуальной проблемой. Это связано с большим числом таких пациентов (до 35% всех хирургических больных), опасностью развития вторичных костных поражений, возможностью генерализации у них инфекционного процесса, недостаточно разработанными техническими аспектами оперативных вмешательств и показаниями для выбора методов пластического закрытия. При ограниченных ресурсах отечественного здравоохранения экономическая эффективность лечения особенно важна. Выбирая метод лечения, врач должен ориентироваться на достижение конечной цели, т.е. на достижение максимального клинического эффекта [23, 32].

Закрытие обширного раневого дефекта в условиях гнойной инфекции постепенно растягиваемыми тканями особенно актуально. По мнению ряда специалистов, если раньше основной задачей гнойных хирургов являлась борьба с инфекцией, то в настоящее время важнейшим фактором, обуславливающим эффективность лечения больных с гнойными поражениями мягких тканей, становится адекватное восстановление полноценного кожного покрова. Поэтому своевременным и важным представляется дальнейшее совершенствование методов пластики ран, в частности методов дермотензии, путем определения более четких показаний и противопоказаний к его применению, использования интраоперационной и динамической оценки микроциркуляции кожных лоскутов в процессе дермотензии с помощью разных современных инструментальных методов исследования, определения оптимальных сроков осуществления растяжения тканей в зависимости от локализации, площади, формы, глубины и обсемененности раны, микробной этиологии процесса.

В связи с этим использование дермотензии в пластике обширных раневых дефектов мягких тканей является актуальной проблемой, тре-

бующей дальнейшего изучения и разработки, результаты которых будут способствовать применению данного метода в хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений практического здравоохранения.

## Литература

1. Баллон Л.Р., Костур Б.К. Возмещение дефектов челюстно-лицевой области и органов шеи. Л., 1989.
2. Бесчастнов В.В., Орлинская Н.Ю., Кудыкин М.Н. Экспериментально-клиническое обоснование применения дозированной дермотензии в первую фазу раневого процесса. *Новости хирургии*. 2012; 2: 55–9.
3. Ваганова Н.А. Хирургическое лечение послеожоговых рубцовых облысений методом тканевого растяжения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992.
4. Галицкий С.Г. Устранение обширных дефектов кожи лица и волосистой части головы у детей методом тканевого растяжения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
5. Гостлицев В.К., Липатов К.В., Комарова Е.А. и др. Дифференцированный подход к выбору кожно-пластических операций у больных с хирургической инфекцией. *Хирургия*. 2009; 12: 19–24.
6. Григорьева Т.Г. Патологические особенности кожных лоскутов, полученных методом дермотензии в эксперименте. *Клин. хирургия*. 1990; 3: 40–2.
7. Гришкевич В.М., Мороз В.Ю. Хирургическое лечение последствий ожогов нижних конечностей. М., 1996.
8. Дмитриев Г.И. Основные принципы и преимущества комбинированной кожной пластики при оперативном лечении послеожоговых деформаций и контрактур. *Вопросы ожоговой патологии*. Горький, 1980; с. 138–45.
9. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Подушкина И.В., Логинов В.И. Лечение ран. Казань, 2003.
10. Илизаров Г.А., Шуров В.А. Влияние напряжения на биомеханические свойства мышц, их кровоснабжение и рост голени. *Физиология человека*. 1988; 14 (1): 26–32.
11. Кирсанов В.И., Русских П.А., Ходыкин И.С. Реабилитация больных с последствиями термической травмы. Медицинская реабилитация больных с термическими повреждениями. Горький, 1981.
12. Костин А.Е. Эвентрации после срединных лапаротомий. *Хирургия*. 2001; 2: 21–2.
13. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М., 1990.
14. Мензул В.А. Хирургическое лечение послеожоговых рубцовых деформаций и контрактур у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
15. Мороз В.Ю., Гришкевич В.М., Ваганова Н.А. Растяжение кожи в восстановительной и пластической хирургии ожогов. *Вестн. ПАМН*. 1994; 6: 37–41.

16. Пасичный Д.А. Технология адгезивного растяжения кожи и криообработки в лечении ран конечностей. *Международ. мед. журн.* 2007; 13 (3): 71–6.
17. Сарыгин П.В., Юденич А.А., Адамская Н.А. Хирургическое лечение последствий ожогов передней брюшной стенки и пояснично-крестцовой области. *Журн. им. Н.И.Пирогова*. 2001; 8.
18. Светухин А.М., Матасов В.М., Истратов В.Г. Клиника раневого процесса. Избранный курс лекций по гнойной хирургии. М.: Миклош, 2004; с. 31–50.
19. Сергиенко Е.Н., Суламанидзе М.А. Подкожное рассечение тканей и полимерные материалы в пластической хирургии. Тверь, 2004.
20. Федоров В.Д., Светухин А.М. Стратегия и тактика лечения обширных гнойных ран. Избранный курс лекций по гнойной хирургии. М.: Миклош, 2004; с. 18–30.
21. Шатовалов С.Г. Экспандерная дермотензия в системе реабилитации пациентов, перенесших ожоги. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010; 4 (1): 24–31.
22. Шаробаро В.И. Лечение и профилактика осложненных баллонного растяжения тканей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
23. Эйб В. Хирургическое лечение последствий ожогов различных локализаций с применением метода острого тканевого растяжения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992.
24. Argenta LC. Controlled tissue expansion. *Surg Rounds* 1986; p. 54–6.
25. Austad ED, Thomas SB, Pasyk KA. Tissue expansion: dividend or loan. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78 (1): 63–7.
26. Black MM, Bottoms E, Shuster S. Skin collagen and thickness in simplex obesity. *Br Med J* 1971; 4 (5): 149–50.
27. Cherry GW, Austad F, Pasyk KA et al. Increased survival and vascularity of random-pattern flaps elevated in controlled expanded skin. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 680.
28. Danielsen DA. Human skin an elastic membrane. *J Biomech* 1973; 6: 539.
29. Engelke K, Oldhafer KJ. Prevention of postoperative wound infections. *Chirurg* 2010; 81 (6): 577–85.
30. Gibson T, Kenedi RM. Biomechanical properties of skin. *Surg Clin North Am* 1967; 47: 279–4.
31. Gibson T, Converse JM. The physical properties of skin. *Reconstructive Plastic Surgery*. Philadelphia 1977.
32. Graf K, Ott E, Vonberg RP et al. Surgical site infections-economic consequences for the health care system. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396 (4): 453–9.
33. Naillock GG. Complication of 100 consecutive local fascio-cutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88 (2): 264–8.
34. Hong C, Stark CB, Futrell J. Elongation of axial blood vessels with a tissue expander. *Clin Plast Surg* 1987; 14 (3): 465–8.
35. Ismavel R, Samuel S, Boopalan PR, Chittaranjan SB. A simple solution for wound cover-

rage by skin stretching. *J Orthop Trauma* 2011; 25 (3): 127–32.

36. Jonsson K, Hunt TK, Brenman SS et al. Tissue oxygen measurement in delayed skin flaps: A reconstituted of the mechanisms of the delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82 (2): 328–36.

37. Macadam SA, Clugston PA, Germann ET. Retrospective Case Review of Capsular Contracture After Two-Stage Breast Reconstruction: Is Colonization of the Tissue Expander Pocket Associated With Subsequent Implant Capsular Contracture? *Ann Plast Surg* 2004; 53 (11): 566–72.

38. Neuman CG. The expansion of an area of the skin by progressive distention of subcutaneous balloon. *Plast Reconstr Surg* 1957; 19: 124–30.

39. Pamplona DC, Velloso RQ, Radwanski HN. On skin expansion. *J Mech Behav Biomed Mater* 2014; 29: 655–62.

40. Pasyk KA, McClatchey KD. Electron microscopic evaluation of guinea pig skin and soft tissues «expanded» with a self-inflating silicone implant. *Plast Reconstr Surg* 1982; 70: 37–47.

41. Ramos-Luces O, Molina-Guillen N, Pilla-kabn-Diaz W et al. Surgical wound infection in general surgery. *Cir Cir* 2011; 79 (4): 349–55.

42. Sakai S, Yamanari M, Lim Y et al. In vivo evaluation of human skin anisotropy by polarization-sensitive optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2011; 2 (9): 2623–31.

43. Sasaki GR, Pang CY. Pathophysiology of skin raised on expanded pig skin. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74: 59–65.

44. Sasaki GN. Intraoperative sustained limited expansion (ISLE) as an immediate reconstructive technique. *Clin Plast Surg* 1987; 14: 563.

45. Schubert J. Local flaps for the closure of facial defects. *HNO* 2013; 61 (5): 433–6.

46. Tepole AB, Gosain AK, Kubl E. Stretching skin: The physiological limit and beyond. *Int J Non Linear Mech* 2012; 47 (8): 938–49.

47. Turlier V, Delalleau A, Casas C et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci* 2013; 69 (3): 187–94.

48. Vanderkolle CP, McCann JJ, Knight KR et al. Same further characteristics of expanded tissue. *Clin Plast Surg* 1987; 14 (3): 447–53.

49. Verbaegen PD, Schouten HJ, Tigchelaar-Gutter W et al. Adaptation of the dermal collagen structure of human skin and scar tissue in response to stretch: an experimental study. *Wound Repair Regen* 2012; 20 (5): 658–66.

# Инвазивные микозы в отделениях интенсивной терапии: обзор литературы (сообщение 1)

С.А.Бурова

Московский центр глубоких микозов ГБУЗ Городская клиническая больница №81  
Департамента здравоохранения г. Москвы

**Резюме.** В обзоре представлена информация о малоизученной проблеме возникновения инвазивных микозов у больных без нейтропении в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Дана характеристика многообразия возбудителей кандидемии. Представлены факторы риска, проблемы грибковой колонизации, последующего развития инвазивного кандидоза, методы диагностики, принципы лечения. Охарактеризован новый класс антимикотиков – эхинокандины.

**Ключевые слова:** инвазивный кандидоз, характеристика возбудителей, группы риска, методы диагностики кандидоза, эхинокандины.

## Invasive mycoses in intensive-care units: literature review (report 1)

S.A.Burova

Moscow Center of deep mycosis, City Clinical Hospital №81 of the Moscow Health Department

**Summary.** The review contains information regarding invasive candidiasis in non-neutropenic intensive-care unit patients. It describes characteristics of *Candida* species, risk factors and the role of *Candida* colonization in the pathogenesis of invasive candidiasis, as well as diagnostic methods and principles of treatment. New antifungal drugs belonging to the class of echinocandins are evaluated.

**Key words:** invasive candidiasis, characteristics of *Candida* species, diagnostic methods, risk factors, echinocandins.

### Сведения об авторе

**Бурова София Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., рук. Московского центра глубоких микозов ГБУЗ Городская клиническая больница №81 Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: doctorburova@mail.ru

В исследованиях 1999 г. показано, что грибы рода *Candida* у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) выявляются в 7,6% случаев и стоят на 4-м месте среди нозокомиальных микроорганизмов, являющихся причиной сепсиса. Они следуют после коагулазонегативного стафилококка, золотистого стафилококка и энтерококка [1].

В американских исследованиях 2008 г. разные виды грибов *Candida*

занимали 3-е место в развитии сепсиса в ОРИТ после коагулазонегативного стафилококка и энтерококков и были обнаружены у 11,8% больных [2]. В европейских исследованиях этого же периода получены аналогичные результаты (см. таблицу) [3].

В проспективном исследовании заболеваемости нозокомиальными инфекциями в 115 клиниках США за 10 лет с 1980 по 1990 г. было зарегистрировано более 30 тыс. микозов, в 78,3% из них возбудителя-

ми были признаны грибы *Candida* spp. [4].

Вид *albicans* грибов *Candida* – наиболее частый возбудитель кандидемии, однако на протяжении последних 15 лет пропорция этого вида среди других *Candida* spp. – возбудителей инвазивного кандидоза в ОРИТ – уменьшилась с 95 до 15–60% и представлена грибами: *Candida parapsilosis* в 5–40% случаев, *Candida glabrata* – 5–25%, *Candida tropicalis* – 5–15%, *Candida krusei* – 3–7% [5].



# МИКАМИН®

## более одного миллиона

### пролеченных пациентов¹



**МИКАМИН®**  
микафунгин



Свет, ведущий к жизни

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

Инструкция по применению лекарственного препарата  
для медицинского применения Микамин®  
РУ ЛСР-009005/09 от 29.04.2013

Информация для работников здравоохранения

1. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Нежелательные явления,  
наблюдаемые при использовании современных  
противогрибковых препаратов в лечении инвазивных  
микозов. Онкогематология. 2013. №2. С. 47-59.

Реклама

RUS/MYC/10.2013/BRGS/214

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Развитие сепсиса в ОРИТ		
Патоген	Число больных, %	
	1999 г.	2008 г.
Коагулазонегативный стафилококк	31,9	34,1
Золотистый стафилококк	15,7	–
Энтерококк	11,1	16,0
<i>Candida</i>	7,6	11,8

Последняя информация о возбудителях кандидемии также свидетельствует о многообразии видов грибов этого рода в ОРИТ: *C. albicans* – 51%, *C. glabrata* – 23%, *C. parapsilosis* – 11%, *C. tropicalis* – 10%, *C. krusei* – 2%, другие – 3%. Как видно из этих данных, 5 основных видов *Candida* составляют 97%. Следует знать, что род грибов *Candida* содержит около 200 видов. Неудивительно, что появляются новые виды из этого многообразия, вызывающие кандидоз: *Candida metapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, *Candida nivariensis*, *Candida bracarenensis* [6].

Самая важная проблема инвазивного кандидоза связана с атрибутивной (инфекционной) летальностью, особенно в ОРИТ, где преобладающая часть больных составляет группу риска по развитию кандидемии.

К факторам риска относятся: длительное, более 7 дней, пребывание в ОРИТ, тяжесть основного заболевания, обширные абдоминальные хирургические операции, грибковая колонизация на коже и слизистых оболочках, использование системных стероидов и иммуносупрессоров, чрезмерное применение антибиотиков широкого спектра действия, любые типы диализа, внутрисосудистые и мочевые катетеры, инвазивные методы диагностики и лечения, механическая вентиляция легких, парентеральное питание, панкреатит, сахарный диабет, почечная недостаточность, ожоги, нейтропения, оценка по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) более 20 [7–9].

Разновидности инвазивного кандидоза:

- 1) кандидемия при отсутствии органных очагов кандидоза (40%);
- 2) кандидемия, ассоциированная с органными очагами кандидоза (30%);
- 3) глубокий системный кандидоз без кандидемии (30%) [10, 11].

Ежегодно в мире в ОРИТ регистрируется более 400 тыс. случаев инвазивного кандидоза с высокой степенью тяжести. Выдвигается несколько причин этого явления, одна из них – чрезмерная длительность пребывания больных в ОРИТ (более 7 дней, а в ряде случаев до 30 дней) [12].

В исследованиях также отмечен высокий уровень атрибутивной ле-

тальности от инвазивного кандидоза в ОРИТ от 10 до 49% [1, 12, 13].

Немаловажное значение для здравоохранения имеют экономические затраты на эти случаи. Авторами просчитана стоимость лечения пациента с инвазивным кандидозом, которая колебалась от 6200 до 92 000 дол. США, средняя стоимость лечения кандидемии составила 38 758 дол. США, причем в 85% случаев – из-за чрезмерной длительности пребывания в стационаре [12, 14, 15].

Большинство эпидемиологических исследований по частоте инвазивных микозов проведено среди пациентов из группы риска с нейтропенией.

Одно из немногочисленных проспективных эпидемиологических многоцентровых исследований в 1997 г. в хирургических и терапевтических ОРИТ 7 госпиталей Германии на примере 409 пациентов без нейтропении с длительной госпитализацией (более 10 дней) показало, что в 2% случаев из них развивались разные формы инвазивного микоза – кандидемия, кандидозный перитонит, диссеминированный кандидоз. Летальный исход наблюдался у 6 из 8 больных этой группы. Причем колонизация разными грибами без проявлений инвазивного кандидоза была выявлена у 64% всех 409 наблюдаемых. Летальность в ОРИТ от разных причин среди пациентов с грибковой колонизацией была выше и составила 31% по сравнению с 26% у пациентов без колонизации [16].

При поступлении в ОРИТ у больных с критическим состоянием обнаруживается грибковая колонизация в 5–15% случаев, за время более 7 дней пребывания в отделении после нагрузочной медикаментозной терапии, катетеризаций, экстракорпоральных методов исследований и лечения процент колонизации грибами увеличивается до 50–80 [9, 17, 18].

Инвазивный кандидоз, к счастью, развивается не во всех случаях грибковой колонизации у тяжелых больных, по данным литературы, составляет 2–30%. В клинической практике вопрос дифференциальной диагностики колонизации (кандиданосительства) и инвазивного (глубокого) кандидоза остается сложным и требует дальнейших исследований.

## Диагностика кандиданосительства и инвазивного кандидоза

Культуральное микробиологическое исследование биосубстратов: мокроты, смывов со слизистых оболочек полости рта, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, материала из ран, дренажей, катетеров, мочи и кала, – как правило, выявляет лишь колонизацию. Посев крови и обнаружение в ней грибов являются специфическими признаками инвазивного кандидоза, однако обнаружить грибы в крови трудно и возможно лишь на поздних стадиях заболевания. К тому же не всегда следуют правилу: образец крови, взятый через катетер, должен исследоваться одновременно с образцом периферической крови из вены. К недостаткам культурального метода относится длительность исследования – от 3 до 7 дней.

К современным скоростным и высокоточным методам исследования по идентификации грибов и бактерий в биосубстратах до родовой и видовой принадлежности на молекулярном уровне относится масс-спектрометрия MALDI-TOF-MS, заключающаяся в определении массы заряженных атомов или молекул (ионов) микроорганизмов в условиях вакуума с целью определения количественного и качественного состава биоматериала, основанного на физических законах движения заряженных частиц в электрических и магнитных полях [19].

В мире разработаны и применяются серологические тесты по выявлению циркулирующих метаболитов, антигенов грибов – маннана и β-глюкана, антител к грибам, а также методы молекулярной диагностики ДНК грибов [20].

Эти экспресс-методы характеризуются высокой специфичностью даже на ранних стадиях заболевания – до 80–90%, но из-за средней чувствительности не отражают истинного положения.

Серологические методы определения маннана и антимагнанных антител применимы в клинической практике, особенно в ОРИТ, для больных из групп риска по развитию инвазивного кандидоза, упрощают раннюю диагностику, но должны проводиться одновременно с рентгенологическими, эндоскопическими, микробиологическими и другими исследованиями. Правила забора и посева крови должны строго соответствовать санитарным нормам во избежание ложноположительных результатов.

Развитие грибковой инфекции у тяжело больных в ОРИТ трудно предугадать, но надо учесть, что

ранняя диагностика и своевременная терапия снижают атрибутивную летальность в 4–5 раз.

Для активного выявления пациентов с риском развития инвазивного кандидоза в ОРИТ необходимо иметь так называемую микологическую настороженность относительно лихорадящих более 4 дней больных несмотря на проводимую адекватную антибактериальную терапию. Микологические исследования стерильных в норме и нестерильных биосубстратов из нескольких локусов должны проводиться 2 раза в неделю с целью мониторинга грибковой колонизации.

Важно отметить, что при обнаружении грибов в гемокультуре следует удалить и заменить внутрисосудистые катетеры.

Для принятия решения о целесообразности противогрибкового лечения используется «кандида-индекс», заключающийся в суммировании баллов: тяжелый сепсис – 2, колонизация *Candida* spp. в нескольких локусах – 1, хирургическое вмешательство – 1, полное парентеральное питание – 1 [21]. При показателе «кандида-индекса» от 3 и выше имеется высокий риск развития инвазивного кандидоза, что указывает на необходимость специфического лечения.

Противогрибковое лечение тяжелых больных с риском развития инвазивного кандидоза подразделяется на профилактическое, эмпирическое, превентивное и этиотропное (таргетное) и проводится строго с учетом его необходимости.

Вопрос о профилактическом противогрибковом лечении в ОРИТ остается спорным. По рекомендациям Американского общества по борьбе с инфекционными болезнями, в том числе и с кандидозом (2009 г.), профилактика флуконазолом показана отобранному пациентам из групп риска в ОРИТ, где высока частота инвазивного кандидоза [22].

Раннее противогрибковое лечение в большинстве случаев осуществляется эмпирически и показано больным с факторами риска ожидания грибкового осложнения при «кандида-индексе» от 3 и выше, при подозрении на инфицирование грибами и развившемся сепсисе (гипертермия, устойчивая к антибиотикотерапии, органические поражения) [23].

Превентивная (упреждающая) терапия рекомендована пациентам с факторами риска выявленной грибковой колонизации с признаками или без признаков сепсиса.

Таргетная терапия проводится в случаях доказанного инвазивного

микоза благодаря гистологическим, микробиологическим, рентгенологическим, инструментальным и другим методам исследований.

Выбор противогрибкового препарата проводится после решения о целесообразности лечения с учетом состояния больного, факторов риска, вида грибов *Candida*, изучения анамнеза относительно предшествующего применения других противогрибковых препаратов и т.д.

Практикам хорошо известны системные противогрибковые препараты из класса полиенов (дезоксихолат амфотерицина В и липидассоциированные формы амфотерицина В), азолов (флуконазол, вориконазол), аллиламинов и др. Недавно открыт новый класс антимикотиков – эхинокандины, имеющих уникальный механизм действия на клеточную стенку гриба (блокада синтеза 1,3-β-D-глюкана), минимальную токсичность и способность не вызывать перекрестную резистентность. Три лекарственных препарата из этого класса присутствуют на российском рынке – каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин.

При стабильном течении заболевания и отсутствии резистентности к азолам применяют флуконазол, вориконазол, липидассоциированный амфотерицин В. В случаях неисключенного варианта резистентности к азолам или при неэффективности лечения флуконазолом, при тяжелом критическом состоянии больного с подтвержденной кандидемией показано обратиться к эхинокандинам, имеющим ряд преимуществ – быстрое фунгицидное действие на *Candida* spp., отсутствие резистентности и хорошая переносимость [22].

В этиотропном подходе к лечению важно также определение вида гриба, так как от этого зависит «излюбленная» чувствительность *Candida* к антимикотикам: так, *C. albicans* и *C. parapsilosis* преимущественно чувствительны к флуконазолу, а *C. glabrata* и *C. krusei* – к эхинокандинам, вориконазолу и липидассоциированному амфотерицину В.

В последние годы на материале о 1198 больных в рандомизированных двойных слепых сравнительных, так же как и в открытых неслепых сравнительных клинических исследованиях, подробно изучен микафунгин, показавший стабильную высокую клиническую и микологическую эффективность, хорошую безопасность при лечении кандидемии, инвазивного, диссеминированного кандидоза, кандидозного эзофагита, эндокардита, остеомиелита и других форм кандидоза

[24–27]. При сравнении с полиеном – липосомальным амфотерицином В, и другим эхинокандином – каспофунгином достоверной статистической разницы в клинико-микологической эффективности и исходах не получено. Однако подчеркнута лучшая переносимость эхинокандинов по сравнению с полиенами.

На официальном интернет-сайте Европейского агентства по лекарственным средствам ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) показано, что в дорегистрационных клинических исследованиях эхинокандинов лечение микафунгином получили 3028 пациентов, каспофунгином – 1865 и анидулафунгином – 929 человек.

Эхинокандины – довольно широко назначаемые препараты в мире антимикотиков. Расчет количества больных во всем мире, получавших эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин), по данным мировых продаж препаратов на 2012 г., показал, что лечение каспофунгином с 2001 г. получили около 1110 тыс. больных, микафунгином с 2005 г. – около 1140 тыс. больных, анидулафунгином с 2006 г. – около 84 тыс. больных [28].

Эхинокандины рекомендованы для стартовой терапии инвазивного кандидоза в ОРИТ с уровнем рекомендаций А-1 [29].

Эхинокандины – в целом схожи по эффективности препараты. Однако имеются небольшие различия, позволяющие реализовать индивидуальный подход к больному. В частности, микафунгин и анидулафунгин по сравнению с каспофунгином характеризуются менее выраженным риском лекарственных взаимодействий. Согласно микробиологическим и пилотным клиническим данным микафунгин более активен в отношении *C. glabrata*. Каспофунгин и микафунгин показаны больным детского возраста, причем каспофунгин – с 3 мес, а микафунгин – с периода новорожденности. Возможность назначения микафунгина с рождения делает препарат важным элементом лечения кандидоза недоношенных новорожденных [29, 30].

Гемодиализ не влияет на фармакокинетику микафунгина, но примерно на 20% уменьшает площадь фармакокинетической кривой анидулафунгина. Это обстоятельство может оказывать влияние на выбор препарата у больных в ОРИТ, находящихся на гемодиализе. К сожалению, фармакокинетика каспофунгина у данной категории больных не изучалась.

В отличие от азолов эхинокандины обладают активностью в отношении грибов *Candida*, входящих в

состав биофленок. В частности, микафунгин показал хорошее действие на биофленки *Candida* – как *in vitro*, так и в ряде экспериментальных исследований на животных [31–35].

#### Литература

1. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (2): 239–44.
2. Hidron AI et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 996–1011.
3. Bougnoux ME et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008; 34: 292–9.
4. Kujath P, Lerch K, Kochendorfer P, Boos C. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin  $\beta$ /flucytosine in surgical patients with systemic mycoses. *Infection* 1993; 21: 376–82.
5. Климо Н.Н. и др. Российские национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии». М.: Боргес, 2010.
6. Pappas PG, Dismures WE. *Candidemia Today: diagnostic and Therapeutic Landscape*. ICCAC, Denver, 2013.
7. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349–53.
8. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis* 2001; 33: 177–86.
9. Saiman L, Ludington E, Dawson JD et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1119–24.
10. Clancy CJ, Nguyen MH. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1284–92.
11. Leroy O et al. *Crit Care Med* 2009; 37: 1612–8.
12. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133–63.
13. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1172–7.
14. Brown GD et al. *Sci Transl Med* 2012; 4 (165): 165rv13.
15. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 540–7.
16. Petri MG, Lode H et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intens Care Med* 1997; 23: 317–25.
17. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C et al. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31: 752–7.
18. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30: 541–7.
19. Prod'homme G, Bizzini A, Durussel C et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for direct bacterial identification from positive blood culture pellets. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1481–3.
20. Senn L, Robinson JO, Schmidt S et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 878–85.
21. Leon C et al. Usefulness of the «Candida Score» for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1624–33.
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503–35.
23. Веселов АВ. Эмпирическая терапия инвазивного кандидоза в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2011; 13 (1): 4–18.
24. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyannis D, Raffalli J et al. International, open-label, non-comparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 654–61.
25. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidemia and invasive candidiasis: a phase III randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519–27.
26. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 883–93.
27. De Wet N, Bester AJ, Viljoen JJ et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. Fluco-nazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 899–907.
28. JMS Midas 01.2001–09.2012.
29. ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 1–67.
30. Антонов АГ, Приходько НА, Анкирская АС. и др. Лечение грибковой инфекции у глубоко недоношенных детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2012; 5.
31. Cateau E et al. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 380–4.
32. Kucbarikova S et al. *Cent Eur J Biol* 2010; 5: 318–23.
33. Kubn DM et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1773–80.
34. Ku TS et al. *J Med Microbiol* 2011; 60: 1708–10.
35. Jacobson MJ et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2638–9.

— \* —



# Диагностика и лечение системных микозов в онкохирургии

И.В.Нехаев, А.О.Приходченко, С.В.Ломидзе, А.В.Сытов

НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

**Резюме.** В течение последних двадцати лет количество штаммов *Candida albicans* сравнивается с количеством *C. non-albicans* среди ангиогенных инфекций по всему миру; увеличивается число инфекционных осложнений, вызванных ими. Летальность при инвазивных микозах остается высокой, несмотря на своевременное назначение системных противогрибковых препаратов. Позиция флуконазола как препарата выбора при системных микозах вызывает сомнение, несмотря на получение чувствительности грибов рода *Candida* in vitro. Препараты из группы эхинокандинов – единственный оптимальный способ профилактики и лечения системных микозов.

**Ключевые слова:** системные микозы, флуконазол, онкохирургия, эхинокандины.

## Diagnosis and treatment of systemic fungal mycosis in oncosurgery

I.V.Nehaev, A.O.Prihodchenko, S.V.Lomidze, A.V.Sytov

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Summary.** During the last twenty years, the number of strains of *Candida albicans* becomes almost equal to the number of *C. non-albicans* as reasons of angiogenic infections worldwide. The level of infections complications caused by them becomes higher. Mortality in invasive mycosis remains high, despite the timely appointment of systemic antifungal drugs. The position of fluconazole, as the drug of choice for the treatment of systemic mycosis, is questionable; despite of in vitro sensitivity analyzes results. Echinocandins are antifungal drugs class, which is the only best way for prevention and treatment of systemic fungal infections.

**Key words:** invasive candidiasis, fluconazole, oncological surgery, echinocandins.

### Сведения об авторах

**Нехаев Игорь Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд.-нием реанимации и интенсивной терапии №1 НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

**Приходченко Алексей Олегович** – врач отд.-ния реанимации и интенсивной терапии №1 НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. E-mail: evpatii2004@mail.ru

**Ломидзе Софья Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отд.-ние реанимации и интенсивной терапии №1 НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

**Сытов Александр Викторович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отд.-ние реанимации и интенсивной терапии №1 НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

В течение последних двадцати лет наблюдаются изменения в видовом разнообразии дрожжевых грибов и увеличение количества инфекционных осложнений, вызванных ими, отмечается расширение популяции больных, у которых они регистрируются, в том числе онкологических [1–3]. Летальность при инвазивных микозах остается высокой. При кандидемии погибают около 40% больных, и это в тех случаях, когда системные противогрибковые препараты назначены вовремя [4].

Грибы рода *Candida* являются четвертой по частоте причиной инфекций кровотока в США, превосходя грамотрицательные бактерии [5]. В Европе, по различным данным, грибы рода *Candida* занимают 6–10-е место среди причин ангиогенных инфекций [5–9]. В развитых странах наблюдается тенденция к увеличению числа системных микозов из года в год. Например, в Дании частота встречаемости системных микозов на 100 тыс. населения увеличилась в 5 раз с 1990 по 2010 г., Норвегии и Дании – в 2 раза (см. рисунок) [10].

В Италии с 1999 до 2003 г. отмечено увеличение системных микозов в 3 раза, при этом частота использования флуконазола возросла в 2 раза [11].

Наблюдаемая эскалация частоты инвазивных микозов объясняется рядом факторов. Неоправданное повсеместное увеличение частоты назначения системной профилактической и лечебной антимикотической терапии ведет к увеличению резистентности штаммов грибов. В терапевтической практике происходит назначение флуконазола после любого курса антибиотиков, назначение ex juvantibus без выполнения мазков и посевов в гинекологии. На отечественном рынке представлено огромное количество генериков флуконазола, ведется активная промочка в аптеках и на телевидении, что также приводит к увеличению резистентности грибов рода *Candida*.

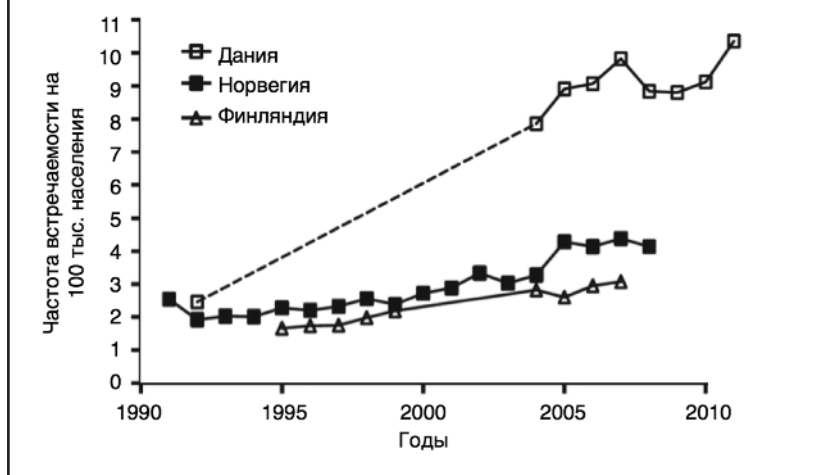
Смертность от штаммов группы *C. non-albicans* суммарно гораздо выше, чем в группе *C. albicans*, учитывая исходную большую резистентность *C. non-albicans*. По данным О.Легоу, флуконазол-нечувствительной *Candida* 38,3% [12]. В большом европейском исследовании в течение 10,5 года in vitro были получены следующие данные: среди 197 619 исследованных штаммов *Candida* spp. нечувствительных к флуконазолу – 30%, из них 3% нечувствительны к вориконазолу (табл. 1) [13].

По разным данным, в настоящее время количество *C. albicans* примерно равно количеству *C. non-albicans* среди ангиогенных инфекций в США, Европе и Австралии (табл. 2) [14–16].

Несмотря на благополучие в отношении чувствительности *Candida* spp. in vitro, нужно учитывать особенности противогрибкового иммунитета. Благодаря особенностям своей структуры антигены грибов имеют относительно низкую иммуногенность. Они практически не индуцируют антителиобразование (титры специфических антител остаются низкими), стимулируют клеточное звено иммунитета, что подразумевает под собой завершённый фагоцитоз, в котором должен участвовать «здоровый» функциональный нейтрофил (с нормальным фагоцитарным индексом). Пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имеют вторичный иммунодефицит, т.е. либо незрелые нейтрофилы, несмотря на нейтрофилез, либо нейтропению, либо нефункциональные нейтрофилы. В этой ситуации показано использование препаратов, к которым 100% чувствительны грибы рода *Candida* in vivo, учитывая отсутствие четких прогностических пра-



Увеличение числа системных микозов с 1990 по 2010 г. в Дании, Норвегии, Финляндии.



вил в отношении эффективности противогрибковой терапии.

Таким образом, деление грибов рода *Candida* на *C. albicans* и *C. non-albicans* с выделением видов *non-albicans*, учитывая резистентность к стандартной противогрибковой терапии и тех и других видов, не имеет прикладного значения. По нашему мнению, следует классифицировать грибы рода *Candida* по чувствительности к флуконазолу, т.е. *C. fluco-S* и *C. fluco-R*. К примеру, в Италии, по данным M.Bassetti, частота высеваемости *C. fluco-R* – 16,4%. Если к этой цифре прибавить *Candida*-чувствительные *in vitro* и нечувствительные *in vivo* ввиду сниженного иммунитета пациентов в ОРИТ, то можно сделать вывод, что необходимо переосмыслить современные подходы к лечению системных микозов и структурировать их.

Среди популяции грибковым инфекциям более других подвержены пожилые пациенты с фебрильной нейтропенией, получающие цитостатическую, иммуносупрессивную терапию (в том числе трансплантация органов), иммунокомпрометированные больные. Нахождение в ОРИТ более 4 дней тоже является фактором риска развития системных микозов. Все больные ОРИТ имеют центральный венозный, мочевого катетер, у тяжелых пациентов проводится мониторинг центральной гемодинамики (катетер Сван-Ганца, технология RISCO2), используется канюляция артерий. Большой объем оперативного вмешательства, дренирование плевральной и брюшной полости, соответственно, длительное полное парентеральное питание и исходный трофологический статус больных способствуют развитию системного микоза. К факторам риска также относятся сахарный диабет,

хроническая почечная недостаточность, особенно при интермиттирующем диализе, длительное нахождение больного на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Ввиду большого количества инфекционных осложнений в ОРИТ приходится использовать массивную антибиотикотерапию, в том числе антибиотики резерва [17–20].

### Диагностика

Основным методом определения *Candida* spp. по-прежнему остается микробиологическая диагностика. К сожалению, в условиях интенсивной терапии она исключительно ретроспективно подтверждает диагноз. Чтобы обеспечить наиболее раннюю постановку диагноза и улучшить выживаемость пациентов с системным кандидозом, наряду с микробиологической диагностикой возможно использование новых некультуральных методик, к которым относятся определение:

- галактоманна (специфичен только для аспергиллеза);
- 1,3-β-D-глюкана (тест для исключения диагноза, не зарегистрирован в Российской Федерации);
- диагностика методом полимеразной цепной реакции (отсутствуют стандартизованные тест-системы);
- антитела к ростковым трубкам *C. albicans* (CAGTA);
- маннанных и антиманнанных антител (только *Candida*) [21].

Эти методики не имеют достаточной чувствительности и специфичности в отношении подтверждения или опровержения диагноза, к тому же требуют больших экономических затрат и отдельной лаборатории, работающей исключительно на ОРИТ.

Таким образом, на данный момент диагностика основывается на клинической картине, определении тя-

жести состояния больного (шкалы SOFA, APACHE) и ретроспективного подтверждения диагноза микробиологическим методом.

Существует несколько мнений о начале антимикотической терапии или смене антимикотика. По опыту ОРИТ №1 РОНЦ им. Н.Н.Блохина смена флуконазола на эхинокандины должна производиться при:

- отсутствии динамики состояния пациента при максимальной хирургической санации очага инфекции и адекватной антибиотикотерапии;
- отсутствии положительной динамики прокальцитонина на 3-и сутки (снижение более чем на 30%);
- APACHE более 16;
- SOFA более 6;
- наличии дыхательной недостаточности (острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома);
- наличии 5 и более факторов риска (нахождение в ОРИТ более 4 дней; наличие центрального венозного катетера, мочевого катетера, канюляция артерий; большая хирургия; полное парентеральное питание; кахексия; сахарный диабет; хроническая почечная недостаточность; ИВЛ; массивная антибиотикотерапия).

Частота высеваемости грибов рода *Candida* в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН составила 16,6%, в ассоциации с бактериями – 74,1%, монокультуре – 25,9%. Таким образом, деэскалационная терапия у онкологических больных в ОРИТ должна состоять не только из антибактериальной терапии широкого спектра действия, с частым применением антибиотиков резерва, ввиду резистентности штаммов бактерий, но и антимикотиков.

Частота высеваемости грибов рода *Candida* из разных локусов оказалась разной: мокрота – 32,9%, отделяемое при бронхоскопии – 15,8%, брюшная полость – 12,9%, моча – 12,1%, плевральная жидкость – 9,8%, желчь – 6,2%, раневое отделяемое – 6,9%, кровь – 3,4%. Низкая частота высеваемости грибов из крови и появление их роста в исходно стерильных средах подтверждает гематогенный путь диссеминации и еще раз подчеркивает, что диагноз системного микоза должен ставиться при наличии роста из 2 и более локусов, при соответствующей клинической картине и тяжести состояния больного.

### Лечение

Основным препаратом для лечения и профилактики системных микозов остается флуконазол в стандартных дозах. Существуют мнения о том, что доза флуконазола может

**Таблица 1. Чувствительность *Candida* spp. in vitro к флуконазолу и вориконазолу, определенная диско-диффузионным методом (2001–2007 гг.) [13]**

Вид	Флуконазол			Вориконазол		
	No of isolates tested	%S	%R	No of isolates tested	%S	%R
<i>C. albicans</i>	128,625	98	1,4	125,965	98,5	1,2
<i>C. glabrata</i>	23,305	68,7	15,7	22,968	82,9	10
<i>C. tropicalis</i>	15,546	91	4,1	15,198	89,5	5,4
<i>C. parapsilosis</i>	12,788	93,2	3,6	12,453	97	1,8
<i>C. krusei</i>	5,079	8,6	78,3	5,005	83,2	7,6
<i>C. guilliermondii</i>	1,41	73,5	11,4	1,375	90,5	5,7
<i>C. lusitaniae</i>	1,233	92,1	5,4	1,215	96,7	2
<i>C. kefyr</i>	1,044	96,5	2,7	1,032	98,7	0,9
<i>C. inconspicua</i>	0,566	22,6	53,2	0,563	90,6	3,9
<i>C. famata</i>	0,622	79,1	10,3	0,606	90,3	5
<i>C. rugosa</i>	0,603	49,9	41,8	0,58	69,3	21,2
<i>C. dubliniensis</i>	0,21	96,1	2,6	0,308	98,4	1
<i>C. norvegensis</i>	0,248	41,9	40,7	0,247	91,5	4
<i>C. lipolytica</i>	0,13	66,2	28,5	0,128	77,3	14,1
<i>C. sake</i>	0,087	85,1	11,5	0,087	92	6,9
<i>C. pelliculosa</i>	0,087	89,7	6,9	0,086	94,2	4,7
<i>C. apicola</i>	0,057	98,2	1,8	0,0567	98,2	1,8
<i>C. zeylanoides</i>	0,07	67,1	24,3	0,067	85,1	6
<i>C. valida</i>	0,021	23,8	61,9	0,022	81,8	13,6
<i>C. intermedia</i>	0,024	95,8	4,2	0,025	100	0
<i>C. pulcherrima</i>	0,014	100	0	0,014	100	0
<i>C. haemulonii</i>	0,009	88,9	11,1	0,009	88,9	11,1
<i>C. stellatoidea</i>	0,007	85,7	0	0,007	85,7	14,3
<i>C. utilis</i>	0,006	83,3	0	0,007	100	0
<i>C. humicola</i>	0,006	50	50	0,006	50	33,3
<i>C. lambica</i>	0,005	0	80	0,005	40	20
<i>C. ciferrii</i>	0,002	50	50	0,002	50	0
<i>C. colliculosa</i>	0,002	100	0	0,002	100	0
<i>C. holmii</i>	0,001	100	0	0,001	100	0
<i>C. marina</i>	0,001	0	0	0,001	100	0
<i>C. sphaerica</i>	0,001	100	0	0,001	100	0
<i>Candida</i> spp.	9,744	86,2	8,9	9,577	93,6	4,1

**Таблица 2. Частота случаев кандидемии в США, Европе и Австралии**

Виды	Частота случаев кандидемии, %		
	США (исследование NEMIS, 1993–1995)	Европа (исследование ЕСММ, 1997–1999)	Австралия (2001–2004)
<i>C. albicans</i>	48	56,4	47,3
<i>C. glabrata</i>	24	13,6	15,4
<i>C. tropicalis</i>	19	7,2	5,1
<i>C. parapsilosis</i>	7	13,3	19,9
<i>C. lusitaniae</i>	2	0,7	1,0
<i>C. krusei</i>	Нет данных	1,9	4,3
<i>C. guilliermondii</i>	Нет данных	1,4	0,7
<i>C. dubliniensis</i>	Нет данных	Нет данных	1,9

быть увеличена до 800 мг/сут, учитывая резистентность грибов рода *Candida*. Данные исследования проводились при небольшой выборке больных, и результаты не являются репрезентативными. Соответственно, не учитывалась частота возникновения побочных реакций,

и нет уверенности в действенности данной дозы препарата. Необходимо проведение дополнительных исследований с адекватной выборкой больных в отношении эффективности применения флуконазола в дозе 800 мг/сут и ее безопасности. В РФ зарегистрировано и ис-

пользуется огромное количество генериков флуконазола. Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии сепсиса были получены при исследовании оригинальных препаратов. Несомненно, при лечении жизнеугро-

жающих инфекций, к которым относятся сепсис и системный кандидоз, фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

При отсутствии эффекта от флуконазола возможна его смена на препараты из группы полиенов или эхинокандинов. Липосомальный амфотерицин В на данный момент не зарегистрирован в РФ, другие препараты амфотерицина В обладают выраженным побочным действием и плохой переносимостью больными.

Препараты группы эхинокандинов (микафунгин, каспофунгин, анидулофунгин) неконкурентно ингибируют синтез 1,3-β-D-глюкана – важного компонента клеточной стенки грибов, отсутствующего в клетках млекопитающих. Уникальная мишень действия, когда взаимодействие происходит только с клеткой гриба, создает благоприятный профиль безопасности для макроорганизма в процессе лечения. Обладают, в отличие от флуконазола, фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida* spp. Эхинокандины имеют высокую эффективность и доказанную огромным количеством исследований безопасность. Некоторые из них разрешены к применению у детей.

Онкологические больные имеют вторичный иммунодефицит (сниженный противоинфекционный иммунитет), их хирургическое лечение сопровождается обширной тканевой травмой (спленэктомия, массивные кровопотери, максимальная лимфодиссекция). В послеоперационном периоде необходимы проведение высокоинвазивной интенсивной терапии, применение комбинированной антибиотикотерапии с первых дней лечения в ОРИТ ввиду высокой частоты инфекционных осложнений. В основном это пожилые пациенты, перенесшие химиотерапию, сопровождаемую цитопенией. В современной онкохирургии происходит расширение показаний к хирургическому лечению рака, увеличению объема хирургического вмешательства даже при прорастании опухоли в соседние органы и ткани и наличии отдаленных, но удалимых метастазов, что требует выполнения расширенных или комбинированных оперативных вмешательств. Ввиду анатомических особенностей при несостоятельности анастомоза дальнейшее хирургическое лечение не всегда выполнимо. Один из ярких примеров такой ситуации представлен ниже.

Больной К. 53 лет с диагнозом «рак нижнестергового отдела пищевода» поступил в ОРИТ №1 после планового оперативного вмешательства в объеме: субтотальная резекция пищевода с пластикой желудочным стеблем, медиастанальная лимфодиссекция (операция типа Льюиса). Данный объем оперативного вмешательства отличается обширной лимфодиссекцией с перевязкой общего лимфатического протока, имеет два этапа – абдоминальный и торакальный. Направлена на увеличение качества жизни (отсутствие гастростомы) и ее продолжительности (удаление основного процесса с максимальной лимфодиссекцией, в дальнейшем проведение химиолучевой терапии). Индекс массы тела при поступлении в ОРИТ №1 16,7 кг/м<sup>2</sup>. Получал противомикробную терапию – цефоперазон/сульбактам 8 г/сут, флуконазол 400 мг/сут – ввиду дооперационно диагностированного кандидоза пищевода. Наблюдалось стабильное течение послеоперационного периода, однако на 4-е сутки отмечены гиперлактатемия до 4 ммоль/л, энцефалопатия, лейкоцитоз – 18 тыс. По результатам эзофагогастродуоденоскопии: некроз желудочного стебля. Планировались экстренное оперативное вмешательство в объеме: экстирпация желудочного стебля, толстокишечная пластика. Выполнена экстренная операция в объеме: релапаротомия, илеостомия, санация и дренирование брюшной полости по поводу разлитого перитонита на фоне панкреонекроза, реторакотомия, экстирпация желудочного стебля (некроз желудочного стебля), эзофагостомия. В те же сутки выполнены посевы из брюшных, плевральных дренажей, мокроты, мочи, крови. Смена антибактериальной терапии на Тиенам 2 г/сут, ванкомицин 2 г/сут, флуконазол 400 мг/сут. При поступлении по шкале SOFA – 7, по APACHE – 18 баллов. На 5-е сутки состояние больного остается тяжелым: разлитой перитонит, дыхательная недостаточность на фоне острого респираторного дистресс-синдрома, правосторонней пневмонии, сосудистая недостаточность, парез кишечника, энцефалопатия смешанного генеза. Тяжесть состояния больного по SOFA – 7, APACHE – 18, несмотря на максимально раннюю целенаправленную терапию. Учитывая тяжесть состояния больного, предполагаемую флору – смена антимикотической терапии на Микамин 100 мг/сут. В дальнейшем стабильное течение послеоперационного периода. На 11-е сутки переведен в профильное отделение. По данным посевов: отделяемое из плевральной полости *C. albicans* (fluco-S), отделяемое из брюшной по-

лости – *C. albicans* (fluco-S), моча – *C. albicans* (fluco-S). Больному проводилась антимикробная, противоязвенная, инфузионно-трансфузионная терапия, ИВЛ, парентеральное питание. В перспективе планируется восстановление целостности кишечной трубки.

## Заключение

Бесконтрольное применение антибиотиков в популяции ведет к развитию резистентности возбудителей, с которыми больной поступает в ОРИТ. Большое количество инфекционных осложнений в ОРИТ вынуждает специалистов назначать антибиотики широкого спектра действия длительно, в том числе антибиотики резерва. В течение последних 15 лет отмечен рост инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, что обуславливает назначение в качестве деэскалационной терапии как антибактериальных препаратов, так и антимикотиков. В последние годы частота высеваемости *C. albicans* практически сравнялась с частотой высеваемости *C. non-albicans*. Учитывая последние статистические данные, классификация грибов рода *Candida* по видовой принадлежности не имеет практического значения. Деление грибов рода *Candida* на fluco-R и fluco-S представляется более практически обоснованным.

Существуют исследования о варьировании эффективной дозы флуконазола, однако выборка пациентов в них нерепрезентативна, не учитываются вопросы безопасности препарата при увеличении дозы. Флуконазол остается препаратом выбора для лечения и профилактики системных микозов. При отсутствии положительной динамики в клиническом состоянии больного следует менять терапию на эхинокандины.

В последнее время отмечается увеличение количества *C. fluco-R* in vitro, по разным данным, от 16,4 до 38,3%. По нашему мнению, чувствительность грибов рода *Candida* in vitro и in vivo не совпадает из-за особенностей иммунитета онкологических больных в ОРИТ, что еще больше увеличивает количество *C. fluco-R* in vivo. В таких случаях более логично применение препаратов с фунгицидной, нежели с фунгистатической активностью.

Позиция флуконазола как препарата выбора при системных микозах на данный момент вызывает сомнение, несмотря на получение чувствительности грибов рода *Candida* in vitro. Препараты из группы эхинокандинов – единственный оптимальный способ профилактики и лечения системных микозов.

## Выводы

1. Частота встречаемости *C. fluco-R* растет.
2. Диагностика основывается только на клинических данных.
3. Назрела необходимость переосмысления профилактики и лечения микозов в интенсивной терапии.
4. Использование препаратов из группы эхинокандинов – реальная возможность адекватного лечения системных микозов.

## Литература

1. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 206–16.
2. Walsb TJ. Global expansion of nosocomial candidiasis. *Int J Inf Dis* 1997; 1 (Suppl. 1): S. 1.
3. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Иванова Л.Ф. и др. Грибковые инфекции у больных солидными опухолями и гемобластозами. *Инфекции и антимикробная химиотерапия*. 2001; 3 (3): 92–3.
4. Viscoli C, Girmenia C, Marinus L. Candidemia in cancer patients: a prospective multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1071–80.
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM et al. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study.
6. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311–20.
7. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 281–5.
8. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 1997; 23: 23–30.
9. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ et al. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 454–60.
10. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 (8): E343–53.
11. Bassetti M, Righi E, Costa A et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 21.
12. Leroy O, Mira J-P, Montravers P et al. for the AmarCand Study Group. Comparison of *albicans* vs. non-*albicans* candidemia in French intensive care units.
13. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL et al. and the Global Antifungal Surveillance Group. Results from ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI Standardized Disk Diffusion.
14. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 177–86.
15. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H. Epidemiology of Candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 317–22.
16. Chen S, Slavin M, Nguyen Q. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1508–16.
17. Pappas PG, Rex JH, Lee J. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634–43.
18. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 271–6.
19. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 206–16.
20. Wey SB, Mori M, Pfaller MA. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case – control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349–53.
21. Веселов А.В. Эмпирическая, превентивная и профилактическая терапия инвазивных микозов: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009; 11 (4): 286–304.

\*



# Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении

В.Л.Асташов, Е.Н.Солонцова

ФКУ Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В.Мандрыка  
Минобороны России, Москва

**Резюме.** В клиническую практику была внедрена установка PlasmaJet®, производящая высокоэнергетический поток ионизированного газа, который закупоривает мелкие кровеносные и лимфатические сосуды. Проведен сравнительный ретроспективный анализ результатов 59 резекций печени с применением новых хирургических технологий и стандартных хирургических методов. Резекции печени с применением высоких технологий сопровождались значительно меньшей интраоперационной кровопотерей, а также значительным снижением числа послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** резекция печени, кровотечение, гемостаз, PlasmaJet.

## Liver resection: modern technology in tumor lesions

V.L.Astashov, E.N.Soloncova

P.V.Mandryka Medical Educational and Scientific Clinical Center of the Ministry of Defence  
of the Russian Federation, Moscow

**Summary.** The PlasmaJet®, a recent tool that provides a high energy flow of ionized gas which seals small blood and lymph vessels has been recently introduced into clinical practice. A comparative retrospective analysis of the results of 59 liver surgery applying new surgical technologies and standard surgical technique. Liver resection with the use of high technology accompanied by significantly less intraoperative blood loss, as well as a significant decrease in the number of postoperative complications.

**Key words:** hepatectomy, liver resection, blood loss, hemostasis, PlasmaJet.

### Сведения об авторах

**Асташов Владимир Леонидович** – д-р мед. наук, проф., полковник мед. службы, нач. каф. военно-полевой (военно-морской) хирургии ИУВ ФКУ МУНКЦ им. П.В.Мандрыка. E-mail: astashov095@mail.ru

**Солонцова Екатерина Николаевна** – майор мед. службы, клин. ординатор каф. военно-полевой (военно-морской) хирургии ИУВ ФКУ МУНКЦ им. П.В.Мандрыка. E-mail: e.soloncova@yandex.ru

Хирургическое лечение злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных протоков, обширных доброкачественных опухолей до настоящего времени представляет одну из важнейших проблем хирургии [1].

Рак толстой кишки (РТК) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей – в мире ежегодно выявляют 1 млн больных [2]. Более 50 тыс. человек в России ежегодно устанавливают диагноз РТК [3], примерно 150 тыс. новых наблюдений выявляют в Европе и 150 тыс. – в США [4]. В России у каждого третьего заболевшего РТК на момент постановки диагноза выявляют отдаленные метастазы, в первую очередь в печени (по данным зарубежных авторов, в 20–50% наблюдений). Кроме того, до 55% пациентов, получивших потенциально радикальное лечение по поводу РТК, имеют риск прогрессирования заболевания в виде метастазирования. Печень в 25% наблюдений является единственным органом, пораженным метастазами, и в этом случае пациенты могут быть кандидатами на хирургическое лечение [5, 6].

Резекция печени является операцией выбора при очаговых поражениях различной этиологии [7]. До сих пор примерно у 10% пациентов, подвергающихся резекции

печени в крупных медицинских центрах, возникают послеоперационные осложнения, такие как кровотечение или абсцесс с наличием или отсутствием билиарной фистулы [8]. Отмечается рост частоты различных послеоперационных осложнений (В.В.Викторов, 2002; С.С.Нигматзянов, 2004), наиболее грозными из которых являются интраабдоминальные локализованные гнойные очаги (абсцессы печени, поддиафрагмальные и подпеченочные гнойники, инфицированные остаточные полости печени, гематомы и желчные затеки области культи печени после ее резекции, очаги деструкции поджелудочной железы, парапанкреатические затеки и гнойники и др.), нередко требующие повторных травматичных хирургических вмешательств, сопровождающихся высокой летальностью (П.И.Миронов, 1998; Т.И.Мустафин, 1998; В.М.Тимербулатов и соавт., 1998; А.А.Martin и соавт.; А.М.Kosloske, 1994). Основной причиной осложнений является недостаточный гемостаз и желчестаз из мелких сосудов и желчных протоков поверхности резекции печени [9].

В течение последних десятилетий было предложено много различных устройств для обеспечения гемостаза в ходе резекции печени [10, 11]. Эти устройства в основном предназначены для снижения кро-

вопотери из плоскости диссекции и позволяют отказаться от применения маневра Прингла, вызывающего повреждение, связанное с ишемией-реперфузией [12]. Однако до создания «идеального» устройства нам еще далеко, поскольку возможность развития неконтролируемого кровотечения всегда существует и маневр Прингла нередко используется и в настоящее время [13]. В идеале диссекцию и гемостаз следовало бы выполнять одновременно одним и тем же устройством [14].

Сравнительно недавно в клиническую практику была внедрена установка PlasmaJet®. Она является хирургической системой, созданной на нейтральной плазме, созданной для одномоментного рассечения и коагуляции тканей при открытых оперативных вмешательствах и лапароскопических операциях.

Система PlasmaJet® состоит из консоли и сервисного модуля, которые вместе обеспечивают подачу аргона и контролируемой энергии на одноразовый хирургический манипулятор. В наконечнике манипулятора аргон ионизируется рядом внутренних электродов, формируя плазму. Получившаяся тонкая струя плазмы позволяет производить рассечение тканей с одновременной коагуляцией мелких сосудов потоком аргона, что снижает глубину некротического воздействия на

Таблица 1. Объем операции

	PlasmaJet®	Классический способ
Гемигепатэктомии	2	6
Би-, трисегментэктомии	17	13
Атипичные резекции сегмента	9	12
Всего...	28	31

ткани и уменьшает их карбонизацию. Благодаря потоку газа удаляются жидкости (кровь, экссудат) из места операционного воздействия, что повышает эффективность коагуляции и улучшает визуализацию операционного поля. Инструмент дает возможность при работе останавливать кровотечение из сосудов до 2 мм в диаметре и паренхиматозное кровотечение.

Этот аппарат представляет интерес с точки зрения повышения качества гемостаза и холестаза при резекции печени. Хотя PlasmaJet® уже используется в хирургии печени, в настоящее время существует только одно контролируемое исследование его эффективности в уменьшении числа послеоперационных осложнений, связанных с неадекватным гемостазом и холестазом раневой поверхности при резекции печени [15].

**Цель исследования** – сравнить объем интраоперационной кровопотери и количество послеоперационных осложнений при использовании во время резекции печени плазменной установки PlasmaJet® и при операциях, выполненных классическими способами резекции печени.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный сравнительный анализ результатов лечения 52 пациентов, проходивших лечение в отделении абдоминальной хирургии и отделении хирургии печени и поджелудочной железы ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко» в период с 2008 по 2012 г. Возраст пациентов варьировал от 28 до 80 лет. Средний возраст составил 59±1,98 года. Из них мужчин было 33 (63,4%), женщин – 19 (36,5%). Все пациенты были прооперированы, 7 пациентов проопе-

рированы в 2 этапа, таким образом, выполнено 59 резекций печени, 34 (57,6%) – по поводу объемных злокачественных образований печени. В 25 (42,3%) наблюдениях хирургическое вмешательство выполнялось в связи с метастазами в печень колоректального рака. Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие у них объемных образований в печени первичного или вторичного характера, требующих хирургического лечения. Критерии исключения: наличие паразитарных кист (паразитарное поражение печени), возраст старше 80 и младше 25 лет, наличие более 3 тяжелых сопутствующих заболеваний. После применения вышеуказанных критериев были сформированы 2 группы пациентов: группа с резекциями, выполненными высокотехнологичным методом с помощью системы PlasmaJet®, и пациенты, оперированные классическими методами.

В зависимости от основного заболевания объем операций варьировал от расширенной гемигепатэктомии до атипичной резекции одного сегмента печени. В 6 (10%) случаях имело место сочетание би- и трисегментэктомии, также анатомические резекции дополнялись атипичными. В большинстве случаев объем резекции составил более 3 сегментов – 38 (64,4%). Правосторонняя гемигепатэктомия была выполнена у 2 (3,3%) человек, расширенная левосторонняя гемигепатэктомия – у 2 (3,3%), расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – у 4 (6,7%), би-, трисегментэктомии – у 30 (50,8%), атипичные резекции сегмента – в 21 (35,5%) случае. Анатомические резекции преобладали над атипичными. Симультанные операции на органах брюшной полости были выполнены в 26 (44%) случаях (табл. 1).

Все больные поступили в плановом порядке. Они подвергались всестороннему клиническому обследованию: изучались жалобы, анамнез, выполнялись инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование, компьютерная, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости. Исследовались общий клинический анализ крови, коагулограмма, проводились биохимические исследования крови на содержание сахара, билирубина, печеночных ферментов, мочевины, креатинина, холестерина, общего белка с обязательным контролем этих показателей на 1-е, 5–7-е, 12–14-е сутки после операции.

Пациентам проводилась стандартная предоперационная подготовка. Основным показанием к операции было наличие в печени метастазов злокачественных опухолей и объемных образований. Распределение больных по способу резекции и нозологиям представлено в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что в зависимости от способа резекции печени пациенты распределились поровну в каждой группе. Однако 3 пациента с метастазами колоректального рака и 4 пациента с гепатоцеллюлярным раком оперированы в 2 этапа, таким образом, выполнено 59 резекций печени.

Все пациенты получали антибактериальную профилактику и анестезиологическое пособие. Резекцию печени производили через стандартный открытый доступ. Мобилизация органа выполнялась обычным способом. При анатомической резекции печени вскрывали околососудистую фиброзную капсулу ворот печени и при помощи сосудистых зажимов пережимали гомолатеральную ветвь воротной вены и печеночную артерию. Кровотечение из мелких сосудов останавливали при помощи биполярной коагуляции. Крупные сосуды (диаметром более 1 мм) прошивали проленом 4/0 («Этикон»). Желчные протоки лигировали проленом 4/0 («Этикон»). Ветви воротной вены и соответствующие печеночные ве-

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от заболевания и способа резекции печени

Заболевание	Способы резекции печени		Всего
	PlasmaJet®	Классический способ	
Метастазы колоректального рака	4	18	22
Гепатоцеллюлярный рак	7	3	10
Метастазы рака желудка, поджелудочной железы	5	3	8
Липосаркома	1	–	1
Метастазы рака молочной железы	3	–	3
Гемангиома печени	5	2	7
Метастазы рака желчного пузыря	1	–	1
Всего...	26	26	52

Таблица 3. Послеоперационные осложнения

	PlasmaJet®	Классический способ
Перитонит	–	1
Поддиафрагмальный абсцесс	4	2
Пневмония	1	–
Спаечная непроходимость	1	–
ДВС-синдром	–	1
Нагноение послеоперационной раны	1	1
Абсцесс в печени	–	1
Острый панкреатит	–	3
Желчный свищ	–	4
Билома зоны резекции	1	1
Гематома в линии резекции печени	1	1
Кишечный свищ	–	1
Всего...	9	16

Рис. 1. Интраоперационная кровопотеря.

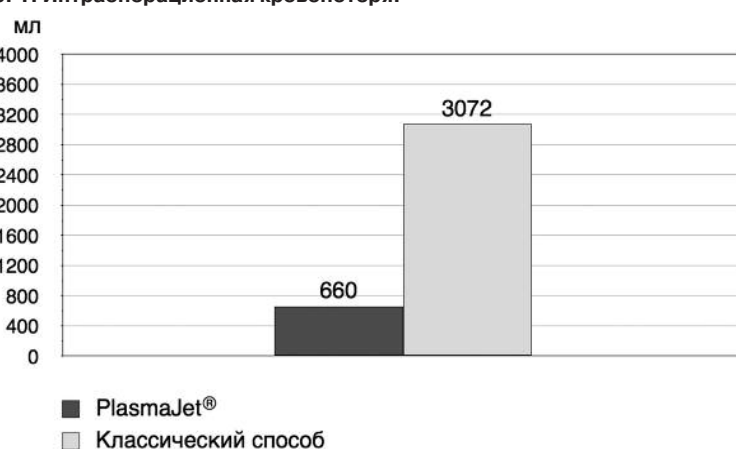
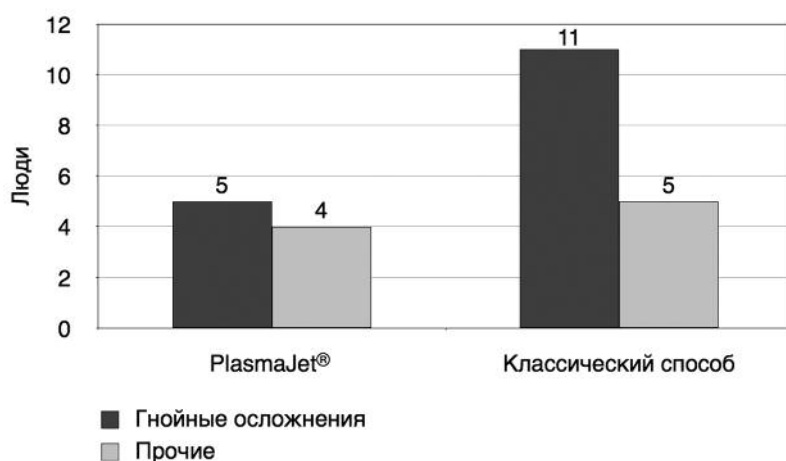


Рис. 2. Послеоперационные осложнения.



ны разделяли сосудистыми зажимами и прошивали нерассасывающимися непрерывными швами проленом 4/0 («Этикон»). Контроль желчеистечения во всех случаях выполняли при помощи введения в желчные протоки контрастного вещества. Зоны желчеистечения на раневой поверхности прошивали непрерывными восьмеркообраз-

ными нерассасывающимися швами. Правое поддиафрагмальное и подпеченочное пространства дренировались двухпросветными трубками №33, выведенными через отдельные проколы передней брюшной стенки справа.

В группе применения PlasmaJet® рассечение ткани в линии резекции печени производили с помо-

щью системы PlasmaJet® с установленной мощностью 70% в режиме ultra. Сосуды и желчные протоки диаметром более 3 мм прошивали проленом 4/0 («Этикон»). Поверхность среза равномерно коагулировали при помощи PlasmaJet® с установленной мощностью 40% в режиме high, манипулятор держали на расстоянии 5 мм от ткани под углом 45°. Если хирург расценивал гемостаз как неудовлетворительный, мощность повышали до 100% либо переключали на режим ultra мощностью 50% для достижения полного гемостаза. Правое поддиафрагмальное и подпеченочное пространства также дренировались.

Маневр Прингла в обеих группах не выполнялся.

## Результаты и обсуждение

Основным показателем, характеризующим эффективность применяемых методик, мы считали уровень интраоперационной кровопотери и частоту развития осложнений в послеоперационном периоде. Объем кровопотери на этапе достижения гемостаза при выполнении операционного приема измеряли путем определения количества крови в электрическом отсосе после ее удаления из брюшной полости, а также взвешиванием марлевых тампонов. Основной объем кровопотери во время операций во всех группах происходил в процессе мобилизации удаляемого фрагмента печени. Средняя интраоперационная кровопотеря составила: в группе операций, выполненных с помощью системы PlasmaJet®, – 660 мл, в группе операций, выполненных классическими методами, – 3072 мл (рис. 1).

Однако при выполнении обширных резекций печени, несмотря на использование высокотехнологичных способов диссекции и коагуляции паренхимы печени, основным моментом, предупреждающим кровопотерю, следует считать правильность выполнения мобилизации удаляемой доли или сегментов печени. Особое внимание при гемигепатэктомиях должно уделяться обработке сосудов, находящихся в проекции линии резекции вдоль междолевой щели, по линии Рекса–Кантли. Паренхиматозное кровотечение из раны паренхимы печени при выполнении резекции в ряде случаев служит проявлением гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови на фоне острой кровопотери при выполнении основного этапа операции [3].

У больных основной группы было существенно меньше осложнений в послеоперационном перио-

де – 9 случаев, в контрольной группе – 16 случаев. В группе операций, выполненных с помощью системы PlasmaJet®, гнойные осложнения составили 5 (56%) случаев, прочие – 4 (44%); в группе операций, выполненных классическими методами гнойных осложнений, – 11 (69%), прочих – 5 (31%); рис. 2.

К осложнениям мы относили билломы и другие жидкостные скопления в зоне резекции печени, желчный и кишечный свищи, нагноение послеоперационной раны, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), острый панкреатит и др. Более подробно распределение послеоперационных осложнений представлено в табл. 3.

Билиарными осложнениями считали следующие состояния:

- 1) выделение любого количества желчи 10 сут и более по дренажу, установленному во время операции или при чрескожном дренировании (желчный свищ);
- 2) ограниченные скопления желчи, подтвержденные при чрескожной пункции или дренировании, – биллома;
- 3) неограниченные скопления желчи, потребовавшие релапаротомии, – желчный перитонит;
- 4) стриктуры желчных протоков, подтвержденные любым методом визуализации (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, магнитно-резонансная, чрескожная холангиография).

Контроль билиостаза осуществляли, прикладывая марлевую салфетку к срезу печени. Выявленные участки подтекания желчи дополнительно прошивали. Пробы на герметичность проводили путем введения 20–30 мл жидкости через культию пузырного или долевого протоков, предварительно пережав общий желчный проток мягким зажимом. Использовали физиологический раствор или жировую эмульсию для парентерального питания Липофундин 5% («White test»).

Желчные свищи, сформировавшиеся в послеоперационном пе-

риоде, зафиксированы в группе сравнения в 4 случаях. Длительность их существования составила от 3 до 18 мес. Во всех случаях для ликвидации этих свищей потребовались повторная операция, дренирование общего желчного протока. В случае использования системы PlasmaJet® при резекции печени желчных свищей зафиксировано не было.

Средняя длительность пребывания в стационаре составила  $35 \pm 10,5$  и  $54 \pm 19,3$  дня соответственно.

Летальные исходы наблюдались в группе пациентов, оперированных классическими методами по поводу метастазов колоректального рака. Они были обусловлены развитием прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне терминальной стадии ракового заболевания в одном случае и ДВС-синдрома на фоне кровопотери крайне тяжелой степени – в другом.

### Выводы

Успехи хирургической гепатологии во многом обусловлены постоянным совершенствованием техники резекции печени, направленной на снижение объема интраоперационной кровопотери, а также послеоперационных осложнений. Применение PlasmaJet® позволило свести к минимуму объем кровопотери и значительно сократить число осложнений в послеоперационном периоде. Использование современной аппаратуры обогащает арсенал хирурга, позволяя контролировать интраоперационное кровотечение и улучшить непосредственные результаты лечения.

### Литература

1. Вишневский ВА, Назаренко НА, Икрамов РЗ, Тарасюк ТИ. Пути улучшения результатов обширных резекций печени. *Анналы хирург. гепатологии*. 2005; 10 (1).
2. Boyle P, Firlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16 (3): 481–8.
3. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. *Вестн.*

*РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2007; 18 (2) (Прил. 1).

4. American Cancer Society. Detailed Guide: Colon and rectum cancer. Available at: [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI241X/What\\_are\\_the\\_key\\_statistics\\_for\\_colon\\_and\\_rectum\\_cancer.asp?sitearea=](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI241X/What_are_the_key_statistics_for_colon_and_rectum_cancer.asp?sitearea=). Accessed 4.23.2007.

5. Laveus D, Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer – and overview of current managements for surgeons. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 932–41.

6. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005.

7. Бордуновский В.Н., Бондаревский И.Я. Использование новых технологий при резекции печени. *Вестн. хирургии*. 2010; 169 (5).

8. Васильев П.В., Ионин В.П., Кислицин Д.П. и др. Гемо- и билиостаз при резекциях печени. *Уральск. мед. журн*. 2008; 6 (46): 27–30.

9. Масааки Катаока, Еишо Оозэда, Шигеру Еишока и др. Чрескожная чреспеченочная абляция этанолом для лечения послеоперационных желчных свищей как осложнений резекции печени. *Гепатогастроэнтерология*. 2011; 3–4.

10. Reuter NP, Martin RC. Microwave energy as a pre-coagulative device to assist in hepatic resection. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3057–63.

11. Delis SG, Bakoyannis A, Karakaxas D et al. Hepatic parenchyma resection using stapling devices: peri-operative and long-term outcome. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 38–44.

12. Lee KF, Wong J, Ng W et al. Feasibility of liver resection without the use of the routine Pringle maneuver: an analysis of 248 consecutive cases. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 332–8.

13. Wagman LD, Lee B, Castillo E et al. Liver resection using a four-prong radiofrequency transaction device. *Ann Surg* 2009; 75: 991–4.

14. Navarro A, Burdío F, Berjano EJ et al. Laparoscopic blood-saving liver resection using a new radiofrequency-assisted device: preliminary report of an in vivo study with pig liver. *Surg Endosc* 2008; 22: 1384–91.

15. Gugenheim J, Bredt LC, Iannelli A. A Randomized controlled trial comparing Fibrin Glue and PlasmaJet® on the raw surface of the liver after hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 922–5.



# Ферритин и лактоферрин в оценке степени тяжести состояния больных с перитонитом

В.А.Зурнаджьянц, Э.А.Кчибеков, М.А.Сердюков, В.А.Бондарев  
ГБОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России

**Резюме.** Перитонит до настоящего времени остается одним из наиболее грозных осложнений в абдоминальной хирургии. Летальность, особенно при разлитых формах, достигает 40–80%. Она обусловлена прогрессирующей эндогенной интоксикацией и полиорганной недостаточностью, выраженность которой определяется как клиническими проявлениями, так и уровнем отдельных веществ в биосредах организма. Известно, что возникновение любого острого воспалительного процесса сопровождается острофазным ответом организма. Амплитуда и характер ответа зависят от активности процесса.

**Ключевые слова:** перитонит, ферритин, лактоферрин.

## Ferritin and lactoferrin of an estimation of severity level of a condition sick of a peritonitis

V.A.Zurnadzhianc, E.A.Kchibekov, M.A.Serdyukov, V.A.Bondarev  
SBEI HPE Astrakhan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Summary.** The peritonitis remains till now to one of the most terrible complications in abdominal surgery, at it reaches 40–80%, especially at the poured forms. It is caused progressing by an intoxication which expressiveness is defined by insufficiency both clinical displays, and level of separate substances in bioenvironments of an organism. It is known, that occurrence of any sharp inflammatory process is accompanied acute phase response by the organism. The amplitude and character of the answer depend on activity of process. It is shown, that acute phase response is accompanied by increase in the maintenance of certain groups of fibers of blood (the squirrel of a sharp phase) which concentration changes in reply to an inflammation, a trauma and other pathological influences.

**Key words:** peritonitis, ferritin, lactoferrin.

### Сведения об авторах

**Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургических болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО АГМА. E-mail: zurviktor@yandex.ru

**Кчибеков Элдар Абдурагимович** – д-р мед. наук, доц. каф. хирургических болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО АГМА. E-mail: Eldar\_76@inbox.ru

**Сердюков Максим Анатольевич** – канд. мед. наук, доц. каф. хирургических болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО АГМА. E-mail: soroka04@rambler.ru

**Бондарев Владимир Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. хирургических болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО АГМА. E-mail: zavhir@mail.ru

### Актуальность

Распространенность вторичных перитонитов остается высокой (более 80%), а удельный вес больных, госпитализированных позднее 24 ч от начала заболевания, осложненного перитонитом, с каждым годом увеличивается [1, 2]. Ошибки в диагностике, несвоевременная госпитализация, неоправданно длительное консервативное лечение, поздние операции, тактические ошибки по ходу операции и в послеоперационном периоде, нарушения иммунной системы, связанные с действием факторов хирургического стресса, изменением метаболизма, наличием у больного исходного иммунодефицита, являются основными причинами развития гнойно-воспалительных осложнений, среди которых послеоперационный перитонит составляет 52,4–63,8% от общего числа осложнений, а летальность варьирует от 40 до 83% [3, 4].

Атипичность клинической картины послеоперационных осложнений приводит к несвоевременному выполнению релапаротомий у

17–48% больных и является главной причиной их неблагоприятного исхода. Летальность при этом составляет 20,9–37,2%. Диагностические трудности обусловлены скудностью клинических проявлений гнойных осложнений, что связано с применением мощных антибактериальных средств, анальгетиков и кероприятий, направленных на коррекцию всех нарушений гомеостаза [5].

К числу наиболее сложных вопросов современной клинической хирургии относятся ранняя диагностика и прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений хирургических заболеваний органов брюшной полости. При этом отсутствие надежных лабораторных методов ранней и своевременной диагностики гнойных осложнений и контроля лечения затрудняет выбор врачебной тактики. Последние являются основной причиной летальных исходов после операций на органах брюшной полости, а частота их на сегодняшний день не имеет тенденции к снижению, не-

смотря на постоянное расширение возможностей методов детоксикационной, антибактериальной терапии, совершенствование техники оперативных вмешательств [3, 6–9].

Известно, что возникновение любого острого воспалительного процесса сопровождается острофазным ответом организма. Острофазный ответ представляет собой комплекс местных и системных реакций, опосредованных разными медиаторами – цитокинами, простагландинами, кининами, гормонами. Амплитуда и характер ответа зависят от активности процесса [10–14]. Показано, что острофазный ответ сопровождается увеличением содержания определенных групп белков крови (белки острой фазы – БОФ), концентрация которых изменяется в ответ на воспаление, травму и другие патологические воздействия. Углубленное изучение патогенеза перитонита требует поиска новых методов оценки изменения гомеостаза.

**Цель исследования** – определение иммунохимической оценки неспе-

цифической реактивности организма путем изучения уровня БОФ у больных с острым распространенным перитонитом и возможность их использования в качестве диагностического маркера острого воспаления.

### Материал и методы исследования

Обследованы 62 больных с острым распространенным перитонитом в возрасте от 20 до 74 лет, находившиеся на лечении в хирургическом отделении клиник Астрахани. Причинами перитонита являлись: острый деструктивный аппендицит, перфорация гастродуоденальных язв, кишечная непроходимость, перфорация стенки кишки инородными телами. Больные разделены на 3 группы: больные с разлитым серозным перитонитом (РСП), разлитым серозно-фибринозным перитонитом (РСФП), разлитым фибринозно-гнойным перитонитом (РФГП). Динамика перитонита оценивалась на основании клинической симптоматики и объективных показателей эндогенной интоксикации. Комплекс клинических исследований включал: общий анализ крови и мочи, биохимические анализы (остаточный азот и мочевины крови, аминотрансферазы, креатинин, щелочная фосфатаза, амилаза крови и мочи, водно-электролитный состав), определявшиеся по стандартным методикам. В сыворотке крови больных при поступлении, непосредственно в день операции и повторно через 3–5–7–9–13 дней после оперативного вмешательства методом иммуноферментного анализа – ИФА (нг/мл) исследовались концентрации ферритина и лактоферрина.

Полученные результаты исследований обработаны с помощью пакета статистического анализа Statistica 6, SPSS V 10.0.5, программ STATLAND, EXCEL-97, Basic Statistic с учетом стандартных методик вариационной статистики, включая вычисление t-критерия Стьюдента для оценки достоверности различий.

### Результаты

Результаты иммунохимического тестирования ферритина и лактоферрина сопоставлены с данными общеклинического обследования и представлены в табл. 1.

В сыворотке крови и перитонеальном экссудате увеличение концентрации ферритина и лактоферрина коррелирует со степенью тяжести заболевания. При этом наиболее высокая концентрация белков отмечается при гнойных формах перитонита.

Изучение средних уровней железосодержащего белка ферритина в сыворотке крови больных с разлитым гнойным перитонитом во взаимосвязи со степенью тяжести процесса по Мангеймскому перитонеальному индексу (MPI) показало, что достоверно повышенные уровни этого белка наблюдаются у больных всех 3 степеней тяжести до операции и на 1–3-и сутки после операции. На 5–7-е сутки уровень сывороточного ферритина статистически значимо выше нормы при 2 и 3-й степени тяжести перитонита (табл. 2).

При этом при любой степени тяжести перитонита уровни ферритина максимально высокие до операции, и всегда проявляется неуклонная тенденция к снижению ферритина во всех группах независимо от исхода заболевания. Однако в группе больных с MPI 21–30 баллов на 1–3-и сутки после лапаротомии наблюдается двукратное снижение уровня ферритина, а у больных с MPI более 30 баллов в эти же сроки уровень ферритина сохраняется очень высоким.

Значительные различия по ферриту при MPI 1-й степени и MPI 2 и 3-й степени тяжести позволяют применить ферритин в качестве прогностического и диагностического критерия разных осложнений послеоперационного периода. Кроме того, как было отмечено выше, маркер тканевой деструкции ферритина может одновременно служить индикатором качества проведенного оперативного вмешательства.

## ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

# СМОФКабивен®

## КОМПОЗИЦИЯ ЖИЗНИ

### СМОФКабивен® – новое поколение препаратов «3-в-1»

#### Аминовен®

- Качественный и количественный состав, наличие таурина соответствуют повышенным потребностям пациента

#### СМОФлипид®

- Уникальное сочетание четырех видов жировых эмульсий для нормализации метаболических процессов у пациентов в критических состояниях

#### Глюкоза

- Соотношение жиров и углеводов соответствует международным рекомендациям



- СМОФКабивен® центральный** позволяет удовлетворить умеренно повышенные и высокие потребности в аминокислотах и энергии
- СМОФКабивен® периферический** позволяет удовлетворить обычные и умеренно повышенные потребности в аминокислотах и энергии

**Поколение препаратов СМОФКабивен® – все, что необходимо пациенту**

Реклама



Таблица 1. Концентрации ферритина и лактоферрина в сыворотке крови у больных с перитонитом

Белок-реактант, ИФА, нг/мл	Результаты определения БОФ при перитоните		
	РСР (n=24)	РСФП (n=21)	РФГП (n=13)
Ферритин	224±77	333±96	336±98
Лактоферрин	1672±236	1901±320	4370±225

Таблица 2. Динамика БОФ в сыворотке крови больных с перитонитом и доноров

БОФ	Срок до и после операции, сут	МРІ, баллы			доноры, n=120
		до 20 (1-я степень), n=68	21–30 (2-я степень), n=72	больше 30 (3-я степень), n=28	
Ферритин, нг/мл	До операции	376±48,2*	591±74,4*	606±111,4*	115±20,5
	1–3-и	254±27,3*	256±51,6*	556±115,0*	
	5–7-е	169±24,0	295±73,2*	353±98,6*	
	9–13-е	167±25,7	191±32,5	224±60,7	
Лактоферрин, нг/мл	До операции	3670±379*	3480±439*	2990±765*	1050±55
	1–3-и	1270±233	1720±286*	2500±570*	
	5–7-е	1330±169	2290±172*	1960±324*	
	9–13-е	1160±148	1660±230*	1740±331*	

\*Достоверные (начиная с  $p < 0,05$ ) различия с контрольной группой доноров.

Изучение средних уровней другого железосодержащего белка – лактоферрина в сыворотке крови больных с разлитым гнойным перитонитом во взаимосвязи со степенью тяжести процесса показало, что достоверно повышенные уровни этого белка наблюдаются у больных всех 3 степеней тяжести до операции.

При анализе динамики лактоферрина обращает на себя внимание тот факт, что чем легче степень тяжести перитонита, тем выше уровень лактоферрина в крови до операции.

После операции на 1–3, 5–7 и 9–13-е сутки при 1-й степени тяжести перитонита наблюдается плато из показателей лактоферрина, приближающихся к норме. При 2-й степени тяжести перитонита мы обнаружили волновой характер динамики уровня лактоферрина в крови: на 5–7-е сутки наблюдается повторный подъем уровня лактоферрина в крови и повторное его снижение на 9–13-е сутки. При 3-й степени тяжести перитонита наблюдается закономерное снижение уровня лактоферрина.

## Обсуждение

Современные стандарты лечения вторичного перитонита требуют определения эффективности терапии от момента поступления и на этом основании выделения пациентов с прогрессирующим и регрессирующим течением перитонита. На наш взгляд, исследуемые нами белки могут служить показателями эффективности проводимой терапии больных с распро-

страненным перитонитом. Увеличение уровня этих белков в 1,5–3 раза может явиться критерием слабой эффективности проводимой терапии. Предложенный способ анализа клинических и лабораторных параметров показал их высокую информативность в оценке исходного состояния больных, поступающих с острой хирургической патологией органов брюшной полости, и в контроле течения послеоперационного периода. Из двух железосодержащих белков менее информативным является лактоферрин.

Таким образом, чем тяжелее протекает перитонит, тем более интенсивно происходит биосинтез ферритина в первые послеоперационные дни. Постепенное снижение уровня ферритина свидетельствует об эффективности проводимого лечения. Это дает основание использовать его в качестве прогностического и диагностического критерия, позволяющего вносить коррективы в лечебную тактику.

## Литература

1. Гаин Ю.М. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии. Диагностика, оценка тяжести, прогнозирование. Белорус. мед. журн. 2002; 2: 10–2.
2. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения. Вестник интенсив. терапии. 1997; 1: 10–6.
3. Савельев В.С., Подачин П.В., Кириенко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство. Т. 2. Под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 434–77.

4. Сепсис: Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение; практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 3-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013.

5. Лаберко Л.А., Кузнецов Н.А., Родоман Г.В. Индивидуальный прогноз тяжести течения послеоперационного периода и исхода распространенного перитонита. Хирургия. 2005; 2: 29–33.

6. Меркулов А.Г., Шевченко О.П. Количественное иммуноферментное определение лактоферрина в сыворотке и плазме крови. Вopr. мед. химии. 1989; 6: 125–8.

7. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2000.

8. Sikora J.P. The role of cytokines and reactive oxygen species in the pathogenesis of sepsis. Pol-Merkuriusz Lek 2000; 7 (43): 47–50.

9. Zimmerman J. Prognostic systems in intensive care: How to interpret an observed mortality that is higher than expected. Crit Care Med 2000; 28: 47.

10. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991.

11. Алешикин В.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г. Белки острой фазы и их клиническое значение. Клини. мед. 1988; 8: 39–48.

12. Илюкевич Г.В., Смирнова Л.А. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните. Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед.-биол. наук. 2002; 2: 23–5.

13. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб: Наука, 2001.

14. Rai V. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. Crit Care Med 2000; 28: 65–9.



# Возможности имплантационной антибиотикопрофилактики инфекции области хирургического вмешательства в неотложной абдоминальной хирургии

Е.М.Мохов, А.Н.Сергеев, П.Г.Великов

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

**Резюме.** На основании результатов обследования 580 больных с неотложной абдоминальной хирургической патологией изучена в сравнительном аспекте эффективность различных вариантов профилактики инфекции области хирургического вмешательства. Исследовались имплантационная антибиотикопрофилактика (применение биологически активных шовных материалов) и различные сочетания ее с предоперационным введением антибиотика и воздействием на операционную рану низкоинтенсивного лазерного излучения. Установлено, что при использовании всех изученных вариантов профилактики заживление раны протекает с менее выраженной местной воспалительной реакцией тканей, а результаты операций достоверно улучшаются за счет снижения числа местных гнойно-воспалительных осложнений. Согласно полученным данным наиболее рациональным способом предупреждения послеоперационной инфекции является используемая в чистом виде (без комбинации с другими предупредительными мерами) имплантационная антибиотикопрофилактика.

**Ключевые слова:** инфекция области хирургического вмешательства, профилактика инфекции области хирургического вмешательства, биологически активные шовные материалы, имплантационная антибиотикопрофилактика.

## Implantation antibiotics prophylaxis possibilities of the surgical-site infections in urgent abdominal surgery

E.M.Mokhov, A.N.Sergeev, P.G.Velikov

SBEI HPE Tver State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Summary.** Using the results of 580 patients inspection with urgent abdominal surgical pathology the efficiency of various methods to prevent surgical-site infections was estimated in comparative aspect. The implantation antibiotics prophylaxis (application of biologically active suture materials) and its various combinations with preoperative antibiotic infusion and low-intensive laser radiation of operational wound were investigated. It was proved that use of all above mentioned preventive methods decreases the local tissue inflammation in postoperative wounds and improves the results of operations due to decrease of local pyoinflammatory complications frequency. According to the obtained data the most rational method to prevent the postoperative infection is use of only (without any combination with another prophylaxis measures) implantation antibiotics prophylaxis.

**Key words:** surgical-site infections, prophylaxis of surgical-site infections, biologically active suture materials, implantation antibiotics prophylaxis.

### Сведения об авторах

**Мохов Евгений Михайлович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии ГБОУ ВПО ТГМА

**Сергеев Алексей Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. общей хирургии ГБОУ ВПО ТГМА. E-mail: dr.nikolaevich@mail.ru

**Великов Павел Георгиевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. общей хирургии ГБОУ ВПО ТГМА

### Введение

Проблема послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии не теряет своей значимости [1–3]. Данное обстоятельство обусловлено высокой микробной контаминацией тканей лапаротомных ран, травматичностью вмешательств, тяжелым состоянием пациентов, декомпенсацией сопутствующих заболеваний и прочими причинами, создающими высокий риск возникновения инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) [4–6]. В связи с изложенным вопросам разработки и совершенствования способов предупреждения послеоперационной хирургической инфекции уделяется особое внимание. К числу таких способов принадлежат превентивная антибактериальная терапия, местное применение низкоинтенсивного лазерного излучения

(НИЛИ) и др. [7–9]. Одной из перспективных предупредительных мер является имплантационная антибактериальная профилактика ИОХВ, заключающаяся в выполнении операций с помощью биологически активных (обычно антимикробных) шовных материалов [10–14]. Использование мер профилактики инфекции может привести и к негативным явлениям в виде формирования антибиотикорезистентности раневой микрофлоры, дополнительных трудозатрат, неоправданного удорожания стоимости лечения [8, 9]. Отсюда вытекает еще одна актуальная задача современной хирургии – выработка рациональных подходов к профилактике ИОХВ, сочетающих высокую их эффективность с отсутствием отрицательных последствий.

*Цель настоящего исследования* – поиск рациональных способов профилактики ИОХВ в неотлож-

ной абдоминальной хирургии на основе сравнительного изучения эффективности имплантационной антибиотикопрофилактики, которые включают последнюю в качестве составной части ряда комплексных профилактических методик.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 580 больных с неотложной абдоминальной хирургической патологией. В исследование включены пациенты, тяжесть состояния которых в интерпретации по шкале SAPS II (Simplified Acute Physiology Score – упрощенная шкала острых физиологических изменений) находилась в балльном эквиваленте от 4 до 20 баллов, что позволило исключить больных, прогноз для жизни которых был неблагоприятным ввиду тяжести сопутствующей патологии или значительной продол-



жительности основного заболевания. Мужчин среди больных насчитывалось 231, женщин – 349. Возраст пациентов колебался от 18 до 89 лет.

Все больные оперированы в экстренном или срочном порядке. Показаниями к операции служили: острый аппендицит, острый холецистит, перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, ущемленная грыжа, острая кишечная непроходимость, деструктивный панкреатит, острая гинекологическая патология, проникающие ранения и закрытые травмы брюшной полости. Выполнялись соответствующие перечисленным видам патологии операции (аппендэктомия, холецистэктомия, ушивание прободной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, грыжесечение, резекция отрезков кишечника, колостомия и др.). У больных с острой хирургической патологией, осложненной перитонитом, после устранения его источника проводилась тщательная санация брюшной полости растворами антисептических препаратов, а при наличии показаний – дренирование ее.

Больные были разделены на 5 групп, различающихся по применявшимся мерам профилактики ИОХВ. В первую группу вошли 114 пациентов, у которых проводили предоперационную антибиотикопрофилактику, операцию выполняли с помощью биологически активного шовного материала (БАШМ), а после вмешательства осуществляли обработку области операционной раны НИЛИ. Вторая группа включала 88 пациентов, операции у них выполняли с помощью БАШМ, а после вмешательства воздействовали на операционную рану НИЛИ. Третья группа состояла из 124 больных, которым перед операцией вводили антибиотик, а при ее выполнении применяли БАШМ. Четвертая группа насчитывала 144 пациента, оперированных с помощью БАШМ без использования других профилактических мер. Пятая группа (контрольная) имела в своем составе 110 пациентов, оперативное вмешательство которым осуществляли с помощью обычных нитей (инертных в биологическом отношении), а предоперационную антибиотикопрофилактику и НИЛИ не применяли. Группы были сопоставимы ( $p > 0,05$ ) по возрастному и половому составу, характеру основной и сопутствующей патологии, диагностическим и лечебным мероприятиям.

Методика предоперационной антибиотикопрофилактики была следующей: за 30 мин до начала операции больному внутривенно струй-

но вводили антибиотик цефалоспоринового ряда III поколения цефтриаксон в дозе 1,0 г.

В качестве БАШМ использовали 2 вида нитей: Никант и Никант-П. Указанные нити были разработаны во Всероссийском научно-исследовательском институте синтетического волокна (Тверь) с участием сотрудников кафедры общей хирургии Тверской государственной медицинской академии. Нить Никант содержит в своем составе антибиотик широкого спектра действия доксициклин, а нить Никант-П – доксициклин и препарат из группы германийсодержащих органических соединений, обладающий способностью стимулировать регенерацию тканей. В общей сложности с помощью нити Никант оперированы 437 больных, а с помощью нити Никант-П – 33. Соотношение количества операций, выполненных с помощью каждой из указанных нитей, во всех 4 группах было примерно одинаковым ( $p > 0,05$ ). Обработку области операционных ран НИЛИ осуществляли с помощью аппарата «Узор-А-2К» в стабильно-сканирующем режиме мощностью 4 Вт с длиной волны  $0,86 \pm 0,5$  мкм ежедневно в течение всего раннего послеоперационного периода. Обработка проводилась в 6 точках зоны раны продолжительностью по 1–1,5 мин в каждой точке.

Для оценки хода заживления операционной раны использовали наблюдение за местной симптоматикой, измерение показателей кожно-гальванической реакции (КГР), термометрию кожи передней брюшной стенки, цитологическое исследование раневого экссудата, определение его антимикробной активности.

Показатели КГР измеряли реографом-полианализатором РГПА-6/12 «Реан-Поли», разработанным в НПКФ «Медиком МТД» (Таганрог), по методике Фере (импедансометрия) с помощью зондирующего тока частотой  $120 \pm 12$  Гц с амплитудой не более 100 нА. Электроды располагали по углам операционной раны на расстоянии 3 мм от нее. Величину показателя КГР в норме определяли на неповрежденном участке кожи, расположение электродов на этом участке соответствовало величине и направлению раны. Аппарат производил преобразование сигналов в цифровой вид. Благодаря программному обеспечению автоматически вычислялись средние показатели амплитуды колебаний реографической кривой (амплитуды моды) в относительных единицах (%) от базового уровня электрического сопротивления кожи. Измерения проводили ежеднев-

но в первые 7 сут послеоперационного периода. С помощью этого метода были обследованы 183 пациента (по группам: 40, 32, 42, 36 и 33 соответственно).

Кожную термометрию осуществляли инфракрасным электронным термометром «Beurer FT-55», ФРГ. Исследование проводили ежедневно в течение первых 6 сут после операции. Начинали с измерения температуры участка кожи, располагающегося на симметричном послеоперационной ране и свободном от повязки участке передней брюшной стенки. Затем температуру определяли по обе стороны от раны в средней ее части. Вычисляли средние показатели температуры. Чтобы исключить влияние на результаты исследования температуры окружающего воздуха и общей температуры тела больного, при каждом измерении высчитывали температурный индекс кровообращения (ТИК), используя в дальнейшем этот показатель для интерпретации данных проведенного исследования. ТИК определяли по известной формуле [15]:  $ТИК = (tk - tv) / (tp - tk)$ , где  $tk$  – температура кожи исследуемого участка,  $tv$  – температура окружающего воздуха,  $tp$  – температура в подмышечной впадине пациента. Исследование было выполнено у 487 пациентов (по группам: у 106, 87, 98, 94 и 102 соответственно).

Цитологическое исследование раневого экссудата проводили по следующей методике. Забор экссудата из операционной раны осуществляли путем активной аспирации на 1, 2 и 3-и сутки после операции. Экссудат наносили на предметное стекло в виде мазка и окрашивали мазок по Романовскому. Препараты изучали под иммерсионной системой светового микроскопа. При этом определяли структуру клеточного состава раневого экссудата для оценки типа цитогаммы. На основании данных микроскопии мазков были выделены следующие типы клеточной реакции раневого экссудата: дегенеративно-некротический, дегенеративно-воспалительный и воспалительно-регенераторный. Исследование проведено у 121 пациента (по группам: у 23, 19, 26, 29 и 24 соответственно).

Антимикробная активность раневого экссудата изучена на 1, 2 и 3-и сутки после операции. Путем активной аспирации получали раневую экссудат, которым пропитывали диски из фильтровальной бумаги. Диски укладывали на плотную питательную среду (5% агар-агар), засеянную тест-культурами микробных штаммов *Staphylococcus au-*

Таблица 1. Динамика показателей КГР (%) в послеоперационном периоде

Сутки п/о периода	Группа больных				
	1-я (n=40)	2-я (n=32)	3-я (n=42)	4-я (n=36)	Контрольная (n=33)
1-е	54,14±0,39*	53,81±0,37*	54,87±0,76*	54,93±0,67*	64,61±0,52
2-е	53,08±0,34*	53,89±0,47*	52,97±0,43*	54,23±0,51*	65,58±0,49
3-и	51,85±0,39*	51,73±0,52*	51,42±0,37*	52,12±0,54*	65,74±0,53
4-е	49,91±0,35*	49,77±0,43*	49,48±0,53*	48,51±0,46*	60,51±0,48
5-е	45,15±0,39*	45,75±0,47*	44,83±0,46*	44,98±0,49*	57,28±0,41
6-е	39,78±0,51*	40,32±0,47*	38,94±0,49*	39,96±0,53*	53,93±0,53
7-е	37,16±0,43*	38,44±0,52*	38,17±0,43*	37,82±0,45*	47,14±0,62

Примечание: п/о – послеоперационный; \*здесь и далее в табл. 1–6:  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Динамика ТИК в области раны у оперированных больных

Группа больных	ТИК, сут					
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е
1-я (n=106)	2,93±0,13	5,3±0,17*	6,32±0,2*	7,3±0,13*	5,1±0,15*	3,9±0,19*
2-я (n=87)	2,85±0,14	6,1±0,13*	5,9±0,16*	6,2±0,11*	4,6±0,19*	4,1±0,21
3-я (n=98)	3,1±0,08	5,8±0,19*	7,3±0,14	5,8±0,16*	4,7±0,16*	3,95±0,17*
4-я (n=94)	2,97±0,2	5,9±0,12*	7,2±0,13	6,1±0,14*	4,8±0,16*	4,2±0,2
Контрольная (n=102)	2,72±0,21	7,4±0,19	8,31±0,24	8,1±0,16	6,4±0,24	4,6±0,16

*reus* 906, *Escherichia coli* K12, *Bacillus subtilis* L2. Посевы инкубировали в течение 24 ч в термостате при температуре 37°C. О состоянии антимикробной активности экссудата судили по размерам зоны задержки роста бактерий вокруг дисков. Исследование проведено у 280 пациентов (по группам: у 48, 53, 60, 55 и 64 соответственно).

Клинические результаты выполненных операций оценивались по количеству послеоперационных осложнений (при наличии у больного 2 и более осложнений учитывалось наиболее тяжелое), летальных исходов, а также длительности пребывания пациентов в стационаре.

Регистрация наблюдений, анализ и статистическая обработка цифрового материала, полученного в ходе исследования, выполнялись на персональных компьютерах с помощью пакета Microsoft Office XP (MS Word и MS Excel). Для анализируемых показателей в каждой из приведенных групп рассчитывались среднее арифметическое (M) и средняя ошибка (m). Статистическая оценка достоверности разницы полученных величин производилась путем вычисления коэффициента Стьюдента. Для оценки степени достоверности различий ряда цифровых показателей использован критерий  $\chi^2$ .

## Результаты исследования

Четкой разницы в местной симптоматике и при сравнении первых 4 групп больных с контрольной группой, а также в зависимости от характера проводимых профилактических мероприятий не выявлено.

Средняя величина показателя КГР в норме (на интактном участке кожи, симметричном операционной ране) составила 34,17±0,28. Значения КГР в области раны во всех группах больных в первые 5 сут после операции (табл. 1) существенно превышали норму ( $p < 0,05$ ).

С самого начала послеоперационного периода в первых 4 группах и с 4-х суток в контрольной группе показатели КГР плавно снижались, что свидетельствовало о постепенном уменьшении степени выраженности воспалительного процесса в ране. В контрольной группе эти показатели в течение всего времени наблюдения (7 сут) были существенно выше, чем в остальных ( $p < 0,05$ ). Достоверной разницы показателей КГР в динамике в первых 4 группах при сравнении последних между собой не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, результаты изучения раневого процесса методом определения КГР свидетельствовали о менее выраженном посттравматическом воспалении в операционной ране и более быстром его регрессе в случае применения мер профилактики ИОХВ, тогда как характер этих мер, по полученным данным, на степень и скорость снижения воспаления существенным образом не влиял.

При анализе результатов термометрии кожи передней брюшной стенки за норму был принят показатель ТИК, равный 3,79±0,39, полученный при определении температуры кожи на интактном ее участке, симметричном операционной ране. Изменения ТИК после операции во всех группах больных носили однотипный характер (табл. 2).

В 1-е сутки происходило выраженное снижение показателей по сравнению с нормой. В дальнейшем значения ТИК увеличивались, достигая максимальных цифр на 3–5-е сутки. В контрольной группе начиная со 2-х суток ТИК был достоверно выше, чем в других. Величины ТИК в группах, где использовались меры профилактики ИОХВ, имели некоторые (порой достоверные) отличия друг от друга, не носящие системного характера. По всей видимости, низкие показатели ТИК в 1-е сутки после операции связаны с неизбежным нарушением гемодинамики в зоне операционной раны, а повышение их в более поздние сроки – с развитием воспаления. Последнее в группах больных, где использовались меры профилактики послеоперационной инфекции, было выражено в меньшей степени, чем в контрольной группе. В то же время отсутствие системных различий между показателями термометрии в первых 4 группах не позволяло считать более предпочтительными профилактические меры, осуществляемые в какой-либо одной из этих групп.

Данные цитологического исследования подтвердили известные закономерности течения раневого процесса (табл. 3). Так, на 1-е сутки у большей части больных отмечался дегенеративно-некротический тип цитограммы раневого экссудата. На 2-е сутки у пациентов всех групп преобладали дегенеративно-воспалительные типы цитограмм. К 3-м суткам у больных с 1 по 4-ю группу появлялись случаи регистрации воспалительно-регенераторного типа клеточной реакции раневого экссудата. При анализе цито-

**Таблица 3. Типы клеточной реакции раневого экссудата на 1, 2 и 3-и сутки послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп**

Группа больных	Сутки послеоперационного периода	Тип цитограммы (n)					
		дегенеративно-некротический		дегенеративно-воспалительный		воспалительно-регенераторный	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	1	10*	43,47	13*	56,53	–	–
	2	2	8,7	21	91,3	–	–
	3	1	4,34	12*	52,19	10	43,47
2-я	1	14	73,68	5	26,32	–	–
	2	2	10,52	17	89,48	–	–
	3	1	5,26	13	68,42	5	26,32
3-я	1	19	73,07	7	26,93	–	–
	2	3	11,54	23	88,46	–	–
	3	1	3,84	15*	57,7	10	38,46
4-я	1	23	79,3	6	20,7	–	–
	2	7	24,13	22	75,87	–	–
	3	2	6,89	19	65,52	8	27,58
Контрольная	1	19	79,16	5	20,84	–	–
	2	8	33,3	16	66,7	–	–
	3	3	12,5	21	87,5	–	–

**Таблица 4. Антимикробная активность раневого экссудата у оперированных больных**

Группа больных	Сроки забора экссудата, сут	Диаметр зоны задержки роста, мм		
		<i>Bacillus subtilis</i> L2	<i>Staphylococcus aureus</i> 906	<i>Escherichia coli</i> K12
1-я	1	5,1±0,39	4,1±0,37	16,3±0,44*
	2	8,6±0,36	3,6±0,32	20,4±0,39*
	3	5,7±0,34	3,4±0,31	10,2±0,41
2-я	1	9,3±0,38	3,2±0,38	13,3±0,36
	2	15,2±0,32*	3,2±0,35	20,3±0,34*
	3	7,5±0,31	2,8±0,29	11,1±0,31
3-я	1	19,3±0,32*	3,5±0,34	13,6±0,34
	2	5,4±0,38	3,8±0,29	19,6±0,29*
	3	6,4±0,31	3,7±0,36	23,2±0,27*
4-я	1	8,83±0,38	3,3±0,41	12,6±0,32
	2	14,5±0,46*	3,8±0,37	20,7±0,49*
	3	7,5±0,29	3,5±0,35	10,9±0,28
Контрольная	1	4,13±0,27	3,9±0,28	7,2±0,23
	2	4,36±0,24	2,6±0,26	9,6±0,18
	3	4,62±0,32	1,2±0,15	6,14±0,16

грамм выявлен ряд различий между исследуемыми группами больных. В наибольшей степени это касалось первых 4 групп при сравнении их с контрольной, но имелись различия и между указанными группами. В 1-е сутки после операции в контрольной, 2, 3 и 4-й группах было больше пациентов с дегенеративно-некротическим типом клеточной реакции раневого экссудата и меньше – с дегенеративно-воспалительным типом. Исключение составила 1-я группа больных, у которых уже в этот срок в большей части случаев

наблюдался дегенеративно-воспалительный тип клеточной реакции. Различия по этим показателям между 1 и 4-й и между 1-й и контрольной группами оказались достоверными ( $p<0,05$ ). На 2-е сутки значимой разницы по типам цитограмм между группами не выявлено. Тем не менее у пациентов контрольной группы в сравнении с остальными прослеживалась четкая тенденция к большему количеству дегенеративно-некротических типов цитограмм раневого экссудата и меньшему количеству дегенеративно-

воспалительных типов. На 3-и сутки наблюдалось достоверно меньшее число больных с дегенеративно-воспалительным типом клеточной реакции экссудата в 1 и 3-й группах по сравнению с контрольной ( $p<0,05$ ), во 2 и 4-й группах имелась лишь подобная тенденция без достоверных различий. Характерно, что в контрольной группе больных на 3-и сутки после операции не было цитограмм с воспалительно-регенераторным типом, в то время как в первых 4 группах они встречались в достаточно большом количестве.

Таблица 5. Послеоперационные осложнения и летальность у исследуемых больных

Группа	Число больных	Больных с осложнениями		Умерли	
		абс.	%	абс.	%
1-я	114	24*	21,05	1	0,87
2-я	88	20*	22,22	2	2,22
3-я	124	27*	22,13	2	1,63
4-я	144	29*	20,14	2	1,38
Контрольная	110	46	41,8	3	2,7
Всего...	580	142	24,48	10	1,72

Таблица 6. Гнойно-воспалительные и негнойные послеоперационные осложнения у больных исследуемых групп

Группа	Местные осложнения					
	гнойно-воспалительные		негнойные		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n=114)	6*	5,26	10	8,77	16*	14
2-я (n=88)	6*	6,82	6	6,82	12*	13,64
3-я (n=124)	10*	8,1	7	5,64	17*	13,71
4-я (n=144)	10*	6,94	9	6,25	19*	13,19
Контрольная (n=110)	23	20,9	12	10,9	35	31,81
Всего (n=580)	55	9,48	44	7,59	99	17,1

Анализ цитогрaмм показал преимущество использования комплекса профилактических мероприятий. В то же время четких и постоянных различий в ходе раневого процесса в зависимости от характера профилактических мер, по данным проведенного исследования, выявить не удалось.

При изучении антимикробной активности раневого экссудата установлено, что он во всех исследуемых группах больных обладал той или иной активностью в отношении всех трех тест-культур (табл. 4).

Как известно, высокая антимикробная активность экссудата свидетельствует о благоприятном течении раневого процесса и малой вероятности развития инфекционных осложнений. Из табл. 4 следует, что в контрольной группе пациентов раневой экссудат на протяжении первых 3 сут послеоперационного периода вызывал меньшую, чем в других группах, задержку роста культур *Bacillus subtilis* L2 и *Escherichia coli* K12 (во многих случаях разница достоверна,  $p < 0,05$ ) при аналогичной тенденции ( $p > 0,05$ ) со стороны показателей активности экссудата на 1, 2 и 3-и сутки в отношении *Staphylococcus aureus* 906. Иными словами, получены данные о более высоких показателях антимикробной активности раневого экссудата у больных, которым проводились мероприятия по профилактике послеоперационных гнойных осложнений при отсутствии системных изменений указанных показателей в зависимости от характера предупредительных мероприятий.

Общее состояние пациентов в послеоперационном периоде зави-

село от характера заболевания, вида и объема выполненной им операции, сопутствующей патологии.

Послеоперационные осложнения и летальность у больных представлены в табл. 5.

Как видно из таблицы, число больных с осложнениями в первых 4 группах было примерно одинаковым. В то же время в контрольной группе данный показатель достоверно превышал аналогичные показатели в остальных группах. Указанное обстоятельство свидетельствует о том, что использование мер профилактики ИОХВ привело к заметному снижению числа послеоперационных осложнений. При этом характер мер профилактики на количество осложнений не повлиял. Анализ данных таблицы говорит также о том, что на послеоперационной летальности применение профилактических мер существенным образом не сказалось.

Летальные исходы имели место у тяжелых больных, оперированных по поводу деструктивных процессов органов брюшной полости, часто на фоне выраженной сопутствующей патологии, и были обусловлены развитием эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности (4), острой сердечной недостаточности (2), тромбоэмболии легочной артерии (2), инфаркта миокарда (2).

Для дальнейшего анализа результатов оперативного лечения больных мы разделили все послеоперационные осложнения на общие (системные) и местные. Из общих осложнений наиболее часто мы наблюдали нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, острая сердечно-

сосудистая недостаточность) и пневмонии. Суммарное число общих осложнений составило 49 (8,5%). Доли их во всех группах, включая контрольную, достоверно не отличались друг от друга и колебались в пределах от 6,95 до 10,2% ( $p > 0,05$ ). Близкими в сравниваемых группах были соответствующие показатели и по каждому из видов встретившихся осложнений.

Местные осложнения мы разделили на гнойно-воспалительные и негнойные; к гнойно-воспалительным отнесли нагноения и инфильтраты в зоне операционной раны, лигатурные свищи, абсцессы брюшной полости, к негнойным – гематомы и серомы в области хирургического вмешательства, раннюю спастическую кишечную непроходимость.

Местные послеоперационные осложнения развились у 99 пациентов, что составило 17,1% (табл. 6).

Как видно из таблицы, общее количество местных осложнений в контрольной группе было достоверно выше, чем в каждой из первых 4 групп. При сравнении числа гнойно-воспалительных и негнойных послеоперационных осложнений установлено, что первых было существенно больше в контрольной группе, чем в любой из остальных. В то же время по количеству негнойных осложнений все группы оказались близкими друг другу.

Таким образом, улучшение результатов операций у больных, которым проводились мероприятия, направленные на профилактику ИОХВ, получены за счет снижения количества местных послеоперационных гнойно-воспалительных процессов. При этом по числу такого рода осложнений все группы



больных, в которых использовались меры профилактики нагноений, следует признать равноценными.

При анализе длительности пребывания пациентов исследуемых групп в хирургическом отделении установлено, что в контрольной группе средняя продолжительность стационарного лечения ( $14,1 \pm 0,18$  сут) оказалась достоверно большей ( $p < 0,05$ ), чем аналогичные показатели в каждой из остальных групп (эти показатели составили: в 1-й группе –  $12,3 \pm 0,14$  сут, во 2-й –  $12,8 \pm 0,16$ , в 3-й –  $12,5 \pm 0,14$ , в 4-й –  $13,02 \pm 0,17$ ). Достоверных различий по длительности пребывания больных в стационаре между основными группами выявлено не было (при всех вариантах сравнения  $p > 0,05$ ).

Клинические результаты выполненных хирургических вмешательств находятся в практически полном соответствии с данными изучения заживления операционных ран с помощью электрофизиологических, цитологических и бактериологических методик. Эти результаты свидетельствуют об одинаково высокой эффективности как изученных комбинаций мер профилактики ИОХВ, так и изолированного применения при выполнении операций БАШМ. С учетом полученных данных имеются полные основания считать имплантационную антибиотикопрофилактику наиболее рациональным способом предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии.

### Заключение

Различные сочетания предоперационной антибиотикопрофилактики, выполнения операции с помощью БАШМ (имплантационной антибиотикопрофилактики) и обработки операционной раны

НИЛИ могут быть отнесены к числу действенных способов профилактики инфекционных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии. В случае применения профилактических мер заживление операционной раны протекает с менее выраженной и быстрее купирующейся местной воспалительной реакцией, а результаты выполненных операций достоверно улучшаются за счет снижения числа послеоперационных осложнений инфекционного генеза. Наиболее рациональным из числа изученных способов профилактики ИОХВ является имплантационная антибиотикопрофилактика без комбинации с другими предупредительными мерами.

### Литература

1. Доброквашин С.В., Измайлов А.Г., Волков Д.Е. Профилактика раневых гнойно-воспалительных осложнений в ургентной хирургии. *Вестн. эксперимент. и клин. хирургии*. 2011; 1 (IV): 143–4.
2. Bagnall NM, Vig S, Trivedi P. Surgical-site infection. *Surgey* 2009; 27: 426–30.
3. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL et al. The impact surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 725–30.
4. Абрамов А.Ю. Современная абдоминальная травма: опасности и осложнения. *Материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием и Пленума проблемной комиссии «Инфекция в хирургии»*. Ярославль, 2007; с. 293–6.
5. Мелешко А.В. Микробная контаминация ран брюшной стенки и ее профилактика при лапароскопической аппендэктомии. *Тезисы конференции «Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии»*. *Вестн. хирургич. гастроэнтерологии*. 2011; 3: 122.
6. Плечев В.В., Мурысева Е.Н., Тимебулатов В.М., Лазарева Д.Н. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии. М.: Триада-Х, 2003.
7. Генюк В.Я. Лазер и профилактика осложнений в хирургии. *Материалы международной научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении»*. *Лазерная медицина*. 2004; 3 (8): 14–5.
8. Голуб А.В., Сехин С.В. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в абдоминальной хирургии, акушерстве и гинекологии: что и как можно улучшить? *Инфекции в хирургии*. 2012; 2: 42–8.
9. Гостищев В.К., Евсеев М.А., Изотова Г.Н., Балабекова Х.Ш. Антибиотикопрофилактика послеоперационных раневых осложнений в абдоминальной хирургии (к обоснованию метода). *РМЖ*. 2006; 4 (14): 3–6.
10. Мохов Е.М., Сергеев А.Н. Возможности и перспективы применения в хирургии нового биологически активного шовного материала. *Рос. мед. журн.* 2007; 2: 18–21.
11. Мохов Е.М., Хомулло Г.В., Сергеев А.Н., Александров И.В. Экспериментальная разработка новых хирургических шовных материалов с комплексной биологической активностью. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 3 (153): 391–6.
12. Deliaert AE, Van den Kerckhove E, Tuinder S et al. The effect of triclosan-coated sutures in wound healing. A double blind randomised prospective pilot study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62: 771–3.
13. Ming X, Rotbenburger S, Nichols MM. In vivo and in vitro antibacterial efficacy of PDS plus (polydioxanone with triclosan) suture. *Surg Infect (Larchmt)* 2008; 9: 451–7.
14. Suárez Grau JM, De Toro Crespo M, Docobo Durántez F et al. Prevention of surgical infection using reabsorbable antibacterial suture (Vicryl Plus) versus reabsorbable conventional suture in hernioplasty. An experimental study in animals. *Cir Esp* 2007; 6 (81): 324–9.
15. Дунаева Н.Ю. Хирургическое лечение ран с использованием биологически активного шовного материала. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2003.

— \* —

# Этиологическая роль и экология *Staphylococcus aureus* у больных специализированных отделений стационара при моно- и смешанных раневых инфекциях

Е.Д.Меньшикова, Т.В.Черненькая, Д.Д.Меньшиков, И.В.Киселевская-Бабинина, М.А.Годков

ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского  
Департамента здравоохранения г. Москвы

**Резюме.** На примере анализа результатов компьютерного мониторинга возбудителей раневой инфекции (РИ) более чем 6 тыс. больных на популяционном уровне показано, что моноинфекции характеризует незначительное разнообразие возбудителей РИ. Оно существенно более выражено среди вариантов ассоциаций в травматологических отделениях и ожоговом центре. Этиологическая роль *Staphylococcus aureus* оказалась наивысшей в ожоговом центре, где он был основным микроорганизмом при РИ. Экологическая общность золотистого стафилококка с другими возбудителями РИ существенно отличалась в отдельные годы наблюдения и не столь выражена – у больных в отделениях разного профиля. Самой низкой она была с его же биоварами и другими представителями рода *Staphylococcus*.

**Ключевые слова:** золотистый стафилококк, экологическая общность микроорганизмов, раневая инфекция, смешанные инфекции.

## Etiological role and ecology of *Staphylococcus aureus* in mono- and mixed wound infections in patients of specialized in-hospital units

E.D.Menshikova, T.V.Chernenkaya, D.D.Menshikov, I.V.Kiselevskaya-Babinina, M.A.Godkov  
N.N.Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department

**Summary.** A computer-assisted monitoring of wound infection in a patient population of a multidisciplinary hospital (more than 6000 patients) demonstrated that mono-infections are characterized by a small variety of wound infection pathogens. The variety is much more diverse in pathogen associations between individuals and over time, specifically in trauma units and in the burn center. *Staphylococcus aureus* appeared the most prevalent pathogen of wound infection in the burn unit, where its etiological role was the highest. Ecological community of *Staphylococcus aureus* with other wound infection pathogens significantly varied over time and was not very variable between different specialized departments. The lowest it was when assessed together with its biovars and other *Staphylococcus* spp.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, ecological community of microorganisms, wound infection, mixed infections.

### Сведения об авторах

**Меньшикова Е.Д.** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. микробиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

**Черненькая Т.В.** – канд. мед. наук, зав. науч. лаб. клин. микробиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

**Меньшиков Д.Д.** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. клин. микробиологии ГБУЗ НИИ СП

им. Н.В.Склифосовского. E-mail: edm1@yandex.ru

**Киселевская-Бабинина И.В.** – науч. сотр. лаб. автоматизированной системы управления лечебно-диагностическим процессом, ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

**Годков М.А.** – д-р мед. наук, зав. отд. лабораторной диагностики ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

### Введение

Количество гнойно-септических процессов (ГСП), в том числе осложнений, особенно в реанимационных отделениях стационаров, достигает 20%. Еще в последние годы XX в. многие авторы отмечали широкое распространение смешанных инфекций и отличия в этиологической роли разных микроорганизмов. Это связывают с вирулентностью возбудителей ГСП, большим количеством у них механизмов лекарственной устойчивости и неправильным применением антибиотиков [1–4].

Давно известен факт большей устойчивости ассоциаций микроорганизмов к неблагоприятным

воздействиям факторов внешней среды, в том числе химиотерапевтических веществ. Однако трудности лечения пациентов с ГСП усугубляет получение информации о лекарственной чувствительности лишь чистых культур возбудителей. Для эффективного лечения больных с инфекциями смешанной микробной этиологии, в том числе раневой инфекцией (РИ), этой информации недостаточно. В качестве паллиативной меры предложено выбирать антибиотики на основании калькулированных (рассчитанных) данных мониторинга возбудителей и их свойств [5].

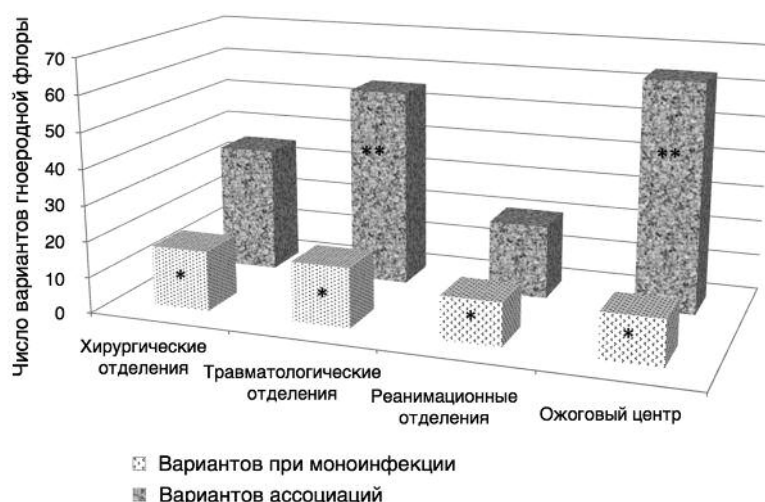
При рассмотрении механизмов, влияющих на распространение

ведущих возбудителей РИ и других инфекций, обычно учитывают лишь воздействие антибиотиков и эпидемиологическую ситуацию. Недостаточно исследованы общие закономерности и специфические особенности экологии и этиологической значимости возбудителей РИ при разных видах патологии и в подразделениях разного профиля. Особенно актуальными являются исследования не только микробных клеток, но и их популяций. Последние имеют свойства саморегулирующей системы, обусловленной наличием причинно-следственных связей между сигнальными молекулами бактерий, состоянием микроби-

Таблица 1. Показатели этиологической значимости и доля стафилококков при моно- и смешанных РИ, %

Показатели этиологической значимости <i>S. aureus</i>	Отделения			
	Хирургические	Травматологические	Реанимационные	Ожоговый центр
Постоянства	36,3±1,3* (n=1831/664)	48,2±0,9 (n=3016/1455)	31,8±1,6* (n=809/257)	58,1±0,8** (n=3477/2021)
Частоты	23,9±0,8* (n=2789/667)	29,9±0,7** (n=4880/1459)	19,2±1,1* (n=1340/257)	29,2±0,6** (n=6965/2033)
Частоты в микстинфекциях от всех штаммов <i>S. aureus</i>	46,8±1,9* (n=667/312)	50,2±1,3* (n=1459/732)	64,2±3,0 (n=257/165)	75,5±1,0** (n=2033/1534)

Разнообразие возбудителей РИ от среднего значения по всем отделениям в целом.



Здесь и в табл. 1: \*достоверно меньше усредненного значения при моно- и микстинфекции; \*\*достоверно больше усредненного значения при моно- и микстинфекции.

оценозов и даже гомеостазом больного [6–8].

Целью работы явилось изучение этиологической роли *S. aureus* при моно- и смешанной РИ у разных популяций больных в специализированных отделениях многопрофильного стационара, а также выявление особенностей его взаимодействия с другими возбудителями в условиях макроорганизма.

### Материалы и методы

В исследование включены результаты бактериологической диагностики более чем у 6 тыс. больных из четырех групп отделений: хирургических, травматологических, реанимационных, а также ожогового центра. Взятие материала из ран, его транспортировку и исследование осуществляли в соответствии с нормативными документами и рекомендациями. Проведен мониторинг и ретроспективный компьютеризированный анализ 15 974 штаммов микроорганизмов. При обработке данных использовали компьютерную программу Департамента здравоохранения г. Москвы «Госпитальная инфекция».

Для вычисления разнообразия рассчитывали среднее число обна-

руживаемых за год вариантов возбудителей моноинфекций, в том числе вызванных возбудителями с одинаковой таксономической принадлежностью, а при микстинфекциях – вариантов ассоциаций с идентичным составом микроорганизмов.

При определении этиологического значения возбудителей использовали популяционный подход. Рассчитывали показатели постоянства, т.е. количество проб, в которых присутствовал золотистый стафилококк. На основании значений показателей постоянства его этиологическую роль ранжировали как основной возбудитель, обнаруженный в 50% и более проб, добавочный (от 25 до 50%) или случайный (менее 25%). Вычисляли показатели частоты (долю в процентах) того или иного вида возбудителя от принятого за 100% суммарного числа штаммов. Для расчета участия *S. aureus* в микстинфекциях определяли его количество (в процентах) в ассоциациях с другими микроорганизмами от общего числа его штаммов. При дифференциации коагулазонегативных микроорганизмов рода *Staphylococcus* часть штаммов идентифицированы только до рода

и обозначены как *species inquirendes* (виды, требующие более глубокого изучения).

Об экологическом сходстве *S. aureus* с другой микрофлорой ран больных судили с помощью коэффициента P.Jaccard (Kj), который рассматривали как показатель, отражающий характер симбиоза: от 0 – антагонизм, до 100% – мутуализм. При статистической обработке данных применяли общепринятые методы [9–12].

### Результаты и обсуждение

В целом в ранах больных, пролеченных в указанных группах отделений, штаммов, выявленных при моноинфекциях, было 45,6±0,2%, а в смешанных популяциях обнаружено достоверно больше – 54,4±0,2% ( $p<0,01$ ). Внутри каждой из групп отделений число вариантов микстинфекций оказалось выше ( $p<0,01$ ) в подразделении хирургического, травматологического профиля и ожоговом центре. Исключение составили реанимационные отделения, в которых значения этих чисел также отличались, но несущественно.

При расчете разнообразия возбудителей РИ в рассматриваемых группах отделений от усредненного числа видов и вариантов ассоциаций установлено, что при моноинфекциях они оказались достоверно меньше ( $p<0,01$ ) во всех рассматриваемых подразделениях (см. рисунок). Существенно (статистически достоверно) выше средних значений разнообразие обнаружено для микстинфекций в травматологических (55,3±6,6%) отделениях и ожоговом центре (63,7±6,1%).

Достоверно больше средней и практически одинаковой частота выявления *S. aureus* среди всех возбудителей РИ оказалась в отделениях травматологического профиля и ожоговом центре, в котором он являлся основным возбудителем (более 50%), а у пациентов из других групп отделений он был лишь добавочным видом (табл. 1). При этом доля *S. aureus*, входящих в состав смешанных популяций возбудителей от всех штаммов рода *Staphylococcus* у больных из этих подразделений, существенно отличалась. В посттравматических ранах она оказалась меньше среднего

**Таблица 2. Интервалы Kj и их среднегодовые значения для *S. aureus* и других ведущих возбудителей РИ в отделениях разного профиля (%)**

Микроорганизмы	Отделения							
	Хирургические (n=1831)		Травматологические (n=3016)		Реанимационные (n=809)		Ожоговый центр (n=3504)	
	интервалы	средние	интервалы	средние	интервалы	средние	интервалы	средние
<i>E. faecalis</i>	0–24,7	6,8	0–32,7	8,2	0–66,7	13,1	0–33,9	16,7
<i>P. aeruginosa</i>	2,0–21,3	7,6	0,8–14,0	7,2	5,0–25,0	13,3	11,7–38,9	26,5
<i>E. coli</i>	1,5–9,8	5,0	0–16,3	7,7	0–33,3	12,0	0,6–11,3	5,7
<i>K. pneumoniae</i>	0–12,2	4,7	0–7,1	1,4	0–14,3	5,2	2,2–30,8	11,4
<i>P. mirabilis</i>	0–10,4	2,6	0–14,2	2,3	0–58,3	8,6	1,7–40,5	9,4

**Таблица 3. Интервалы Kj и его среднегодовые значения для *S. aureus* и других представителей рода *Staphylococcus* (%)**

Микроорганизмы	Отделения							
	Хирургические		Травматологические		Реанимационные		Ожоговый центр	
	интервалы	средние	интервалы	средние	интервалы	средние	интервалы	средние
<i>S. aureus</i>	0–1,3	0,1	0–1,1	0,1	0	0	0–3,6	0,3
Коагулазо-положительные	0	0	0–0,8	0,1	0	0	0–1,2	0,3
Коагулазо-отрицательные	0–4,3	0,5	0–2,6	0,5	0–5,0	0,4	0–1,7	0,6

значения показателя, хотя и составила более их половины, а при термической травме достоверно большей ( $p<0,01$ ). У больных хирургических и травматологических отделений оба показателя были ниже среднего значения. В отделениях реанимации и интенсивной терапии среди возбудителей разной таксономической принадлежности достоверно меньше среднего показателя частоты оказалась доля *S. aureus*, а среди всех *S. aureus*, обнаруженных в микстинфекциях, находилось 64,2%, т.е. количество больше среднего. Еще чаще ( $p<0,01$ ) штаммы золотистого стафилококка находились в микстинфекциях при РИ в ожоговом центре.

При сравнении данных о разнообразии возбудителей и значений показателей частоты *S. aureus* выявлено, что выраженное разнообразие вариантов ассоциаций возбудителей в ранах больных травматологических отделений и ожогового центра соответствует высоким значениям показателей частоты этого микроорганизма в составе смешанных популяций возбудителей. У больных же из отделений реанимационного профиля показатели разнообразия и этиологической значимости *S. aureus* были низкими, а абсолютное большинство его штаммов сохраняется именно в ассоциациях с другими микроорганизмами. Это, вероятно, обусловлено характером патологии и используемыми методами лечения.

Анализ результатов определения значений Kj (экологической общности микрофлоры ран) ведущих возбудителей нагноений и *S. aureus* показал существенные ежегодные

колебания. Они свидетельствуют о том, что в отдельные периоды наблюдения (табл. 2) рассмотренные попарно с золотистым стафилококком микроорганизмы (за исключением *Pseudomonas aeruginosa*) находились с ним в антагонистических отношениях. Периоды средней и высокой экологической общности *S. aureus* и *Enterococcus faecalis* отмечены в отдельные годы наблюдения в травматологических – 32,7%, реанимационных отделениях – 66,7% и ожоговом центре – 33,9%. Показатели его экологической общности с *P. aeruginosa* достигали высоких значений в реанимационных отделениях и ожоговом центре (25 и 38,9% соответственно), с *Escherichia coli* в реанимационных отделениях – 33,3% и *Klebsiella pneumoniae* при термической травме – 30,8%. Высокие значения Kj *S. aureus* и *Proteus mirabilis* выявлены в отдельные годы в ранах больных ожогового центра – 40,5% и реанимационных отделений – 58,3%.

Суммарно за все годы наблюдения высокая экологическая общность золотистого стафилококка и других ведущих возбудителей РИ значительно чаще обнаружена в ожоговом центре и реанимационных отделениях.

Среднегодовые значения Kj *S. aureus* и других, кроме *P. aeruginosa* (26,5%), рассмотренных возбудителей РИ находилась в «антагонистическом» интервале от 1,4 до 12,2%.

При анализе экологической общности внутри рода *Staphylococcus* выявлены значения Kj на порядок меньшие (табл. 3), чем для ведущих возбудителей РИ иной таксономической принадлежности. Как и в

случае ведущих возбудителей РИ, для коагулирующих плазму стафилококков и коагулазонегативных видов значения Kj существенно отличались в разные периоды наблюдения и были специфичными для групп отделений.

В некоторые годы мониторинга в пробах из ран больных обнаружено присутствие двух фенотипов *S. aureus*. Иногда представители этого вида были в ассоциации с другими коагулирующими плазму стафилококками, в частности со *S. hyicus*.

Из коагулазонегативных штаммов в трех отделениях выявлены ассоциации *S. epidermidis* и золотистого стафилококка, в частности, в течение 5 лет в посттравматических ранах. Штаммы же видов *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. saccharolyticus* не обнаружены в ассоциациях со *S. aureus* при РИ ни в одном из рассматриваемых отделений.

Для золотистого стафилококка и *S. xylosus* Kj превышал нулевое значение 4 года, причём только в ранах пациентов ожогового центра.

В пробах от больных также присутствовали *Staphylococcus species inquirendes*, чаще после травм опорно-двигательного аппарата и термических поражений. Наиболее высокое значение Kj (5%) выявлено в реанимационных отделениях, причём только за один год мониторинга.

Таким образом, установлено, что в целом смешанных инфекций выявлено достоверно больше, чем вызванных одним возбудителем. Во всех группах отделений, за исключением реанимационных, в ранах больных число вариантов ассоциаций



ций при микстинфекциях превышало номенклатуру возбудителей моноинфекций.

Установлено, что рассмотренные показатели этиологической значимости *S. aureus* (постоянства, частоты и частоты в микстинфекциях) существенно отличались как между собой, так и у разных контингентов пациентов. Разнообразие же различных возбудителей РИ при моноинфекциях было низким. Если же инфекции протекали как смешанные, то разнообразие было выше, но лишь у больных травматологических отделений и ожогового центра достоверно превышали средние показатели. Однако только в ожоговом центре значения всех показателей этиологической роли *S. aureus* оказались высокими, причем более 75% его штаммов входили в состав ассоциаций при высоком разнообразии образующих ассоциации видов. В отделениях травматологии доля штаммов золотистого стафилококка среди всех выделенных из ран культур микроорганизмов достигала почти 30% и была даже несколько большей, чем при термической травме. Однако в состав ассоциаций входила лишь 1/2 его штаммов, хотя, как и при термической травме, разнообразие видов, образующих ассоциации, достоверно превышало средние значения. В реанимационных отделениях при самых низких из сравниваемых показателей постоянства и частоты в случаях микстинфекций штаммы *S. aureus* присутствовали значительно чаще и составили почти 65% штаммов при низких показателях разнообразия для всех возбудителей в целом. Вероятно, приведенные данные можно объяснить тем, что абсолютное большинство штаммов *S. aureus* сохранялось именно в ассоциациях с другими микроорганизмами.

Существенно отличающиеся результаты получены в хирургических отделениях. Разнообразие видов гноеродных микроорганизмов и значения показателей постоянства и частоты *S. aureus* превышали аналогичные показатели, наблюдавшиеся в реанимационных подразделениях. Однако его частота в микстинфекциях была самой низкой – менее 47%.

В отдельные годы отмечены средние и высокие показатели экологической общности *S. aureus* и *E. faecalis* в травматологических, реанимационных отделениях и ожоговом центре. В реанимационных отделениях и ожоговом центре выявлены высокие значения Kj *S. aureus* с *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. mirabilis*, а при термической травме – и с *K. pneumoniae*.

В материале из ран больных иногда присутствовали штаммы и *S. aureus*, и *S. hyicus*. Несмотря на низкие значения Kj, в микробиоценозе ран иногда были обнаружены по два фенотипа золотистого стафилококка.

Из коагулазонегативных стафилококков рассчитаны значения экологической общности *S. aureus* с *S. epidermidis*, *S. xylosus* и *Staphylococcus species inquirandes*. При РИ вообще не обнаружены в ассоциациях с *S. aureus* виды *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. saccharolyticus*. Другими словами, антагонистические свойства *S. aureus* наиболее выражены по отношению к представителям рода *Staphylococcus*.

Обнаружение ежегодных непериодических колебаний экологической общности *S. aureus* и других ведущих возбудителей РИ с наибольшей вероятностью обусловлено сменой госпитальных эковаров гноеродных микроорганизмов, обладающих разной антагонистической активностью. Среди факторов, влияющих на этиологическую значимость *S. aureus* и его роль в микстинфекциях, можно отметить характер патологии и проводимого больным лечения, в том числе то, что ранее на ограниченном контингенте больных и в эксперименте было доказано существенное (в 3 раза) увеличение способности к совместному сосуществованию золотистого стафилококка и синегнойной палочки [13], т.е. при антибиотикотерапии в определенных условиях антибиотики могут приводить к росту числа микстинфекций. Возможно и изменение антагонистических свойств микроорганизмов под влиянием антибиотиков и их доз, не приводящих к гибели возбудителей, а лишь угнетающих их биологическую активность или обусловленное присутствием бактерий-регуляторов [13, 14]. Кроме того, необходимо учитывать продукцию бактериоцинов и проявление свойства саморегуляции микробиоты, наличие причинно-следственных связей между гомеостазом больного и сигнальными молекулами бактерий. Ранее многие годы считали, что микробы и их ассоциации являются лишь биологическими производными течения раневого процесса и размножение возбудителей избирательно обуславливает именно микроклимат ран [15].

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что микробы-симбионты, характер биотопа и воздействие окружающей среды влияют на распространенность той или иной инфекции, в частности

стафилококковой РИ, возможно, путем экспрессии факторов вирулентности и персистенции микроорганизмов [7, 16].

Известно, что микрофлора раневого биотопа препятствует колонизации ран микроорганизмами других родов, видов и биоваров. Например, *S. epidermidis* тормозит образование токсических продуктов многих фенотипов *S. aureus* и, возможно, за счет этого препятствует внутрибольничному распространению его штаммов [17, 18].

А.В.Семеновым в экспериментах in vitro было показано, что на бактериальный антагонизм влияют метаболиты и пептидогликаны микроорганизмов разной таксономической принадлежности. Установлено его повышение при воздействии бактерий-регуляторов, таких как *S. aureus*, *S. hominis*, *E. faecalis* и ряд других. Воздействие этих регуляторов на межмикробные взаимоотношения штаммов-антагонистов и чувствительной культуры может быть индифферентным, стимулирующим, ингибирующим и инвертирующим. Метаболиты и фрагменты пептидогликана бактерий способны как увеличивать, так и уменьшать антагонистическую активность и *S. aureus*, и *E. faecalis* [14].

## Заключение

В целом распространенность смешанных инфекций, этиологическая значимость *S. aureus* и его экологическое сходство с другими возбудителями РИ имели специфические особенности у больных в клинических подразделениях разного профиля и в отдельные годы наблюдения. Однако этиологическая роль *S. aureus* и его участие в смешанных с другими микроорганизмами популяциях в ранах пациентов с разной патологией не имели противоположной направленности, что свидетельствует о преобладании общих закономерностей взаимодействия «микро-макроорганизм». Учитывая кардинальные отличия патологии и лечения пациентов в разных группах, можно предположить, что концепция ведущего воздействия «микроклимата» ран на видовую структуру их микрофлоры не должна быть полностью отвергнута. Влияние же микроорганизмов на раневую биотоп и даже на системы, регулирующие деятельность макроорганизма в целом, существенно дополняет ее.

Исследования антагонизма микрофлоры ран должны способствовать разработке новых биопрепаратов и методов регуляции микробиоценоза ран и, следовательно, улучшению качества лечения боль-

ных. Однако уже в настоящее время целесообразно проведение на ограниченных контингентах больных контролируемых сравнительных рандомизированных исследований влияния как на течение раневого процесса, так и на состояние микробиоценоза ран не только разных методов лечения, но и препаратов, влияющих на регуляцию антагонизма микроорганизмов.

#### Литература

1. Бачинская Е.Н. Возбудители внебольничных пневмоний на пороге нового тысячелетия. *Антибиотики и химиотерапия*. 2000; 11: 21–8.
2. Карабак В.И., Гельфанд Е.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Проблемные госпитальные микроорганизмы. *Acinetobacter spp.* – возбудитель или свидетель? *Инфекции в хирургии*. 2008; 6 (1): 12–9.
3. Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J et al. Re-emergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1289–94.
4. Alvarez-Lerma F, Grau S, Gracia-Arnillas MP. Gram-positive cocci infections in intensive care: guide to antibacterial selection. *Drugs* 2006; 66: 751–68.
5. Wittmann DH, Bergstein JM, Frantzides C. Calculated empiric antimicrobial therapy for mixed surgical infection. *Infection* 1991; 19 (6): 345–50.
6. Богадельников И.В., Мужеевская Н.И., Вяльцева Ю.В. Микробиота – невидимый орган человеческого организма. *Здоровье ребенка*. 2011; 8 (36): 113–22.
7. Бухарин О.В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006; 4: 1–8.
8. Бухарин О.В. Инфекция – модельная система ассоциативного симбиоза. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 1: 83–6.
9. Дажо Р. Основы экологии. М.: Прогресс, 1975.
10. Каспарова Т.Ю. Статистические методы в эпидемиологическом анализе. М.: ЦОЛИУВ, 1994.
11. Меньшиков Д.Д., Годков М.А., Черненко Т.В. и др. Моно и ассоциированная микрофлора при раневой инфекции у больных с термической травмой. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 6: 3–7.
12. Одум Ю. Экология. М.: Мир, 1986. Т. 2.
13. Меньшиков Д.Д. Микробиологическое обоснование принципов диагностики, профилактики и лечения раневой инфекции в экстренной хирургии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988.
14. Семенов А.В. Характеристика антагонистической активности бактерий при межмикробных взаимодействиях. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2009.
15. Давыдовский И.В., Сахаров П.П. Микрофлора ран и ее биологическое значение в раневом процессе. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. М.: Медгиз, 1952. Т. 34; с. 278–314.
16. Богадельников И.В., Мужеевская Н.И., Здырко Е.В., Вяльцева Ю.В. Микробиота – второй мозг человека? *Инфекцийні хвороби*. 2011; 4 (66): 82.
17. Усвятцов Б.Я., Хуснутдинова Л.М., Паршута Л.И. и др. Роль факторов персистенции и вирулентности при микроэкологических изменениях в организме человека. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006; 4: 58–61.
18. Otto M, Echnner H, Voelter W, Gotz F. Pheromone cross inhibition between *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 2001; 69: 1957–60.

# Исследование факторов персистенции: биопленкообразующей способности и антилизозимной активности этиологических агентов хронического остеомиелита

И.В.Шипицына, Е.В.Осипова, З.С.Науменко

ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А.Илизарова  
Минздрава России, Курган

**Резюме.** Исследовано 159 клинических штаммов бактерий, принадлежащих к 5 таксонам, выделенных у 123 пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей из гнойных ран, свищей в дооперационном периоде и очага воспаления во время операции. Результаты фотометрического исследования показали варьирование количественного значения антилизозимного признака в пределах вида. Высокий уровень антилизозимной активности преобладал у среднеадгезивных штаммов. Все штаммы микроорганизмов, выделенные из остеомиелитического очага, были способны образовывать биопленку с разной степенью интенсивности. Среди штаммов бактерий, выделенных у пациентов с хроническим остеомиелитом, наибольшим патогенным потенциалом обладали штаммы *Pseudomonas aeruginosa*.

**Ключевые слова:** биопленка, адгезия, антилизозимная активность, хронический остеомиелит.

## Studying the factors of persistence: biofilm-forming ability and anti-lysozyme activity of chronic osteomyelitis etiological agents

I.V.Shipitsyna, E.V.Osipova, Z.S.Naumenko

Iizarov Russian Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Kurgan

**Summary.** 159 clinical strains of bacteria belonging to 5 taxons examined. The strains isolated in 123 patients with chronic osteomyelitis of long tubular bones from purulent wounds, fistulas in the preoperative period, as well as from the inflammation focus during surgery. The results of photometric study have demonstrated the variation of anti-lysozyme sign quantitative value within species. Anti-lysozyme activity of high level prevailed in strains of average adhesiveness. All the strains of microorganisms isolated from osteomyelitic focus were able to form biofilm with intensity of different degree. *Pseudomonas aeruginosa* strains had the greatest pathogenic potential among the bacterial strains isolated in patients with chronic osteomyelitis.

**Key words:** biofilm, adhesion, anti-lysozyme activity, chronic osteomyelitis.

### Сведения об авторах

**Шипицына Ирина Владимировна** – канд. биол. наук, науч. сотр. науч.-клин. лаб. микробиологии и иммунологии ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А.Илизарова  
E-mail: ivschimik@mail.ru

**Осипова Елена Владимировна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. науч.-клин. лаб. микробиологии и иммунологии ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А.Илизарова  
E-mail: e-v-osipova@mail.ru

**Науменко Зинаида Степановна** – канд. биол. наук, зав. науч.-клин. лаб. микробиологии и иммунологии ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А.Илизарова

### Введение

Хронический остеомиелит длинных трубчатых костей относится к одной из сложных и актуальных проблем гнойной хирургии. Одна из причин возникновения хронического инфекционного процесса – способность бактерий к образованию биопленок, за счет чего многократно повышается их устойчивость к антимикробным препаратам и факторам иммунной защиты макроорганизма [1, 2]. Устойчивость бактерий в инфицированных ранах ко многим антибактериальным препаратам связана в первую очередь со свойствами клеток-персистеров и внеклеточного матрикса, образующих биопленку [3, 4].

Способность матрикса активно связывать и замедлять диффузию антибиотиков сквозь биопленку приводит к неполной эрадикации микроорганизмов, что в свою очередь способствует их выживанию и формированию хронических процессов [5, 6]. Микроорганизмы, заключенные в биопленку, обладают набором свойств, направленных на инактивацию факторов иммунной защиты макроорганизма [7, 8]. К числу таких признаков относятся способность связывать лизоцим, индуцировать интерферон, разрушать иммуноглобулины, угнетать фагоцитоз и др. Изучение персистентных свойств микроорганизмов необходимо в понимании па-

тогенеза воспалительных заболеваний. Выявление антилизозимной, антииммуноглобулиновой, антикомплемментарной активностей, адгезивной и биопленкообразующей способностей и разработка новых методических приемов по их определению будут способствовать направленному поиску путей управления этими информационными признаками патогенов через их регуляцию при помощи физических, химических и биологических факторов.

**Цель работы** – изучение антилизозимной активности (АЛА) и адгезивных характеристик этиологических агентов хронического остеомиелита.

## Материалы и методы

Исследовано 159 клинических штаммов бактерий, принадлежащих к 5 таксонам (*Staphylococcus aureus* – 89; *Staphylococcus epidermidis* – 23; *Enterococcus* spp. – 13; *Enterobacteriaceae* spp. – 12; *Pseudomonas aeruginosa* – 19; *Serratia marcescens* – 3), выделенных у 123 пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей из гнойных ран, свищей в дооперационном периоде и очага воспаления во время операции. Идентификацию исследуемых штаммов проводили на бактериологическом анализаторе WalkAway-40 Plus (Siemens, США). Адгезивную активность штаммов изучали на модели эритроцитов человека A(II) Rh+ по методике В.И.Брилиса [9]. При оценке адгезивных свойств использовали показатели: средний показатель адгезии (СПА), коэффициент адгезии, индекс адгезивности микроорганизмов (ИАМ). Исследование проводили под световым микроскопом, учитывая в общей сложности не менее 50 эритроцитов. Микроорганизмы считали неадгезивными при ИАМ – до 1,75; низкоадгезивными – от 1,76 до 2,5; среднеадгезивными – от 2,51 до 4,0; высокоадгезивными – 4,1 и более. АЛА изучаемых штаммов определяли фотометрическим методом [10]. Изучение способности выделенных штаммов формировать биопленки на поверхности 96-луночных полистироловых планшетов проводили по методу G.Toole и R.Kolter [11]. По уровню адсорбции красителя этанолом, измеренному в единицах оптической плотности ( $OD_{630}$ ) на фотометре ELx808 (BioTek, США) при длине волны 630 нм, оценивали активность формирования биопленки. Для интерпретации полученных данных определяли способность штаммов формировать биопленки в соответствии с критериями, разработанными S.Stepanovic и соавт. [12]: при значениях  $OD_{630} < 0,090$  считали, что штаммы не обладали способностью к образованию биопленки; при  $0,090 < OD_{630} \leq 0,180$  – имели слабую способность к образованию биопленки; при  $0,180 < OD_{630} \leq 0,360$  – среднюю; при  $OD_{630} > 0,360$  – высокую.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения анализа данных AtteStat, версия 13,0 [13]. Значимость различий между группами проверяли с помощью непараметрических критериев Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия между группами наблюдений считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Рис. 1. АЛА штаммов микроорганизмов, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом.

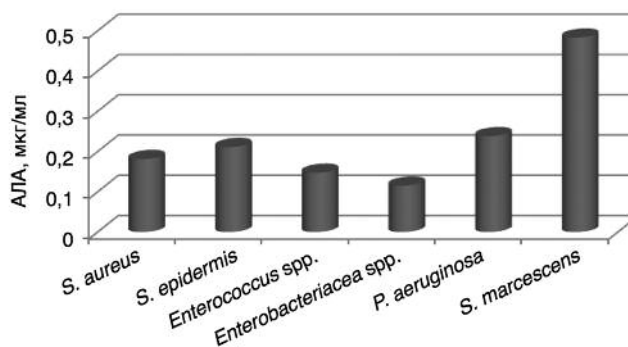
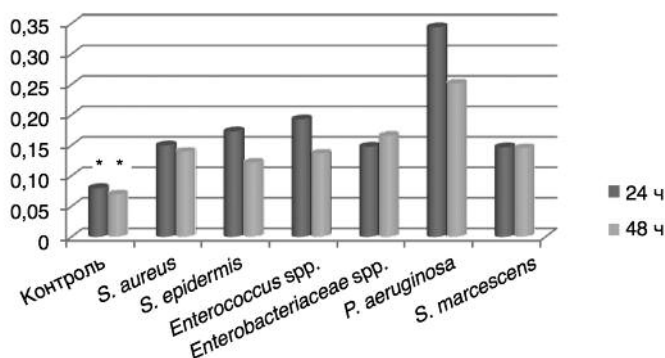


Рис. 2. Уровень биопленкообразования клинических штаммов микроорганизмов, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом.



\*Уровень значимости различий по сравнению с опытными значениями при  $p < 0,001$ .

## Результаты и обсуждение

Среди грамположительных микроорганизмов АЛА обладали 46,2% изолятов *Enterococcus* spp., 58,4% штаммов *S. aureus*, 60,8% штаммов *S. epidermidis*. В группе грамотрицательных микроорганизмов АЛА обладали 50% штаммов *Enterobacteriaceae* spp., 84,2% штаммов *P. aeruginosa*, все штаммы *S. marcescens*.

Анализ результатов показал варьирование количественного значения этого признака в пределах вида. Так, например, у штаммов *S. aureus* интенсивность АЛА изменялась от 0,06 до 1,01 мкг/мл ед. опт. пл. Антилизиминный признак штаммов *P. aeruginosa* варьировал в пределах от 0,12±0,03 до 0,64±0,12 мкг/мл ед. опт. пл. Высокий уровень АЛА был отмечен у штаммов *S. marcescens* (n=3), *P. aeruginosa* (n=4), *S. aureus* (n=13). Также высокий уровень АЛА преобладал у среднеадгезивных штаммов.

В целом доминировали штаммы с умеренной АЛА, за исключением штаммов *S. marcescens* (рис. 1).

В группе грамположительных микроорганизмов СПА изменялся в пределах от 1,88±0,14 ед. (*S. epider-*

*midis*) до 1,99±0,08 ед. (*S. aureus*). Коэффициент участия эритроцитов в адгезивном процессе составил 95%. ИАМ варьировал в пределах от 1,97±0,14 ед. у штаммов *S. epidermidis* до 2,13±0,19 ед. – у штаммов *Enterococcus* spp. Среднеадгезивными свойствами обладали 21% штаммов *S. aureus*, 17,4% штаммов *S. epidermidis*, 23,1% штаммов *Enterococcus* spp.

В группе грамотрицательных микроорганизмов СПА изменялся в пределах от 2,04±0,18 ед. у штаммов *Enterobacteriaceae* spp. до 2,65±0,16 ед. у штаммов *P. aeruginosa*. СПА штаммов *S. marcescens* составил 3,10±0,24 ед. Коэффициент участия эритроцитов в адгезивном процессе составил 98%. ИАМ изменялся от 2,13±0,19 ед. у штаммов *Enterobacteriaceae* spp. до 3,21±0,93 ед. у штаммов *S. marcescens*. Среднеадгезивными свойствами обладали 25% штаммов *Enterobacteriaceae* spp., 84,2% штаммов *P. aeruginosa*.

Анализ результатов фотометрического исследования показал, что все эти штаммы микроорганизмов способны формировать биопленку. Среди этиологических агентов



хронического остеомиелита высокой способностью к образованию биопленки обладали штаммы *P. aeruginosa*. Уровень биопленкообразования ( $OD_{630}$ ) для этих штаммов через 24 ч составил  $0,344 \pm 0,065$  ед. опт. пл. Грамположительные микроорганизмы характеризовались средним уровнем биопленкообразования. Через 48 ч уровень биопленкообразования всех исследуемых штаммов был умеренным (рис. 2).

Таким образом, среднеадгезивные штаммы, проявляя высокий уровень АЛА, интенсивнее образуют биопленки на поверхности полистирола. АЛА рассматривается как один из наиболее значимых персистентных свойств микроорганизмов, позволяющих им длительно существовать в организме хозяина [8]. Наличие данного признака у микроорганизмов, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, свидетельствует о патогенном потенциале возбудителей.

### Заключение

Результаты исследования позволяют с уверенностью говорить о значительной роли факторов персистенции, к которым относится и образование биопленок, в этиологии хронического остеомиелита.

Согласно полученным данным, все исследованные штаммы, выделенные из остеомиелитического очага, обладали АЛА с видоспецифической частотой проявления и интенсивностью. Наиболее выраженная интенсивность АЛА была характерна для грамотрицательных

микроорганизмов. Часть штаммов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* обладали высокой способностью инактивировать естественные факторы защиты организма. Высокий уровень АЛА преобладал у среднеадгезивных штаммов.

Все исследованные штаммы микроорганизмов были способны к образованию биопленки на поверхности полистирола, при этом наблюдаются различия в интенсивности ее формирования через 24 и 48 ч. Кроме того, интенсивность формирования биопленки грамотрицательными микроорганизмами выше по сравнению с грамположительными.

Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод, что среди этиологических агентов хронического остеомиелита наибольшим патогенным потенциалом обладают штаммы *P. aeruginosa*.

### Литература

1. Ebrlich GD et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 317.
2. Smith AW. *Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems?* *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 29: 1539–50.
3. Афиногенова АГ, Даровская ЕН. Микробные биопленки ран: состояние вопроса. *Травматология и ортопедия России*. 2011; 3: 119–25.
4. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития. *Генетика*. 2004; 40: 1–12.

5. Романова Ю.М., Диденко Л.В., Толордава Э.Р. и др. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биопленками. *Вестн. РАМН*. 2011; 10: 31–9.

6. Честнова Т.В., Серегина Н.В. Современные представления о физико-химических особенностях существования бактерий в составе биопленок. *Общественное здоровье и здравоохранение: профилактическая и клиническая медицина. XXXV научно-практическая конференция профессорско-преподавательского состава ТулГУ*. Тула: ТулГУ, 2009; с. 138.

7. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий: теория и практика. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2000; 4: 4–7.

8. Салманова О.Н. Антилизисная активность этиологических агентов хронического травматического остеомиелита. *Український медичний альманах*. 2004; 7 (5): 135–6.

9. Бриллис В.И., Брилене Т.А., Ленифер Х.П. и др. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов. *Лаб. дело*. 1986; 4: 210–2.

10. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Малышкин А.П., Немцева Н.В. Метод определения антилизисной активности микроорганизмов. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1984; 2: 27–8.

11. O'Toole GF, Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Mol Microbiol* 1998; 30: 295–304.

12. Stepanovic S, Vukovi D, Jezek P et al. Influence of dynamic conditions on biofilm formation by staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 502–4.

13. Гайдышев И.П. Решение научных и инженерных задач средствами Excel, VBA и C/C++. СПб: БХВ-Петербург, 2004.

# Анализ возбудителей инфекционного процесса у больных после эндопротезирования

Н.В.Годовых, Л.В.Розова

ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А.Илизарова  
Минздрава России, Курган

**Резюме.** Цель настоящей работы заключалась в сравнительном анализе возбудителей острых и хронических воспалительных процессов после эндопротезирования крупных суставов. Исследовали синовиальную жидкость, капсулу, мягкие ткани и мазки с эндопротеза, отобранные во время оперативного вмешательства при ревизионном эндопротезировании. Бактериологическое исследование проведено у 86 больных: у 49 – с острыми инфекционными осложнениями и у 37 – с хроническими. Проведенные лабораторные исследования показали, что приоритетным патогеном у больных с острыми инфекционными осложнениями являлся *Staphylococcus epidermidis* и с хроническими – *S. aureus*. Грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы выделялись в небольших количествах, в два раза чаще – у больных с хроническим воспалительным процессом.

**Ключевые слова:** ревизионное эндопротезирование, острый и хронический воспалительный процесс, возбудители.

## Analysis of infectious agents in patients with joint endoprosthesis replacement

N.V.Godovyh, L.V.Rozova

G.A.Ilizarov Russian Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopaedics  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kurgan

**Summary.** The aim of the article was a comparative analysis of the infectious agents acting in acute and chronic inflammation after endoprosthesis replacement of large joints. We were investigating synovial fluid, articular capsule, soft tissues and endoprosthesis during revision endoprosthesis replacement. Bacteriological examination was performed on 86 patients: 49 patients had acute infectious complications and 37 patients – chronic. Recent laboratory studies had shown that main pathogen in patients with acute infectious complications was *Staphylococcus epidermidis* and in patients with chronic – *S. aureus*. Gram-negative and anaerobic microorganisms were found in small amounts and twice as often in patients with chronic inflammation.

**Key words:** revision endoprosthesis replacement, acute and chronic inflammation, infectious agents

### Сведения об авторах

**Розова Людмила Валентиновна** – мл. науч. сотр. науч.-клин. лаб. микробиологии и иммунологии ФГБУ РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова

**Годовых Наталья Викторовна** – мл. науч. сотр. науч.-клин. лаб. микробиологии и иммунологии ФГБУ РНЦ ВТО им. акад. Г.А.Илизарова

### Введение

Вопросы диагностики и лечения различного рода патологических процессов в суставах занимают представителей многих медицинских специальностей. Радикальным методом лечения суставной патологии является эндопротезирование суставов. Несмотря на повышение качества применяемых имплантов, совершенствование технологий эндопротезирования, а также накопление практического опыта у хирургов, процент осложнений и неудовлетворительных исходов артропластик остается достаточно высоким.

По данным ряда авторов, гнойно-воспалительные осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава возникают в 1,5–6,0% случаев [1–3].

Инфекция может проникнуть в сустав экзогенным либо эндогенным (гематогенным и лимфатическим) путем. Основными возбудителями инфекции костей и суставов, в том числе и протезированных, являются грамположительные бактерии. Штаммы стафилококков способны продуцировать значительное коли-

чество факторов вирулентности, большинство из которых встречается у *Staphylococcus aureus* [4, 5].

По данным Health Protection Agency за период с 1997 по 2005 г., частота выделения *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков при развитии инфекции области хирургического вмешательства после эндопротезирования тазобедренного сустава составила 33,5 и 15,1% соответственно, после эндопротезирования коленного сустава – 41,4 и 20,7% [5].

**Цель исследования** – сравнительный анализ возбудителей острых и хронических воспалительных процессов после эндопротезирования крупных суставов.

### Материалы и методы

Были проанализированы результаты микробиологического исследования патологического материала, взятого у больных с клиникой инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов: с острым (1-я группа) и хроническим воспалительным процессом (2-я группа). Исследовали синовиальную жидкость, капсулу, мяг-

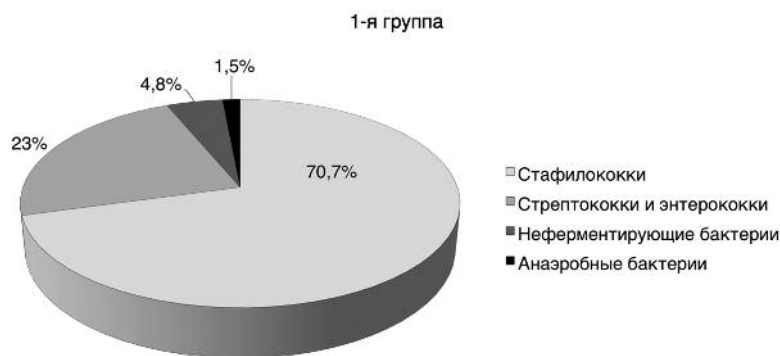
кие ткани и мазки с эндопротеза, отобранные во время оперативного вмешательства при ревизионном эндопротезировании: 1-я группа – 49 больных (210 проб), 2-я группа – 37 больных (172 пробы).

Бактериологический метод включал выделение и идентификацию микроорганизмов как в соответствии с общепринятыми рекомендациями [6, 7], так и при помощи бактериологических анализаторов АТВ Expression (BioMerieux, Франция) и WalkAway 40 (США), с использованием коммерческих микротест-систем и программы обеспечения базы данных микробиологической лаборатории (WHO-NET 5,6).

### Результаты исследований

В проведенном нами исследовании у больных 1 и 2-й группы выделено соответственно 126 и 137 штаммов различных бактерий. Микрофлора в большинстве случаев в исследованных группах выделялась в монокультуре – 89 и 84% соответственно. Среди выявленных микроорганизмов в исследуемых группах преобладали грамположительные бактерии: 1-я группа – 84,0% от чис-

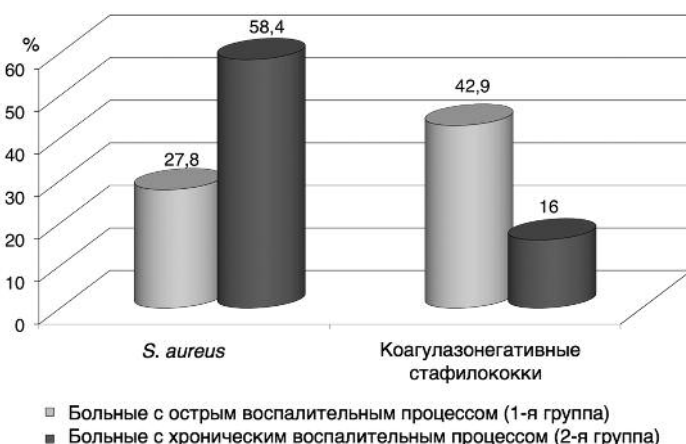
**Рис. 1. Структура возбудителей острых инфекционных процессов у больных после эндопротезирования крупных суставов.**



**Рис. 2. Структура возбудителей хронических инфекционных процессов у больных после эндопротезирования крупных суставов.**



**Рис. 3. Доля стафилококков от общего количества выделенных штаммов у больных с острым и хроническим воспалительным процессом.**



ла всех выделенных культур, 2-я – 87,0%.

По результатам идентификации значительная часть выделенных бактериальных культур была отнесена к роду *Staphylococcus* у больных как 1-й (70,7%), так и 2-й групп (74,4%); рис. 1, 2. Причем у больных 1-й группы доминировали коагулазонегативные стафилококки (*S. epi-*

*dermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. warneri*) – 42,9%, чаще других встречался *S. epidermidis* – 34,9% случаев (рис. 3). Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного нами ранее [8].

Во 2-й группе больных доминировал *S. aureus* – 58,4%, реже встречались коагулазонегативные стафи-

лококки (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. xylosus*, *S. haemolyticus*) – 16,0% (см. рис. 3).

Стрептококки и энтерококки выявлялись в 23,0% случаев у больных 1-й группы (*Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*) и в 11,0% случаев – 2-й группы (*Streptococcus* spp., *E. faecalis* и *E. faecium*, *Gemella morbillorum*); см. рис. 1, 2.

Установлено, что в общей структуре выделенных возбудителей удельный вес грамотрицательных микроорганизмов составил 4,8% (1-я группа) и 9,5% (2-я группа). У больных 1-й группы выявлялись только неферментирующие бактерии (*Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas putida*, *Brevundimonas vesicularis*, *Chryseomonas indologenes*), тогда как у больных 2-й группы наряду с неферментирующими бактериями (*P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *A. lwoffii*) выделялись и энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*) – 2,2%.

В единичных случаях были выделены анаэробные микроорганизмы, у больных 1-й группы были представлены *Bacteroides* spp. и *Propionibacterium acnes*, у 2-й группы – *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Lactococcus* spp., *Fusobacterium* spp.

### Закключение

Таким образом, проведенные лабораторные исследования показали, что более разнообразный видовой состав стафилококков выявлен у больных с хроническим воспалительным процессом, приоритетным патогеном являлся *S. aureus*, тогда как у больных с острым воспалительным процессом приоритетным патогеном являлся *S. epidermidis*, реже – другие коагулазонегативные стафилококки. Грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы в исследуемых группах выделялись в небольших количествах, в два раза чаще у больных с хроническим воспалительным процессом. Грамотрицательные неферментирующие бактерии встречались в обеих группах, представители семейства *Enterobacteriaceae* – только у больных с хроническим воспалительным процессом. Выявленные особенности видового состава микрофлоры в исследуемых группах необходимо учитывать при назначении эмпирической антибактериальной терапии больных.

### Литература

1. Линник С.А., Ромашов П.П., Новоселов К.А. и др. Раннее двухэтапное ревизионное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов после глубокого нагноения. Травматология и ортопедия России. 2009; 3: 151–5.

2. Bauer T, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. *Diagnosis of Periprosthetic Infection*. J Bone Joint Surg 2006; 4: 869–80.

3. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г. Осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова*. 2011; 3: 59–63.

4. Сидоренко С.В. Микробиологические аспекты хирургических инфекций. *Инфекции в хирургии*. 2003; 1: 22–7.

5. Божкова С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2011; 3 (61): 126–36.

6. Добрынин В.М., Добрынина И.А., Кацалуха В.В. и др. Методические рекомендации по микробиологической диагностике раневых инфекций в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота. СПб: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1999; с. 4–62.

7. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиническо-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ №535 Минздрава СССР. М., 1985.

8. Науменко З.С., Волокитина Е.А., Годовых Н.В. Характеристика микрофлоры у больных с заболеваниями крупных суставов. *Гений ортопедии*. 2008; 3: 32–4.

## Повязка для профилактики гнойно-септических осложнений послеоперационной раны

А.П.Олийнык<sup>1</sup>, А.А.Переяслов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львовская городская детская клиническая больница, Украина;

<sup>2</sup>Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

**Резюме.** Предложена повязка для профилактики гнойно-септических осложнений послеоперационной раны, обладающая антибактериальной активностью, способностью не присыхать к раневой поверхности и возможностью экстенпорального изготовления в условиях аптеки лечебного учреждения. Использование повязки предусматривает наложение на раневую поверхность первого слоя сухой стерильной марли медицинской, экстенпорально импрегнированной наночастицами серебра для предупреждения присыхания к раневой поверхности, и последующее наложение второго слоя сухой стерильной марли медицинской, экстенпорально импрегнированной раствором гентамицина сульфата. Повязка не требует промышленного изготовления, позволяет ее экстенпоральное изготовление в условиях аптеки лечебного учреждения, что повышает ее доступность в условиях чрезвычайных ситуаций мирного и военного времени. Ключевые слова: повязка, экстенпоральное изготовление, гнойно-септические осложнения, послеоперационная рана.

### Bandage for prevention of septic complications of surgical postoperative wounds

A.P.Oliynyk<sup>1</sup>, A.A.Pereyaslov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lviv City Children's Hospital, Ukraine;

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

**Summary.** The proposed bandage is designed for prevention of septic complications of surgical postoperative wound, which has antibacterial activity, unstickiness to the wound surface and the possibility of making extemporaneously in hospital pharmacy. Its usage foresees applying on the wound surface of the first layer of dry sterile medical bandage, which is extemporaneously impregnated with silver nanoparticles to prevent stickiness to the wound surface, and then applying the second layer of dry sterile medical gauze, extemporaneously impregnated with a solution of gentamicin sulfate. The bandage does not require industrial manufacturing, it allows its extemporaneous production in hospital pharmacies, what increases its availability in emergency situations of peacetime and wartime.

**Key words:** bandage, extemporaneous production, purulent-septic complications, postoperative wound.

#### Сведения об авторе

А.А.Переяслов – д-р мед. наук, проф. Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого  
А.П.Олийнык – Львовская городская детская клиническая больница

#### Вступление

Профилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений (ПОГСО) послеоперационной раны является сложной проблемой хирургии. Предполагается, что операционные раны, которые наносятся в стерильных условиях, должны иметь минимальный риск послеоперационных раневых осложнений. Кроме того, до нанесения раны проводятся антибиотикопрофилактика и целый комплекс мероприятий, способствующих профилактике ПОГСО. Однако количе-

ство ПОГСО послеоперационной раны достигает 7,6% при экстренных операциях и 6,52% – при плановых [1].

Инфекции хирургического разреза в зависимости от глубины поражения тканей подразделяются на поверхностные (с привлечением в воспалительный процесс только кожи и подкожной клетчатки) и глубокие (с привлечением в воспалительный процесс глубоких мягких тканей). Термин «раневая хирургическая инфекция» в США и странах Западной Европы изменен

на Surgical Site Infections (SSI) – «инфекции в области оперативного вмешательства» [2]. По данным отчетов Национальной системы наблюдения за нозокомиальными инфекциями США, SSI занимают 3-е место среди нозокомиальных инфекций и наблюдаются у 14–16% всех госпитализированных пациентов. Частота ПОГСО после хирургического вмешательства у пациентов педиатрических хирургических стационаров составляет примерно 10% от всех внутрибольничных инфекций [3–5].



Важным направлением профилактики ПОГСО послеоперационной раны является рациональное применение и повышение эффективности защитной функции перевязочных средств. Одним из основных их недостатков является отсутствие антибактериальной активности и способность присыхать к поверхности послеоперационной раны. Это замедляет заживление, приводит к болевым ощущениям и травматизации тканей при смене повязки. Замена перевязочного средства приводит к повторному болевому и механическому раздражению послеоперационной раны, что продлевает срок ее заживления.

Современные не присыхающие к раневой поверхности повязки содержат наночастицы серебра, нанесенного на повязку магнетронным напылением или другим промышленным способом, и не могут быть изготовлены в аптеке лечебного учреждения. Они не содержат антибактериального лекарственного средства (АЛС) и не обеспечивают достаточно эффективной профилактики ПОГСО послеоперационной раны.

Существующие повязки промышленного изготовления, которые обладают антибактериальной активностью, присыхают к поверхности послеоперационной раны и не обеспечивают достаточно эффективной профилактики ПОГСО.

Повязки, содержащие одновременно АЛС и наночастицы серебра, обладающие достаточно высокой антибактериальной активностью и способностью не присыхать к поверхности послеоперационной раны, в настоящее время отсутствуют.

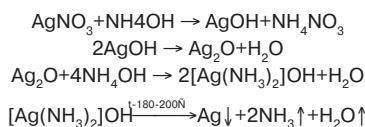
**Цель исследования** – усовершенствование повязки на послеоперационную рану с целью профилактики гнойно-септических осложнений путем приобретения антибактериальной активности, неприсыхаемости к раневой поверхности и возможности экстремального изготовления в условиях аптеки лечебного учреждения.

## Материалы и методы

Для экстремального изготовления повязки в условиях аптеки лечебного учреждения используется марля медицинская хлопчатобумажная отбеленная (ГОСТ 9412-93) с поверхностной плотностью 32 г/м<sup>2</sup>; 5% раствор азотнокислого серебра (ГОСТ 1277-75); 10% раствор гидроксида аммония (ГОСТ 3760-79); глицерин дистиллированный (ГОСТ 6824-96); гентамицина сульфата 4% раствор (ГОСТ 12.1.007-76).

Для изготовления первого слоя повязки, не присыхающего к раневой поверхности, используются

марлевые салфетки площадью 100±10 см<sup>2</sup>, которые импрегнируют серебром, полученным в результате реакции термического восстановления серебра из раствора серебра нитрата.



С этой целью к 100 мл 5% раствора серебра нитрата добавляют 10 мл 10% раствора гидроксида аммония (до полного исчезновения белого осадка), в результате чего образуется аммиакат серебра ([Ag(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]OH).

В ванночке с образованным раствором аммиаката серебра смачивают марлевые салфетки, размещают их на стеклянных пластинках и нагревают 5–7 мин в сухожаровой печи при температуре 180°C. В результате термического разложения аммиаката серебра восстановленное серебро импрегнирует волокна марли в концентрации 190–200 мкг/см<sup>2</sup>.

После этого марлевые салфетки, импрегнированные серебром, которые приобретают серо-стальной цвет с коричневатым оттенком, промывают водой очищенной, высушивают и стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 132±2°C с экспозицией 20 мин под давлением 0,2±0,02 МПа.

Для импрегнирования второго слоя повязки используют стандартный 85% раствор глицерина, который предварительно стерилизуют при температуре 120°C в течение 8 мин, и стандартный стерильный раствор гентамицина сульфата в концентрации 40 мг/мл при пересчете на 100% безводное вещество.

Раствор для импрегнирования второго слоя повязки готовят экстремально в асептических условиях следующим образом. В стерильную ванночку наливают 15 мл стерильного раствора гентамицина сульфата, добавляют 5–7 мл стерильного 85% раствора глицерина и 77–80 мл воды очищенной стерильной, после чего образованный раствор перемешивают стерильной стеклянной палочкой. Таким образом, раствор для импрегнирования второго слоя повязки содержит компоненты в следующем соотношении (в пересчете на активное вещество, масс. %): гентамицина сульфат – 0,5–0,7, глицерин – 4,5–5,3, вода очищенная стерильная – 95–94.

Импрегнирование второго слоя повязки осуществляют экстремально в асептических условиях пу-

тем смачивания марлевых салфеток в приготовленном растворе. Избыток раствора из салфеток удаляют стерильным валиком на стерильной стеклянной пластине. Импрегнированные салфетки высушивают в сушильном шкафу при температуре 30–40°C и хранят в герметичной стерильной посуде не более 24 ч.

## Результаты и обсуждение

Антибактериальные свойства серебра были известны еще в IV тысячелетии до н.э. Препараты серебра применяли для ускорения заживления ран, лечения язв желудка. Активное применение серебра для профилактики ПОГСО началось лишь в позапрошлом веке. Американский хирург J. Marion Sims в 1852 г. использовал серебряные нити как шовный материал при операциях на везиковагинальных фистулах. Кроме этого, он применял катетеры, покрытые серебром, для отвода мочи [6].

Химические методы синтеза наночастиц серебра основаны на восстановлении ионов металлов к атомам в растворе и различаются типом восстановителя, способом стабилизации наночастиц и другими особенностями [7, 8]. В качестве прекурсора для получения наночастиц серебра нами применен нитрат серебра, преимущества которого заключаются в его доступности, относительно невысокой цене и химической стабильности по сравнению с другими солями серебра. Применение воды как растворителя обосновано не только ее безопасностью, но и тем, что в водной среде возможно формирование стабильных наночастиц серебра, что имеет особое значение для их применения в медицинской практике.

Наночастицы серебра обладают широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных, грамотрицательных, аэробных, анаэробных и спорообразующих бактерий. Механизм антибактериального действия наночастиц серебра объяснен только частично. Экспериментальные данные показали, что ДНК микроорганизма теряет способность к репликации, как только бактерии подвергаются обработке ионами серебра. Другие исследования привели доказательство структурных изменений в клеточной мембране, таких как образование электронноплотных гранул малых размеров, сформированных серебром и серой. Действие ионов серебра эмпирически доказано, что позволяет использовать их в качестве новых бактерицидов. Главный механизм, с помощью которого наночастицы

серебра проявляют антибактериальные свойства, – это фиксация и проникновение в клеточную стенку, запуск процессов дефосфорилирования. Против грамотрицательных бактерий серебро может действовать несколькими способами: наночастицы прикрепляются к мембране и нарушают функции проницаемости и дыхания; наночастицы проникают в бактериальную клетку и путем соединения с ДНК вызывают ее повреждение [9].

Однако, как свидетельствуют данные современных исследований (С.С.Гупава и соавт., 2013), несмотря на то, что наночастицы серебра имеют достаточно определенные антимикробные свойства, патогенные микроорганизмы достаточно быстро адаптируются к их бактерицидному действию. Установлено несколько механизмов формирования резистентности у бактерий к наночастицам серебра [10, 11].

Это означает возможное снижение эффективности повязок с покрытием наночастицами серебра и развитие устойчивых популяций микроорганизмов в клинических условиях. Поэтому основным назначением первого слоя повязки является не столько бактерицидное действие, сколько обеспечение неприсыхаемости повязки к раневой поверхности. Присыхание обычных повязок к раневой поверхности происходит за счет выпадения слоя фибрина в капиллярах и между волокнами марли в случае выделения из операционной раны раневого экссудата. Поэтому необходима замена повязки, что нежелательно из-за существенного роста травматизма раны и возможности раневой инфекции. Первый слой марли, импрегнированной серебром, не допускает выпадения слоя фибрина между волокнами марли и предотвращает присыхание повязки к операционной ране.

Второй слой повязки, импрегнированный гентамицином, предназначен для профилактики ПОГСО послеоперационной раны. Гентамицин обладает широким спектром антимикробного действия, подавляя рост большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Использование повязки, ингибированной гентамицином, местно, в области раны позволяет существенно уменьшить дозу АЛС и тем самым предотвратить их побочное действие на организм человека во время проведения предоперационной антибиотикопрофилактики.

Антибиотикопрофилактика в хирургии – это применение АЛС у лиц без клинических и лабораторных признаков инфекции для пред-

упреждения ее развития, а также при наличии признаков микробной контаминации, когда первичным методом лечения является или предупреждение инфекции, вызванной экзогенными микроорганизмами, или предупреждение обострения, рецидива или генерализации латентной инфекции. Некоторые авторы (А.Д.Никитин, 2003) считают, что термин «антибиотикопрофилактика» не точен, потому что АЛС не предотвращает проникновения возбудителей инфекции в операционную рану, а подавляет их размножение и, таким образом, действует терапевтически. Термин «антибиотикопрофилактика» используется, поскольку он привычен и общепринят [12].

Таким образом, сочетание двух слоев повязки, первый из которых импрегнирован наночастицами серебра, а второй импрегнирован АЛС широкого спектра действия, позволяет осуществить одновременное предупреждение присыхания повязки и профилактику ПОГСО послеоперационной раны.

Предложенная нами повязка для профилактики ПОГСО послеоперационной раны не требует промышленного изготовления, применения сложного технологического процесса, дополнительных материалов с их высокой стоимостью и значительных затрат времени, что позволяет ее экстремально изготовить в условиях аптеки лечебного учреждения и повышает доступность в условиях чрезвычайных ситуаций мирного и военного времени.

## Выводы

В результате проведенных исследований усовершенствована повязка на послеоперационную рану с целью профилактики ПОГСО (выявлены антибактериальная активность, неприсыхаемость к раневой поверхности и возможность экстремального изготовления в условиях аптеки лечебного учреждения).

Использование повязки предусматривает наложение на раневую поверхность первого слоя сухой стерильной марли медицинской, экстремально импрегнированной наночастицами серебра для предупреждения присыхания к раневой поверхности, и последующее наложение второго слоя сухой стерильной марли медицинской, экстремально импрегнированной раствором гентамицина сульфата.

Наличие в рецептуре для импрегнирования марли медицинской гентамицина сульфата – аминогликозидного антибактериального средства II поколения с широким

спектром антибактериального действия – обеспечивает достаточную защиту послеоперационной раны от последующего развития ПОГСО, так как гентамицина сульфат активен при смешанной инфекции. Наличие в рецептуре для импрегнирования глицерина обеспечивает увеличение смачиваемости марли медицинской раневым экссудатом в случае его выделения и позволяет ускорить растворение ипрегнированного гентамицина сульфата с целью проявления его антибактериального действия.

## Литература

1. Стручков В.И., Гостинцев В.К., Стручков Ю.В. Руководство по гнойной хирургии. М.: Медицина, 1984.
2. Wenzel R, Brewer T, Butzler JP. A Guide to Infection Control in the Hospital. London: BC Decker Inc 2002.
3. Афиногенов Г.Е., Еропкина Е.М., Афиногенова А.Г. Профилактическая и терапевтическая антисептика в системе борьбы с раневой инфекцией. Внутробольничные инфекции – проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: материалы науч. практ. конф. М., 1999: с. 25–6.
4. Ерюхин И.А., Рожков А.С., Шляпников С.А. и др. Раневая инфекция. Вестн. хирургии. 1992; 9–10: 206–15.
5. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 344–51.
6. Alexander JW. History of the medical use of silver. *Surgical infections* 2009; 10 (3): 289–99.
7. Кузьмина Л.Н., Звиденцова Н.С., Колесников Л.В. Получение наночастиц серебра методом химического восстановления. Материалы Международной конференции «Физико-химические процессы в неорганических материалах» (ФХП-10). Т. 2. Кемерово: Кузбассвузиздат, 2007; с. 321–4.
8. Woraz K. Antimicrobial property of silver. *Toxicology* 2001; 12: 89–93.
9. Аитова Ю.И. Антибактериальный эффект наночастиц серебра [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.bioinformatic.ru/interesnoe/antibakterialnyiy-effekt-nanochastits-serebra.html>
10. Choi O, Hu Z. Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria. *Environmental Science & Technology* 2008; 42 (12): 4583–8.
11. Gumawan C, Wey Yang Teob, Marquis CP et al. Induced Adaptation of *Bacillus* sp. to Antimicrobial Nanosilver. *Small*, 2013: 1–7 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.researchgate.net/publication/236460958\\_Induced\\_Adaptation\\_of\\_Bacillus\\_sp.\\_to\\_Antimicrobial\\_Nanosilver](http://www.researchgate.net/publication/236460958_Induced_Adaptation_of_Bacillus_sp._to_Antimicrobial_Nanosilver)
12. Никитин Д.А. Возможности прогнозирования и профилактики гнойно-воспалительных осложнений в современной оперативной гинекологии. Мед. журн. 2003; 4: 74–83.

# Обоснованный выбор противогрибкового препарата как залог успешного преодоления инвазивного кандидоза при тяжелой ожоговой травме (случай из практики)

С.Г.Фоминых, А.А.Ковалевский, А.А.Рыбаков

БУЗОО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1, Омск

**Резюме.** По частоте встречаемости ожоговые травмы среди всех травматических повреждений занимают второе место, а по тяжести поражения, уровню инвалидизации и смертности, финансовым затратам на лечение и реабилитацию – первое. Многолетнее исследование структуры раневых и ангиогенных возбудителей продемонстрировало существенную разницу между общебольничными показателями и уточненными данными по пострадавшим от тяжелой ожоговой травмы. Так, например, доля *Candida albicans* в крови в целом по больнице составляет не более 5,18%, а у больных с тяжелой ожоговой травмой – 25%. На клиническом примере из собственной практики авторы статьи продемонстрировали случай осложнения течения посттравматического периода после критически тяжелой ожоговой травмы инвазивным кандидозом, клиническую неэффективность флуконазола и неоспоримый факт эффективности и хорошей переносимости каспофунгина (кансидаса).

**Ключевые слова:** ожоговая травма, нозокомиальные инфекции, инвазивный кандидоз, антимикотики, каспофунгин.

## Evident of choice caspofungin as based for optimal treatment of invasive candidiasis during critically combustion injured (a case report)

S.G.Fominykh, A.A.Kovalevsky, A.A.Rybakov  
Regional Clinical Acute Hospital One, Omsk

**Summary.** The frequency of occurrence of burn injury among all traumatic injuries takes the second place, and the gravity of the defeat, the level of disability and mortality, the financial costs of treatment and rehabilitation have the lead. Long-term study of the structure of the wound and those angiogenic agents showed a significant difference between the all facts of whole hospital and the incorporation of data on victims of severe burn injury. For example, the proportion of the *Candida albicans* in blood in the hospital is not more than 5,18%, and in patients with severe burn injury – 25%. A clinical case report, the authors demonstrated invasive candidiasis as a posttraumatic complication during a critical period after severe burn injury, clinical inefficiency of fluconazole and undeniable fact of efficacy and well tolerance of caspofungin (cancidas).

**Key words:** burn injury, nosocomial infections, invasive candidiasis, antifungals, caspofungin.

### Сведения об авторах

**Фоминых Стелла Геннадьевна** – канд. мед. наук, доцент, клин. фармаколог БУЗОО ГКБ СМП №1. E-mail: stella\_fominyh@mail.ru

**Ковалевский Анатолий Александрович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием ожоговой травмы БУЗОО ГКБ СМП №1

**Рыбаков Андрей Александрович** – зав. отд-нием ожоговой реанимации БУЗОО ГКБ СМП №1

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от ожоговой травмы погибают более 50 тыс. человек, по частоте встречаемости ожоговая травма уступает только повреждениям, полученным при дорожно-транспортных происшествиях [1, 2]. Согласно государственным статистическим отчетам, в отделение ожоговой травмы БУЗОО ГКБ СМП №1 ежегодно обращаются с разными ожогами более 2 тыс. человек, 1/2 из них госпитализируются. Показатель летальности у госпитализированных пациентов имеет тенденцию к повышению – так, в 2010 г. он составил 4,5%, в 2011 г. – 5,7%, а в 2012 г. – уже 6,9%. Среди причин, приводящих к летальному исходу, зарубежные и российские ученые называют септицемию (51,3%), почечную недостаточ-

ность (35,5%), полиорганную недостаточность (10,2%) и бронхопневмонию (3%) [3, 4]. По тяжести поражения, уровню инвалидизации и смертности, финансовым затратам на лечение и реабилитацию реконвалесцентов среди всех видов травм ожоги занимают 1-е место [5]. По данным В.А.Лаврова и А.А.Алексеева, летальность у взрослых в острый период ожоговой болезни может достигать 50,8% и напрямую зависит от площади ожоговой поверхности [6]. Особую проблему представляет ранний ожоговый сепсис, развивающийся уже с 3-х суток после травмы [7]. Этиологическим фактором раннего ожогового сепсиса наиболее часто являются госпитальные штаммы микроорганизмов, отличающиеся высокими адгезивными способностями к эпителию кожи и

слизистых, высокой ферментативной активностью, а также полирезистентностью к антибактериальным препаратам [8].

Пациенты ожоговой реанимации включены в группу риска по вероятности развития инвазивного кандидоза [9, 10].

Кандидемия означает наличие грибов *Candida* в крови. Клинические проявления широко варьируют от минимальной лихорадки до синдрома сепсиса, неотличимого от тяжелой бактериальной инфекции. Клинические и инструментальные методы исследования для подтверждения диагноза инвазивного микоза неспецифичны, а микробиологическая диагностика затруднена в связи с отсроченностью получения результатов, трудностью забора материала, низкой чувствительностью метода,



**Таблица 1. Структура микроорганизмов, составляющих «микробный пейзаж» содержимого ран (БУЗОО ГКБ СМП №1)**

Вид возбудителя	Год наблюдения								
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<i>S. aureus</i>	35,6	27,84	32,93	33,86	31,67	29,81	29,98	27,41	26,41
<i>K. pneumoniae</i>	11,75	16,06	14,52	17,27	16,15	20,33	12,7	17,51	20,22
<i>E. coli</i>	11,26	12,2	12,24	13,78	12,92	16,06	16,52	14,74	16,1
<i>P. aeruginosa</i>	9,6	12,46	10,35	8,84	11,8	12,2	9,23	8,12	8,64
<i>S. epidermidis</i>	9,11	8,76	10,35	11,1	6,32	6,71	9,78	11,46	12,93
<i>S. pyogenes</i>	8,61	3,81	2,46	3,91	4,49	2,91	3,75	3,4	4,52
<i>P. mirabilis</i>	5,63	1,98	3,66	2,54	4,42	2,37	4,86	6,8	3,89
<i>E. faecalis</i>	1,82	9,33	4,46	2,67	4,28	3,39	2,29	4,67	2,14
<i>P. vulgaris</i>	1,82	2,87	2,74	2,47	3,16	1,29	2,01	1,84	1,74
Недифференцированные	1,32	1,93	2,46	2,33	1,12	0,47	5,55	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,83	0,26	0,4	0,73	0,98	0,68	0,97	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,83	0,36	0,4	0,5	0,56	0,14	0,35	0,63	0
<i>Candida</i> spp.	0,66	0,73	1,49	0,82	0,56	0,81	0,35	0,52	1,51
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0,46	0,14	0,49	0,47	0	0	0,63
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0,5	0,63	0,34	0,34	0,21	0,88	0,49	0	0,79
<i>Morganella morganii</i>	0,33	0,21	0,11	0,27	0,21	0,61	0,14	0	0
<i>Citrobacter</i> spp.	0,33	0,42	0,17	0,55	0,21	0,41	0,69	0,58	0,48
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0,34	0,27	0,14	0,27	0,14	0	0
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	0	0,05	0	0	0,14	0	0	0	0
Анаэробы	0	0	0	0	0,14	0,2	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,1	0	0,07	0	0,14	2	0	0
<i>Providencia rettgeri</i>	0	0	0,11	0,07	0	0,07	1	0	0
Всего исследований	602	1918	1749	1496	1424	1476	1377	1736	1261

сложностью интерпретации результатов [11]. Кроме того, рутинные методы выявления качественных свойств микромицетов, доступные в большинстве отечественных многопрофильных учреждений, оказывающих населению неотложную медицинскую помощь, в большинстве своем не позволяют иметь достоверную информацию о чувствительности или резистентности микромицетов на момент выбора антимикотического препарата [10, 11].

Целью настоящей работы явились выяснение количественного содержания микромицетов в структуре нозокомиальной раневой и ангиогенной инфекции с построением краткосрочного прогноза возможных изменений, уточнение особенностей этиологии инфекционных осложнений у больных с тяжелой ожоговой травмой, а также описание случая успешной диагностики и лечения инвазивного микоза у больного с критически тяжелой термической травмой с применением современного антимикотика класса эхинокандинов – каспофунгина.

## Материалы и методы

Выделение и идентификация возбудителей из содержимого ран и крови больных, находящихся на лечении в БУЗОО ГКБ СМП №1 г. Омска за период с 2003 по 2012 г.,

осуществляли стандартными бактериологическими методами. Результаты оценивали в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и рекомендациями CLSI2008 [12]. Расчеты проводили на базе прикладного пакета статистических программ Statistica 6.0 [13]. Уровень значимости различий приняли как  $p < 0,05$ . Исследование микробного состава раневой и ангиогенной инфекции у 74 больных с тяжелой ожоговой травмой изучали с 1998 по 2012 г. по данным отделения ожоговой травмы и ожоговой реанимации БУЗОО ГКБ СМП №1. Мониторинг данных по антибактериальной резистентности микроорганизмов осуществляли на постоянной основе с 2003 по 2012 г. [14–18]. При этом эпидемиологический надзор соответствовал среднему (1) и высокому (2) уровню сложности, т.е. оценивали частоту (%) резистентности к какому-либо антимикробному средству у микроорганизмов данного вида, выделенного из определенного клинического материала (1) и при определенной нозологической форме (2) [12]. В данной работе мы использовали фрагмент исследования, включающий данные по крови и содержимому ран, чтобы продемонстрировать различия микробных представительства в общепольничном материале и материале, полученном от больных с тяжелой ожоговой травмой.

## Полученные результаты и их обсуждение

Как следует из данных табл. 1, в структуре содержимого общепольничных ран идентифицировали 22 вида разных микроорганизмов. При этом каждый третий из них являлся *Staphylococcus aureus*, например, в 2012 г. на его долю приходилось 26,41%, а в 2004 г. – 35,6% (см. табл. 1). Среди других грамположительных микроорганизмов обнаружили *Staphylococcus epidermidis*, на долю которого в 2008 г. приходилось 6,32%, а в 2012 г. – 12,93%, *Streptococcus pyogenes* – 2,46% в 2006 г. и 8,61% – в 2004 г., *Enterococcus faecalis* – 1,81% в 2004 г. и 9,33% – в 2005 г. (см. табл. 1). Грамотрицательные бактерии представлены *Klebsiella pneumoniae* от 11,25% в 2004 г. до 20,33% в 2009 г., *Escherichia coli* – 11,26% в 2004 г. и 16,52% в 2010 г., *Pseudomonas aeruginosa* – 8,12% в 2011 г. и 12,46% в 2005 г., *Proteus mirabilis* – 1,98% в 2005 г. и 6,8% в 2011 г., *Proteus vulgaris* – 1,29% в 2009 г. и 3,16% в 2008 г. Доля грибов в общепольничном раневом содержимом составляла от 0,35% в 2010 г. до 1,51% в 2012 г. (см. табл. 1).

При этом в содержимом ран больных с тяжелой ожоговой травмой на долю грамположительных микроорганизмов приходилось 58,1%, из них на долю *S. aureus* – 54,3%, *Staphylococcus epidermidis* – 1,4%, *E. faecalis* – 2,4% (табл. 2). Среди грамотрицательных семейств доля



**Таблица 2. Структура возбудителей из биоматериала 74 больных с тяжелой ожоговой травмой (1998–2012 гг., БУЗОО ГКБ СМП №1)**

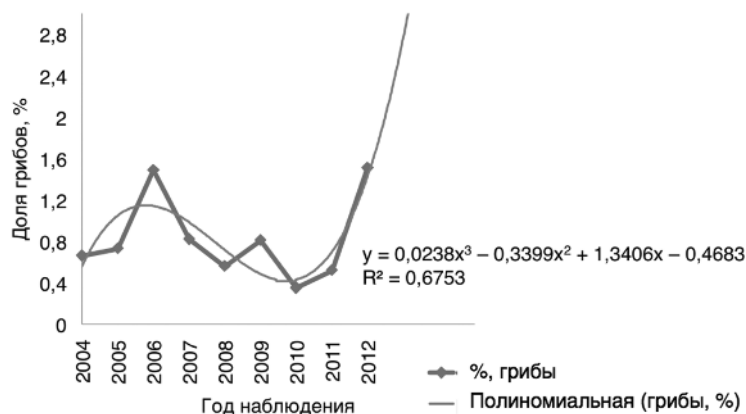
Биоматериал	<i>K. pneumoniae</i> , %	<i>S. aureus</i> , %	<i>S. epidermidis</i> , %	<i>P. aeruginosa</i> , %	<i>P. mirabilis</i> , %	<i>E. faecalis</i> , %	<i>C. albicans</i> , %
Содержимое ран	20,1	54,3	1,4	19,4	2,4	2,4	–
Кровь	7,1	53,6	7,1	3,6	–	3,6	25

**Таблица 3. Виды операций, осуществленных 74 больным с тяжелой ожоговой травмой (1998–2012 гг., БУЗОО ГКБ СМП №1)**

Вид операции	Химическая некрэктомия	Этапная некрэктомия	Острая некрэктомия	Острая некрэктомия до 5 сут	Трансплантация аутокожи
Количество	80	32	63	15	269
Средний к/д до 1-й операции	10,5	13,5	9	2,5	20

**Таблица 4. Структура микроорганизмов, полученных из крови (БУЗОО ГКБ СМП №1)**

Вид возбудителя	Год наблюдения									
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<i>S. aureus</i>	33,16	25,14	32,28	26,47	36,43	36,9	23,5	32,56	33,15	29,32
<i>K. pneumoniae</i>	11,4	17,49	12,99	15,55	11,9	20,32	17	12,79	13,48	15,04
Коагулаза (-) стафилококки	26,94	31,69	35,83	39,92	34,57	26,74	15	27,91	32,02	24,81
<i>E. coli</i>	2,59	1,09	0,79	2,9	4,46	3,21	4,6	10,47	7,87	4,51
<i>C. albicans</i>	5,18	4,92	1,97	1,26	2,23	4,81	3,9	2,33	3,93	2,5
<i>E. faecalis</i>	6,22	8,74	4,33	2,52	1,12	0	3,9	1,16	0,56	0
<i>P. aeruginosa</i>	7,25	4,92	7,87	4,62	5,2	3,74	1,3	1,16	1,69	2,56
<i>Proteus</i> spp.	0,52	0,55	0	3,36	1,48	1,06	1,3	0	0,56	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	4,15	1,09	1,97	1,26	0	0,53	0	0	0	0
Все другие	7,27	6,01	1,97	6,72	4,08	4,26	30,07	11,63	6,74	19,76

**Рис. 1. Динамика содержания микромицетов в содержимом ран с построением краткосрочного прогноза их представительства.**

*K. pneumoniae* составляла 20,1%, *P. aeruginosa* – 19,4%, *P. mirabilis* – 2,4% (см. табл. 2).

Исход раневой инфекции у пациентов с тяжелой термической травмой нередко предопределялся снижением иммунореактивности на фоне тяжелого состояния больных, назначением антибиотиков широкого спектра действия, наличием центрального венозного катетера, парентеральным питанием, особенностями хирургического комбустиологического пособия (табл. 3), высоким риском ингаляционного поражения, развитием почечной недостаточности и рядом других факторов.

Несмотря на все сказанное, данные исследования показали, что в структуре раневого содержимого, полученного от больных с тяжелой ожоговой травмой, грибов нет (см. табл. 2). Скорее всего, этот факт объясняется временем забора биоматериала, соответствующим острому периоду травмы. Тем не менее в общепольничной раневой микрофлоре представительство микромицетов в ближайшие годы может возрасти и достигнуть 1% (рис. 1).

При анализе возбудителей, полученных из крови, выявили, что в структуре общепольничной ангиогенной инфекции лидировал *S. aureus* с долей 23,5% в 2009 г. и 36,9% –

в 2008 г., также выявили *S. epidermidis* – от 15% в 2009 г. до 39,92% в 2006 г., доля *E. faecalis* составляла в 2004 г. 8,74%, а в 2008 и 2012 гг. этот микроорганизм из крови не выделяли (табл. 4).

Среди грамотрицательных бактерий в крови больных (общепольничные данные) лидером являлась *K. pneumoniae* с долей 11,4% в 2003 г. и 20,32% в 2008 г., *P. aeruginosa* – 1,3% в 2009 г. и 7,87% в 2005 г., *E. coli* – 0,7% в 2005 г. и 10,47% в 2010 г. (см. табл. 4). Из крови больных с тяжелой ожоговой травмой (см. табл. 2) получили 53,6% *S. aureus*, 7,1% – *S. epidermidis*, 3,6% – *E. faecalis*, 7,1% – *K. pneumoniae* и 3,6% – *P. aeruginosa*. При этом на долю грибов в общепольничных данных по крови приходилось от 1,26% в 2006 г. до 5,18% в 2003 г. (см. табл. 4), а в крови больных с тяжелой ожоговой травмой каждый четвертый возбудитель оказался *Candida albicans*, т.е. на его долю пришлось 25% (см. табл. 2).

Краткосрочный прогноз микромицелиального ангиогенного представительства для лечебно-профилактического учреждения в целом показал, что доля грибов, выделяемых из крови, будет увеличиваться и к 2015 г. может достигнуть 3,5% (рис. 2).

Насколько опасным может быть развитие инвазивного кандидоза в подостром периоде критической ожоговой травмы, демонстрирует следующий клинический пример.

Рис. 2. Пациент Ш. в первые дни после получения ожоговой травмы.



Рис. 3. Этапы хирургического лечения.



Рис. 4. Фрагмент листа назначений с заменой флуконазола на каспофунгин (кансидас).



Рис. 5. Пациент перед выпиской из стационара.



Пациент Ш., 21 г., поступил в БУЗОО ГКБ СМП №1 21.07.2009 с диагнозом: «Термический ожог кипятком III А, Б-степени головы, шеи, туловища, половых органов, конечностей – S=90% (ШБ=50%). Ожоговая болезнь. Крайне тяжелый ожоговый шок. Острая тяжелая токсемия. Септикотоксемия. Сепсис. Двусторонняя септическая пневмония. Пролежни в области крестца и ягодиц. Миокардиодистрофия. СН I». Травма получена на производстве, до получения травмы хроническими заболеваниями не страдал. На момент поступления состояние больного расценивали как тяжелое, что было обусловлено площадью и глубиной ожоговых ран, болевым синдромом, дегидратацией, гиповолемией, водно-электролитными нарушениями. Пациент был в сознании, дышал самостоятельно, частота дыхательных движений составляла 24 в минуту, при аускультации дыхания проводилось во все отделы, по

характеру было жестким, хрипы не выслушивались. Артериальное давление составляло 140–110/80–60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 114–120 уд/мин. Тоны сердца при аускультации были ясными, ритмичными. Перистальтика кишечника прослушивалась. Живот был мягким, на пальпацию не реагировал. Неврологический статус не был изменен патологически, менингеальных симптомов не выявили, реакция зрачков на свет оставалась живой. Диурез был сохранен (см. рис. 2).

При поступлении в лабораторных анализах обнаружили в общем анализе крови: гемоглобин – 188 г/л, эритроциты –  $5,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $20,4 \times 10^9$ /л; в формуле: палочкоядерных нейтрофилов – 8, сегментоядерных – 76, лимфоцитов – 6, моноцитов – 10; в общем анализе мочи: цвет бурый, мутная, кислая, удельный вес – 1028, белок – 0,6 г/л, при микроскопии лейко-

цитов – 2–3–2 в поле зрения, эритроцитов – нет, зернистых цилиндров – 3–2–4; в биохимическом анализе крови: общий билирубин – 41 ммоль/л, белок – 73 г/л, креатинин – 0,08 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 178,9, аланинаминотрансфераза – 105,8. При первом рентгенологическом исследовании легких, кроме гипостатических изменений в малом круге кровообращения, патологических изменений не выявили.

За 122 дня лечения больному были выполнены 2 катетеризации подключичной вены, 4 острых некрэктомии и 8 аутоотрансплантаций кожи сетчатым лоскутом (рис. 3).

Лечение больного было комплексным и включало в себя регидратацию, плазмозамещение, адекватное купирование болевого синдрома, антимикробную защиту, профилактику тромбоэмболических осложнений.

За время наблюдения бактериологические исследования крови и со-

держимого ран выполняли 1 раз в 10 дней, однократно исследовали мокроту, кал и мочу.

Из раневого содержимого получили на 19-й день от поступления массивный рост *K. pneumoniae*, чувствительной к имипенему и резистентной к ампициллину, цефотаксиму, цефепиму, амикацину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину, в сочетании с *S. aureus*, чувствительным к ванкомицину и линезолиду, умеренно чувствительным к моксифлоксацину, резистентным к цефазолину, рифампицину, ципрофлоксацину, имипенему. Через 26 дней от поступления в раны выявили помимо аналогичных по свойствам клебсиеллы и стафилококка *P. aeruginosa*, чувствительную к имипенему, умеренно чувствительной к карбенициллину и ципрофлоксацину, резистентной к цефотаксиму, цефепиму, амикацину и моксифлоксацину. В дальнейшем из содержимого ран всегда получали *S. aureus*, по качественным свойствам относящийся к MRSA, и представителей грамотрицательных бактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра действия.

Через 2 нед от поступления из крови пациента Ш. была получена *K. pneumoniae*, чувствительная к имипенему, резистентная к ампициллину, цефотаксиму, цефепиму, амикацину, ципрофлоксацину.

В соответствии с микробиологическими данными проводилась антимикробная терапия пострадавшего. В дозах, адекватных тяжести состояния, пациент получал парентерально с 21.07.2009 цефоперазон/сульбактам в сочетании с метронидазолом, с 01.08.2009 – ципрофлоксацин в сочетании с амикацином и метронидазолом, с 07.08.2009 – цефепим и нетромицин, с 09.08.2009 – ванкомицин в сочетании с нетромицином, с 13.08.2009 – левофлоксацин и нетромицин, с 27.08.2009 – цефоперазон/сульбактам, с 07.09.2009 – цефоперазон в сочетании с амикацином и метронидазолом, с 12.09.2009 – цефоперазон/сульбактам и амикацин, с 16.09.2009 – меропенем.

В течение этого периода пациент Ш. находился в стабильно тяжелом состоянии, аутооттрансплантаты приживались, сохранялась субфебрильная температура тела, умеренный лейкоцитоз.

Через 2 мес после начала лечения состояние больного претерпело отрицательную динамику, температура тела повысилась до фебрильных значений, лейкоцитоз усугубился до  $16,6 \times 10^9/\text{л}$ , заживление ран существенно замедлилось, на ком-

пьютерной томограмме легких диагностирована септическая двусторонняя пневмония.

Микробиологические исследования крови выявили рост *C. albicans*, трижды подтвержденный. Дрожжевые грибы были получены и при анализе мокроты пациента (*C. albicans* и *Candida krusei*). Оптимизация антимикробного лечения назначением меропенема в сочетании с ванкомицином и флуконазолом в нагрузочной дозе 800 мг внутривенно капельно и продолжением лечения 400 мг флуконазола к улучшению состояния не привели.

Решением консилиума с участием клинического фармаколога в связи с диагностикой инвазивного микоза, клинически очевидной резистентностью идентифицированных дрожжевых грибов к флуконазолу было принято решение назначить больному антимикотик класса эхинокандинов – каспифунгин, который в первые сутки больной получал в дозе 70 мг внутривенно капельно, а в последующие 2 нед – по 50 мг в сочетании с оригинальным имипенемом/циластатином (тиенамом) и ванкомицином (рис. 4).

На фоне назначенного лечения состояние больного улучшилось: нормализовалась температура тела, купировались острофазовые воспалительные изменения в общем анализе крови и компьютерное исследование легких подтвердило существенную положительную динамику.

Через 1 мес на фоне применения внутрь моксифлоксацина и лечения перевязками больной был выписан на амбулаторное долечивание (рис. 5).

Таким образом, своевременная диагностика инвазивного микоза, распознавание клинической резистентности грибов рода *Candida* к флуконазолу, своевременность и решительность в определении выбора резервного, но при этом прогностически, без сомнения, эффективного антимикотика – каспифунгина (кансидаса), поддержка этого решения административным ресурсом позволили закрепить успех комбустиологического хирургического пособия и спасти жизнь пациента.

## Выводы

1. Структура общепольничных раневых патогенов отличается от структуры возбудителей раневой инфекции у больных, получивших тяжелую ожоговую травму, большим полиморфизмом возбудителей, в том числе наличием в ней микромицетов с долевым участием до 1,5%.

2. В общепольничном составе возбудителей, полученных из крови больных, доля грибов *Candida* spp. достигает 5,18%, а у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой доля грибов составляет 25%.

3. При инвазивном кандидозе на фоне тяжелой ожоговой травмы при условии клинической резистентности к азолам антимикотик класса эхинокандинов каспифунгин показал высокую эффективность и хороший профиль переносимости.

## Литература

1. Алексеев АА. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.
2. Гординская НА. Иммунодиагностика и иммунотерапия синегнойного сепсиса острого периода ожоговой болезни. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
3. Remensnyder J, Astroznikova S, Bell L et al. Progress in a Moscow children burn unit: a joint Russian-American collaboration. 1995; 21 (5): 323–35.
4. Крутиков МГ. Инфекция у обожженных: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.
5. Шлык ИВ, Крылов КМ, Зуева ЛП. и др. Эпидемиологический мониторинг в отделении ожоговой реанимации. Инфекции в хирургии. 2008; 3: 23–8.
6. Алексеев АА, Лавров ВА. Ожоговая септикотоксемия: этиология, патогенез, клиника, лечение. Рос. мед. журн. 1998; 1: 41–4.
7. Вазина ИР, Бугров СН, Сосин ЕЮ. Динамика летальности и причин смерти обожженных за последние 40 лет XX века в Российском ожоговом центре. Вестн. хирургии им. ИИГрекова. 2004; 3: 47–50.
8. Ozkurt Z, Ertek M, Erol S et al. The risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the burn unit. 2005; 31: 870–3.
9. Клясова ГА. Кандидозные инфекции в хирургической практике. Рус. мед. журн. 2004; 8: 548–61.
10. Клишко НН. Микозы: диагностика и лечение. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Вн Джи Групп, 2008.
11. Клишко НН. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. СПб., 2008.
12. Семина НА. и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические рекомендации. Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004; 6 (4): 306–59.
13. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Изд. 3-е. М.: Медиасфера, 2006.
14. Фоминых СГ. Прогнозирование структуры возбудителей нозокомиальных пневмоний и оценка годовой динамики качественных свойств респираторной флоры.

торных патогенов как основа внесения изменений в протоколы антимикробной терапии. Омский науч. вестн. 2012; 2 (114): 81–5.

15. Фоминых С.Г. Потенциал противомикробных средств для лечения нозокомиальных пневмоний в условиях больницы скорой медицинской помощи. Инфекции в хирургии. 2011; 9 (2): 37–43.

16. Фоминых С.Г. Прогнозирование структуры возбудителей мочевых ин-

фекций и оценка их качественных свойств как предпосылка для повышения эффективности внедрения больничного формуляра противомикробных средств. Омский науч. вестн. («Ресурсы Земли»). 2010; 1 (94): 176–81.

17. Фоминых С.Г. Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов. Клини. микробиология и антимик-

робная химиотерапия. 2011; 13 (4): 368–75.

18. Фоминых С.Г., Скальский С.В., Чурина О.С., Садовский П.В. Изучение этиологической структуры возбудителей нозокомиальных ангиогенных инфекций и оценка качественных свойств *Staphylococcus aureus* как предпосылка для совершенствования больничного формуляра противомикробных средств. Интенсивная терапия. 2011; 23 (2): 31–6.

— \* —



# Правила подготовки рукописей для авторов

**(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)**

**«Инфекции в хирургии»** – официальный научно-практический журнал Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

## Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
  - фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
  - полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
  - фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.
2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

## Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы.

- 4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.
- 4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.
- 4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует

упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариативности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

