

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ  
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

**Издательство  
«Эскулап»**

Почтовый адрес:  
197110, Санкт-Петербург, а/я 328  
телефон: +7 812 542 4045  
E-mail: aesculap@mail.wplus.net

Зарегистрирован  
в Государственном Комитете  
Российской Федерации по печати.  
Регистр. номер: ПИ № 77-13526

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
В статьях представлена точка зрения  
авторов, которая может не совпадать  
с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение  
материалов, опубликованных  
в журналах или на сайте издательства,  
допускается только с письменного  
разрешения редакции.

Все права защищены.  
© «Эскулап», 2015



# инфекции в хирургии

Том 13

№ 1, 2015

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главные редакторы:

Б. Р. Гельфанд

Е. Г. Григорьев

### Заместители главных редакторов:

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

М. С. Алексеев  
С. Ф. Багненко  
Е. А. Евдокимов  
А. А. Еременко  
И. И. Затевахин  
Н. Н. Климко  
Р. С. Козлов  
В. Ф. Лебедев (ответственный секретарь)  
А. У. Лекманов  
А. Л. Левит  
О. Д. Мишнев  
В. А. Руднов  
А. В. Сажин  
А. И. Салтанов  
Д. Н. Проценко (ответственный секретарь)  
Н. Н. Хачатрян  
Л. Е. Цыпин  
А. Е. Шестопалов  
А. М. Шулутко  
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)  
А. Б. Земляной (Москва)  
Л. П. Зуева (Санкт-Петербург)  
В. В. Лазарев (Москва)  
О. Б. Лоран (Москва)  
В. П. Сажин (Рязань)  
С. В. Свиридов (Москва)  
Я. Н. Шойхет (Бранаул)  
А. В. Щеголев (Санкт-Петербург)  
А. И. Ярошецкий (Москва)

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

#### Основные принципы применения клинико-статистических групп по лечению тяжелого сепсиса

Шляпников С.А., Стожаров В.В., Зуева Л.П.,  
Колосовская Е.Н., Федорова В.В.,  
Кечаева Н.В., Савина В.А.

3

### LEADING ARTICLE

#### Basic principles on the use of clinical statistical groups for the treatment of severe sepsis

Sblyapnikov S.A., Stozharov V.V., Zueva L.P.,  
Kolosovskaya E.N., Fedorova V.V.,  
Kechaewa N.V., Savina V.A.

3

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Опыт разработки и внедрения локального протокола антибактериальной терапии сепсиса

Шляпников С.А., Насер Н.Р.

11

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

#### Experience in the development and implementation of local protocol of antibiotic therapy of sepsis

Sblyapnikov S.A., Nasser N.R.

11

#### Полиорганная недостаточность, ССВР, ДВС-синдром и антитромбин III

Нехаев И.В., Приходченко А.О.,  
Мазурина О.Г., Вяткин П.В., Ломидзе С.В.,  
Сытов А.В.

17

#### Multiple organ failure, SIRS, thrombohemorrhagic syndrome and antithrombin III

Nekbaev I.V., Prikhodchenko A.O.,  
Mazurina O.G., Vyatkin P.V., Lomidze S.V.,  
Sytov A.V.

17

#### Оценка костного регенерата после удаления радикулярной кисты нижней челюсти

Гребнев Г.А., Бородулина И.И.,  
Ягубов Г.М., Чернегов В.В., Тегза Н.В.

27

#### Assessment of the bone regenerates extracture of radicular cyst of lower jaw

Grebnev G.A., Borodulina I.I.,  
Yagubov G.M., Chernegov V.V., Tegza N.V.

27

#### Паротит Герценберга: клиническая картина и лечение

Иорданшвили А.К., Лобейко В.В.

31

#### Parotitis of Herzenberg: clinical picture and treatment

Iordanishvili A.K., Lobayco V.V.

31

#### Герпетическая инфекция у детей с термической травмой

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

34

#### Herpes infection in children with thermal injury

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

34

# Основные принципы применения клинико-статистических групп по лечению тяжелого сепсиса

*С. А. Шляпников, В. В. Стожаров, Л. П. Зуева, Е. Н. Колосовская,  
В. В. Федорова, Н. В. Кечаева, В. А. Савина*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

В обзорной статье обобщен опыт современного подхода к экономическому обоснованию лечения пациентов с тяжелым сепсисом с использованием принципа «клинико-диагностических групп». Подробно рассмотрены показания и противопоказания к их использованию.

**Ключевые слова:** *sepsis, тяжелый сепсис, клинико-статистические группы*

## Basic principles on the use of clinical statistical groups for the treatment of severe sepsis

*S. A. Shlyapnikov, V. V. Stozharov, L. P. Zueva, E. N. Kolosovskaya,  
V. V. Fedorova, N. V. Kechaeva, V. A. Savina*

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

The experience of current approach to economic ground of the treatment course in severe sepsis population group with using «digital related group» is summarized in the review article. The indications and contraindication to using it discussed thoroughly.

**Key words:** *sepsis, severe sepsis, digital related groups*

В начале XXI в. сепсис по-прежнему остается одной из ведущих проблем современной медицины вследствие неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности. По данным Global Sepsis Alliance, сепсис является одним из наиболее распространенных и наименее распознаваемых осложнений в развитом и развивающемся мире. Ежегодно во всем мире диагностируют сепсис у 20–30 млн пациентов, более чем 6 млн случаев — неонатального и раннего детского сепсиса и 100 000 случаев — материнского сепсиса. В развитом мире заболеваемость сепсисом увеличивается ежегодно на 8–13%. В США расходы здравоохранения на лечение септических пациентов составляют 16,7 миллиардов долларов в год, что в среднем соответствует затратам 50 000 долларов на один случай сепсиса [1, 2].

В настоящее время в Санкт-Петербурге методическое руководство оказанием специализированной медицинской помощи больным с тяжелым сепсисом осуществляет Городской центр по лечению тяжелого сепси-

са. Центр был создан согласно распоряжению Комитета по здравоохранению от 16.08.2007 № 393-р «О совершенствовании организации медицинской помощи больным тяжелым сепсисом в Санкт-Петербурге» в структуре Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе [3].

Исторически, в нашей стране, как и во всем мире, не существовало общепринятой схемы лечения сепсиса. Главной причиной этого было отсутствие единства концептуальной и практической системы взглядов на проблему сепсиса. Согласованности основных понятий и терминов сепсиса не было даже в пределах одной страны. В 1991 г. в Чикаго состоялась Согласительная конференция Американской ассоциации пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (FCCP/SCCM). В результате работы этой конференции были сформулированы определения основных понятий: инфекции, системной воспалительной реакции, сепсиса, критерии диагностики и классификация сепсиса.

Накопленный за прошедший период экспериментальный и клинический опыт подтвердил правомочность и целесообразность сформировавшихся представлений. Стандартизация основных понятий позволила провести эпидемиологические исследования по сепсису, как в отдельных регионах, так и международные, обобщить накопленный в мире опыт и сформулировать рекомендации по диагностике и лечению сепсиса [4, 21].

В 2007 г. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19.10.2007 г. № 659 был утвержден первый в России «Стандарт оказания медицинской помощи больным стрептококковой септициемией, другой септициемией, кандидозной септициемией (при оказании специализированной помощи)», рекомендованный руководителем специализированных медицинских учреждений для использования при оказании специализированной помощи. Однако гетерогенность популяции больных сепсисом, как показывает практика, не позволяет

обеспечить адекватное лечение в рамках одного стандарта. В Санкт-Петербурге до последнего времени действовала система оплаты медицинской помощи по медико-экономическим стандартам (МЭС), которая в настоящее время адаптирована к клинко-статистическим группам. С целью обеспечения адекватного финансирования медицинской помощи больным с тяжелым сепсисом было принято решение о разработке соответствующих проектов медико-экономических стандартов [5].

В основу разрабатываемых стандартов были положены международные рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и федеральный стандарт, изучен опыт зарубежных коллег по созданию медико-экономических стандартов для групп заболеваний «сепсис/септицемия» [19].

Правила разработки МЭС требуют определения класса заболевания в соответствии с 10-м пересмотром Международной классификации болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, принятого 43-й Всемирной Ассамблеей здравоохранения, объединенных по признаку поражаемой системы организма (МКБ-Х). Ориентация на септицемию в первых версиях МКБ-Х как основного диагностического признака не является оправданной по причине низкой выделяемости возбудителя из крови при сепсисе. С позиций современных знаний о сепсисе и реальной клинической практики, общепризнанной является диагностика сепсиса, согласно критериям диагностики и классификации сепсиса АССР/SCCM (1992 г.) и последующих конференций [9].

В отечественном здравоохранении рекомендуется при обследовании пациентов с подозрением на септические состояния руководствоваться методическими рекомендациями РАСХИ «Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение» (2004 г., 2008 г., 2013 г.) [9].

Учитывая практическую необходимость, в МКБ-Х версии 2010 г. введен раздел R65: Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). В ряде стран, как, например, странах-участницах системы NordDRG, приняты новые рекомендации по кодированию сепсиса и применению Sepsis-

DRG. Сепсис следует кодировать как *вторичный диагноз* (осложнение), рекомендуется использовать коды R65.1 Systemic Inflammatory Response Syndrome of infectious origin with organ failure и R57.2 Septic shock. Представляется чрезвычайно актуальным более активное распространение МКБ-Х от 2010 г. в практическом здравоохранении РФ и кодирование диагноза сепсиса для статистического учета и применения МЭС по тяжелому сепсису с использованием кодов R65.1, R57.2 [10].

Для дифференциации пациентов с септическими реакциями были разработаны проекты трех МЭС в зависимости от выраженности органной недостаточности, которая оценивается у больных с тяжелым сепсисом по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment, Vincent J.-L., 1996): сепсис тяжелый (SOFA $\geq$ 4) для реанимации; сепсис тяжелый (SOFA<4) для отделения; сепсис тяжелый (SOFA=0) для лечения пациентов вне ОРИТ. В 2008 г. проекты МЭС были утверждены решением тарифной комиссии по обязательному медицинскому страхованию Санкт-Петербурга [11].

В дальнейшем, в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 04.05.2009 г. № 265-р «Об утверждении Порядка разработки медико-экономических стандартов Санкт-Петербурга», разработанные МЭС проходили апробацию в Городском центре по лечению больных с тяжелым сепсисом, результатом чего стало проведение экспертизы объемов оказанной медицинской помощи больным тяжелым сепсисом. На основании полученных данных, в проекты МЭС были внесены коррективы, и, в частности, было принято решение о разработке дополнительного стандарта «сепсис тяжелый (SOFA<4) для реанимации» [12].

Распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 08.02.2012 г. № 58-р «Об утверждении медико-экономических стандартов» были установлены МЭС по профилю «инфекционные болезни» для стационарных учреждений, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению: 211184 — сепсис тяжелый (SOFA $\geq$ 4) для

реанимации; 211185 — сепсис тяжелый (SOFA<4) для отделения; 211186 — сепсис тяжелый (SOFA=0) для отделения; 211187 — сепсис тяжелый (SOFA<4) для реанимации [13].

С целью определения порядка применения названных МЭС по лечению тяжелого сепсиса для врачей лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга подготовлено пособие.

При постановке диагноза тяжелого сепсиса (сепсис/тяжелый сепсис/септический шок) лечащий врач совместно с реаниматологом решает, где должен находиться больной — в отделении реанимации и интенсивной терапии или в профильном клиническом отделении. Это решение должно быть принято на основании оценки тяжести состояния больного, выраженности органно-системных нарушений, необходимости экстренного или срочного оперативного вмешательства, критериев госпитализации в ОРИТ, утвержденных в лечебном учреждении или регионе.

При госпитализации пациента в ОРИТ и тяжести органно-системных нарушений 4 и более баллов по шкале SOFA к больному применяется МЭС 211184 «Тяжелый сепсис (SOFA $\geq$ 4) для реанимации». При госпитализации пациента в ОРИТ и тяжести органно-системных нарушений менее 4 баллов по шкале SOFA к больному применяется МЭС 211187 «Тяжелый сепсис (SOFA<4) для реанимации». При тяжести органно-системных нарушений менее 4 баллов по шкале SOFA и возможности для пациента наблюдаться и лечиться в условиях клинического отделения к нему применяется МЭС 211185 «Тяжелый сепсис (SOFA<4)».

МЭС 211186 «Тяжелый сепсис (SOFA=0)» применяют к пациентам, находящимся на лечении в клиническом отделении и имеющим **высокий риск развития тяжелого сепсиса**, с тяжестью органно-системных нарушений 0 баллов по шкале SOFA с целью раннего начала целенаправленной упреждающей терапии. Факторами риска развития тяжелого сепсиса считаются:

- тяжесть сопутствующей хронической патологии 2 балла по шкале APACHE II [14];

- наличие более одного очага инфекции [9];
- концентрация прокальцитонина в крови более 2 нг/л [15, 16];
- выделение госпитальных, поли- или панрезистентных возбудителей из очага(-ов) инфекции [17, 18];
- пребывание в домах длительного ухода;
- возраст больного (старше 70 лет).

При наличии двух и более из перечисленных факторов больной может получать лечение, исходя из возможностей МЭС 211186 «Тяжелый сепсис (SOFA=0)».

При выявлении в стационаре больного с клиникой тяжелого сепсиса целесообразность применения соответствующего МЭСа можно согласовать с дежурным врачом Городского центра по лечению больных с тяжелым сепсисом по телефону +7 (911) 145 2537, при этом желательно иметь следующие данные пациента:

- наличие и выраженность признаков системной воспалительной реакции;
- достоверно верифицированный очаг(-ги) инфекции, определенный интраоперационно или с помощью методов инструментальной диагностики;
- количественная оценка тяжести органно-системных нарушений в соответствии со шкалой SOFA (J.-L. Vincent, 1996);
- результат количественного теста на прокальцитонин;
- результаты бактериологических исследований материала из очага(-ов) воспаления и крови;
- количественная оценка общей тяжести состояния больного по шкале APACHE II.

При необходимости, дежурный врач Городского центра по лечению тяжелого сепсиса может участвовать в консилиуме для принятия решения о применении к данному пациенту одного из вариантов МЭС «Тяжелый сепсис».

Перевод с одного стандарта («Тяжелый сепсис») на другой осуществляют при отрицательной или положительной динамике состояния больного в зависимости от изменения тяжести органно-системных нарушений (количественная оценка по шкале SOFA). В течение 1–2 сут лечащий врач (консилиум врачей, при необходимости) определяет, является ли изменение тяжести

органно-системных нарушений стабильным и возможен ли обостренный переход на другой МЭС.

Пациенту может быть прекращено лечение по МЭС «Тяжелый сепсис» при нивелировании клиники тяжелого сепсиса, нормализации параметров гомеостаза, отклонение от нормы которых послужило основанием принятия больного на программу МЭС «Тяжелый сепсис» (см. выше):

- не более 1 признака системной воспалительной реакции у данного пациента (объяснить в истории болезни, с чем связано сохранение этого признака);
- доказательно обосновать полноценную (адекватную) санацию очага(-ов) инфекции;
- 0 баллов тяжести органно-системных нарушений в соответствии со шкалой SOFA (J.-L. Vincent, 1996);
- результат количественного теста на прокальцитонин в плазме ниже 1,5 нг/мл;
- результаты бактериологических исследований материала — отрицательные результаты исследования крови на стерильность;
- количество баллов при оценке общей тяжести состояния больного по шкале APACHE II является допустимым для данного пациента (с учетом возраста, сопутствующей патологии, основной патологии, не связанной с очагом инфекции).

В период лечения пациента в соответствии со стандартом МЭС «Тяжелый сепсис» следует заполнять формализованную электронную «Карту наблюдения» для дальнейшей оценки выполнения объема стандарта.

### Диагностика тяжелого сепсиса

Для диагностики септического процесса в МЭС предусмотрено достаточное количество лабораторных тестов.

Определения основных понятий сепсиса, критерии его диагностики и классификация были сформулированы, как уже было сказано, в результате работы Согласительной конференции Американской ассоциации пульмонологов и Общества специалистов критической медицины — FCCP/SCCM, которая состоялась в 1991 г. в Чикаго (табл. 1).

Согласно определению, принятому на конференции, сепсис —

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

Сепсис — одна из клинических форм ССВР, при которой фактором, вызывающим повреждение, являются микроорганизмы. Локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность — это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции. Тяжелый сепсис и септический шок (СПШ) составляют существенную часть синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) организма на инфекцию и являются следствием избыточного системного воспаления с развитием нарушения функций дистантных от основного инфекционно-воспалительного процесса систем и органов.

Оценка функциональной органно-системной состоятельности при сепсисе осуществляется на основании шкалы SOFA (Sepsis Organ Failure Assessment), предложенной в 1996 г. рабочей группой Европейского общества медицины критических состояний (European Society of Intensive Care Medicine — ESICM) под руководством J.-L. Vincent и предназначенной для оценки полиорганной недостаточности при сепсисе. Эта шкала относится к категории шкал для динамической оценки тяжести состояния, полезна для оценки эффекта проводимой терапии, при выборе объема и характера лабораторного мониторинга, заострении внимания на поддержке наиболее поврежденных систем или органов. При анализе эффективности шкалы SOFA была выявлена статистически значимая разница в ежедневных оценках по ней у выживших и умерших пациентов. Число систем и органов, вовлеченных в полиорганную недостаточность (оценка  $\geq 3$ ), и её тяжесть коррелировали с показателями летальности.

Шкала SOFA позволяет определять тяжесть органно-системных нарушений в количественном выражении (табл. 2). Тяжесть нарушений центральной нервной системы в шкале SOFA оценивается в баллах по шкале комы

Таблица 1. Классификация сепсиса

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) — системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: – температура $\geq 38$ °C или $\leq 36$ °C; – ЧСС $\geq 90$ /мин; – ЧД $> 20$ /мин или гипервентиляция ( $PaCO_2 \leq 32$ мм рт. ст.) – Лейкоциты крови $> 12 \cdot 10^9$ /мл или $< 4 \cdot 10^9$ /мл, или незрелых форм $> 10\%$
Сепсис-синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

Глазо (табл. 3). Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции. Наличие нарушений по двум и более системам позволяет диагностировать полиорганную недостаточность. При этом не учитывается система, в которой находится основной очаг инфекционно-воспалительного процесса. При минимуме составляющих параметров шкала имеет на сегодняшний день наиболее полноценное клиническое подтверждение своей информационной значимости.

#### Оценка тяжести состояния больного

Для исходной оценки тяжести состояния больного может быть использована шкала APACHE II (Acute Physiology And Health Evaluation) — шкала оценки острых и хронических функциональных изменений. При оценке по шкале в расчет принимают худшие показатели за первые 24 ч после поступления в ОРИТ. APACHE II позволяет определить прогноз течения болезни и место госпитализации при поступлении в лечебное учреждение. APACHE II облегчает выбор схемы антимикробной терапии при сепсисе, позволяет сопоставлять результаты лечения в одном отделении.

Шкала APACHE II была предложена в 1985 г. как измененная шкала APACHE I и представляет собой сумму баллов трёх компонентов APS (Acute Physiology

Score) — шкалы оценки физиологических параметров, возраста, сопутствующих хронических заболеваний.

Несмотря на то, что специфичность критериев ССВР низкая, их чувствительность достигает 100%. Смысл оценки ССВР состоит в том, чтобы выделить группу больных, которые требуют особого внимания, должного объема своевременного диагностического обследования, необходимого для адекватного оперативного и консервативного лечения развивающегося септического процесса.

#### Определение прокальцитонина в крови

Низкая специфичность критериев ССВР привела к необходимости разработки принципов дифференциации синдрома бактериального и небактериального инфекционного происхождения. Большую помощь в этом оказывает определение содержания в крови прокальцитонина (ПКТ). При диагностическом уровне ПКТ выше 1,1 нг/мл чувствительность теста составляет 97%, а специфичность — 78%.

Для определения содержания ПКТ могут быть использованы как полуколичественные иммунохроматографические экспресс-тесты (BRAHMS PCT—Q), так и аппаратура для прямого измерения концентрации данного прогормона в крови иммунолюминиметрическим методом (LUMitest®

PCT, BRAHMS Diagnostica GmbH, Германия).

При определении концентрации ПКТ в плазме или сыворотке крови полуколичественным методом сравнивают окраску опытной полоски с референсным рядом эталонных полос, что позволяет установить приблизительную концентрацию прокальцитонина (в пределах  $< 0,5$  нг/мл; от 0,5 до 2 нг/мл; от 2 до 10 нг/мл;  $> 10$  нг/мл) и сравнить ее со справочными значениями (табл. 4).

ПКТ в плазме является маркером воспалительного ответа: высвобождение прокальцитонина из клеток возрастает в ответ на повышение уровня эндотоксина бактерий и на генерализованную грибковую инфекцию. Клиническая интерпретация результатов определения прокальцитонина приведена в табл. 5. Повышенные значения свидетельствуют о бактериальной инфекции с системным действием. Если значения ПКТ в плазме находятся ниже 0,5 нг/мл, вероятность бактериального источника сепсиса приближается к нулю.

При уровне ПКТ выше 2 нг/мл существует повышенная вероятность наличия бактериального сепсиса, если только не известны другие состояния, обуславливающие рост ПКТ.

Если уровень ПКТ в плазме находится в диапазоне 0,5–2 нг/мл, нельзя исключать системную инфекцию. В этом случае тест на

**Таблица 2. Шкала SOFA**

Оценка	Показатель	Количество баллов			
		1	2	3	4
Оксигенация	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	<400	<300	<200	<100
Сердечно-сосудистая система	Среднее АД, мм рт.ст. или вазопрессоры, мкг/кг/мин	<70	Дофамин<5 или добутамин	Дофамин 5–15 или норадреналин<0,1	Дофамин>15 или норадреналин>0,1
Коагуляция	Тромбоциты, тыс./мкл	<150	<100	<50	<20
Печень	Билирубин, ммоль/л	20–32	33–101	102–201	>204
Почки	Креатинин, мкмоль/л	100–171	171–299	300–440	>440
Центральная нервная система	Шкала Глазго, баллы	13–14	10–12	6–9	<6

**Таблица 3. Шкала комы Глазго**

Больной не интубирован		Больной интубирован, проводится ИВЛ, не седатирован		
A	Открытие глаз произвольное	4	Открытие глаз произвольное	4
	на словесную команду	3	на словесную команду	3
	на боль	2	на боль	2
	отсутствует	1	отсутствует	1
B	Словесный ответ ориентированная речь	5	Словесный ответ кажется способным говорить	5
	спутанная речь	4		
	бессвязные слова	3	кажется способным на ответы	3
	непонятные звуки	2		
	отсутствует	1	отсутствует	1
C	Двигательный ответ выполняет команды	6	Двигательный ответ выполняет команды	6
	целенаправленный на боль	5	целенаправленный на боль	5
	нецеленаправленный на боль	4	нецеленаправленный на боль	4
	тоническое сгибание на боль	3	тоническое сгибание на боль	3
	тоническое разгибание на боль	2	тоническое разгибание на боль	2
	отсутствует	1	отсутствует	1

Количество баллов по шкале комы Глазго (A+B+C) \_\_\_\_\_

**Таблица 4. Справочные значения концентрации прокальцитонина**

Группа	ПКТ, нг/мл
Здоровые люди	<0,5
Хронические воспалительные процессы и аутоиммунные заболевания	<0,5
Вирусные инфекции	<0,5
Локальные бактериальные инфекции	<0,5
Синдром системной воспалительной реакции, множественные травмы, ожоги	0,5–2,0
Тяжелые бактериальные инфекции, сепсис, полиорганная недостаточность	>2,0 (обычно 10–100)

ПКТ нужно повторить в течение 6–24 ч ( см. табл. 5).

Повторно проводить измерение ПКТ следует:

- в течение 6–24 ч для дифференциальной диагностики сепсиса, в случае, если концентрация только слегка повышена (менее 2 нг/мл) и/или если у пациента наблюдаются клинические признаки сепсиса.
- каждые 24 ч

- пациентам с риском развития сепсиса и нарушения функции органов;  
- септическим пациентам для оценки ответа пациента на терапию.

Анализ данных литературы, имеющихся на сегодняшний день, позволяет считать уровень ПКТ плазмы объективным маркером бактериальной природы сепсиса, с помощью которого

возможны дифференциальная диагностика ССВР, оценка тяжести состояния больного и мониторинг эффективности антимикробной терапии. Следует помнить, что использование прокальцитонинового теста не заменяет, а дополняет комплекс клинико-лабораторных данных и наиболее оправдано в сложных клинических ситуациях.

Таблица 5. Клиническая интерпретация результатов определения прокальцитонина

ПКТ, нг/мл	Интерпретация	Тактика
<0,5	Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок исключаются. Необходимо исключить наличие очага локализованной инфекции	Наблюдение; назначение дополнительных лабораторных и инструментальных исследований
0,5–2	Инфекция и сепсис возможны. Тяжелый сепсис и септический шок маловероятны, необходимы исследования в динамике	Установить причину увеличения концентрации ПКТ. Поиск очага инфекции. Рассмотреть необходимость антибактериальной терапии
2–10	Высокая вероятность ССВР, связанного с бактериальным инфекционным осложнением	Установить причину увеличения концентрации ПКТ. Интенсивный поиск очага инфекции. Начать специфическую и поддерживающую терапию. Необходима антибактериальная терапия
>10	Высокая вероятность тяжелого сепсиса и септического шока. Высокий риск развития полиорганной дисфункции	Поиск очага инфекции. Начать специфическую и поддерживающую терапию. Интенсивное лечение строго необходимо

### Микробиологическая диагностика бактериемии

Бактериemia — присутствие возбудителя в системном кровотоке — является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Отсутствие бактериемии не должно влиять на постановку диагноза при наличии обозначенных выше критериев сепсиса. Даже при самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современных технологий детекции микроорганизмов частота положительных результатов, как правило, не превышает 45 %.

Выделения микроорганизма из крови (в норме — стерильной жидкости), обычно, достаточно для постановки этиологического диагноза. При выделении типичных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибы, для постановки диагноза достаточно одной положительной гемокультуры. При выделении микроорганизмов, которые являются кожными сапрофитами и могут контаминировать образец (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуется две положительные гемокультуры.

При проведении микробиологической диагностики следует строго соблюдать следующие правила.

1. Кровь для исследования необходимо забирать до начала

антибактериальной терапии. Если антибактериальная терапия уже начата, по возможности, следует отменить антибиотики, минимум, на 24 ч, после чего выполнить забор крови. При невозможности отмены антибактериальных препаратов кровь следует забирать непосредственно перед очередным введением препарата.

2. Необходимо произвести забор минимум двух проб крови из разных вен верхних конечностей с интервалом в 30 мин. Оптимальным является забор трех проб крови, что существенно повышает вероятность выявления возбудителя. В исследованиях было показано, что большее количество проб не имеет преимуществ перед трехкратным забором в плане частоты выявления возбудителей. Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода.

3. Кровь для исследования необходимо забирать из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии.

Не допускается забор крови из катетера, кроме случаев подозрения на катетер-ассоциированный сепсис. Для этого следует провести количественное бактериологическое исследование крови, полученной из интактной периферической вены и через подозрительный катетер. Если из обоих образцов выделяется один и тот же микроорганизм, а количество соотношение объемности образцов из катетера и вены равно или более 5, то катетер, по всей видимости, является источником сепсиса. Чувствительность данного метода диа-

гностики составляет более 80 %, а специфичность достигает 100 %.

4. Оптимальным является использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами, а не флаконов с питательными средами, закрытыми ватно-марлевыми тампонами, приготовленными в лаборатории. Среда лабораторного приготовления недостаточно стандартизована, и частота выделения микроорганизмов из крови при их использовании существенно ниже. Кроме того, при открывании крышки флакона и внесении образца крови из шприца существует опасность контаминации питательной среды микрофлорой воздуха. В коммерческих флаконах создается отрицательное давление, что обеспечивает поступление строго определенного количества крови без контакта с окружающей средой при использовании переходной системы с иглами на противоположных концах катетера.

5. Забор крови из периферической вены следует проводить с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте венепункции обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение минимум 1 мин. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70 % спиртом. Пункцию вены следует проводить только после полного высыхания антисептика, причем нельзя пальпировать её после дезинфекции кожи. При проведении венепункции используют стерильные перчатки. Крышку



флакона со средой обрабатывают спиртом. Для каждой пробы забирают 10 мл крови.

Клиническая значимость регистрации бактериемии может заключаться:

- в подтверждении диагноза и определении этиологии инфекционного процесса;
- в доказательстве механизма развития сепсиса (например катетер-ассоциированная инфекция);
- в аргументации тяжести течения патологического процесса (*Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) для некоторых ситуаций;
- в обосновании выбора схемы антибиотикотерапии;
- в оценке эффективности терапии.

Роль ПЦР в диагностике бактериемии и интерпретация полученных результатов остаётся

неясной для практического применения.

**Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови**

Одним из главных факторов, запускающим системную воспалительную реакцию, является эндотоксин (ЭТ) грамотрицательных бактерий, являющийся облигатным липополисахаридом (ЛПС) бактериальной стенки. Структурно эндотоксин состоит из длинной цепи жирной кислоты (липид А) и полисахаридного ядра, которые одинаковы у всех грамотрицательных бактерий. К сердцевине ядра прикреплена вариабельная углеводная цепочка (О-антиген). О-антиген уникален для каждой бактерии и определяет её серотип. Высокая биологическая активность ЛПС бактериальной стенки обуславливает

тяжелые осложнения грамотрицательных инфекций.

В МЭС 211184 «Тяжелый сепсис» (SOFA≥4) для реанимации предусмотрена возможность экстракорпоральной детоксикации, в том числе селективной сорбции эндотоксина. Для определения показаний и оценки эффективности этой процедуры предусмотрено определение уровня эндотоксина в крови. Оно может быть выполнено различными способами.

Эталонным является LAL-тест, основанный на способности ЭТ вызывать коагуляцию некоторых белков, содержащихся в лизате амёбоцитов. Он широко применяется для обнаружения ЭТ в фармацевтической практике и с этой целью включен в фармакопеи целого ряда стран, в том числе и в фармакопею Российской Федерации. В России в настоящее

**Таблица 6. Расширенные диагностические критерии сепсиса (инфекция, предполагаемая или подтвержденная, в сочетании с несколькими из следующих критериев)**

Общие критерии
Гипертермия, температура >38,3 °C
Гипотермия, температура <36 °C
Частота сердечных сокращений >90 уд./мин (>2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона)
Тахипноэ
Нарушение сознания
Необходимость инфузионной поддержки (>20 мл/кг за 24 ч)
Гипергликемия (>7,7 ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета
Критерии воспаления
Лейкоцитоз >12 · 10 <sup>9</sup> /л
Лейкопения <4 · 10 <sup>9</sup> /л
Сдвиг в сторону незрелых форм (>10%) при нормальном содержании лейкоцитов
Содержание С реактивного белка в крови >2 стандартных отклонений от нормы
Содержание прокальцитонина в крови >2 стандартных отклонений от нормы
Гемодинамические критерии
Артериальная гипотензия: АД <sub>сисст</sub> <90 мм рт. ст., АД <sub>ср</sub> <sup>1)</sup> <70 мм рт. ст. или снижение АД <sub>сисст</sub> более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых) или снижение АД <sub>сисст</sub> , как минимум, на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы
Сатурация S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> >70%
Сердечный индекс >3,5 л/мин/м <sup>2</sup>
Критерии органной дисфункции
Артериальная гипоксемия PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300
Острая олигурия <0,5 мл/кг·ч
Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%).
Нарушения коагуляции: АЧТВ>60 с или МНО>1,5
Тромбоцитопения <100 · 10 <sup>9</sup> /л
Гипербилирубинемия >70 ммоль/л
Парез кишечника (отсутствие кишечных шумов)
Показатели тканевой гипоперфузии
Гиперлактатемия >1 ммоль/л
Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей

Примечание. АД<sub>сисст</sub> — систолическое артериальное давление, АД<sub>ср</sub> — среднее артериальное давление; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение

время разрешен к производству, продаже и применению набор реагентов для определения общего ЭТ грамотрицательных бактерий методом активированных частиц в сыворотке крови человека (МАЧ-общий). В результате взаимодействия компонентов набора, основой которого являются полимерные химические микросферы, прочно связанные с моноклональными антителами, с эндотоксин-содержащей сывороткой образуется комплекс «антитело—антиген». Реакция оценивается визуально по степени активирования частиц. Таким образом, он является полуколичественным тестом, что значительно снижает его практическую значимость [20].

В процессе диагностики, особенно при не установленном инфекционном очаге, целесообразно ориентироваться на расширенные клинико-лабораторные критерии сепсиса (табл. 6) [9].

### Заключение

На современном этапе сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем современной медицины. Наши представления о природе септического процесса принципиально изменились за последние 30 лет, и эволюция этих представлений продолжается. Программа диагностики и лечения сепсиса многоцелевая и разноплановая. С целью стандартизации и конкретизации диагностической и лечебной программ при тяжелом сепсисе, реализации на практике принципов доказательной медицины и международных рекомендаций, а также финансового обеспечения лечебно-диагностического процесса были разработаны медико-экономические стандарты (МЭС) по лечению тяжелого сепсиса.

Мы надеемся, что применение на практике изложенных в методических рекомендациях современных принципов диагностики сепсиса и принципов применения медико-экономических стандартов по лечению тяжелого сепсиса, в конечном итоге, приведет к снижению летальности при тяжелом сепсисе в Санкт-Петербурге.

Вопросы для самоконтроля.

1. К какой категории диагнозов относится сепсис?

2. Каковы результаты работы Согласительная конференция Американской ассоциации пульмонологов и Общества специалистов критической медицины — FCCP/SCCM в 1991 г?

3. Когда был утвержден первый в России стандарт оказания медицинской помощи больным с септицемией?

4. Сколько вариантов медико-экономических стандартов (МЭС) по лечению тяжелого сепсиса действуют в настоящее время на территории Санкт-Петербурга?

5. В каком случае к пациенту может быть применен МЭС 211184?

6. Куда должен быть помещен больной в стационаре при постановке диагноза «тяжелый сепсис»?

7. Каковы факторы риска развития тяжелого сепсиса?

8. При каких условиях может быть прекращено лечение по МЭС категории «тяжелый сепсис»?

9. Критерии диагноза «тяжелый сепсис».

10. Что оценивается с помощью шкалы SOFA?

11. Какова тактика врача при концентрации ПКТ в крови в диапазоне 2–10 нг/мл?

12. В чем заключается клиническая значимость регистрации бактериемии?

13. Какой тест должен быть выполнен для определения показаний к проведению селективной сорбции эндотоксина (ЛПС)?

14. На какие группы делятся расширенные диагностические критерии сепсиса?

### Литература

1. <http://www.globalsepsisalliance.org/world/>
2. Vogel T.R. Update and Review of Racial Disparities in Sepsis // *Surgical Inf.* 2012. Vol. 13, № 4.
3. Распоряжение Комитета по здравоохранению от 16.08.2007 № 393-р «О совершенствовании организации медицинской помощи больным тяжелым сепсисом в Санкт-Петербурге».
4. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* // *Chest*. 1992 Vol. 101 (6). P. 1644–1655.
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от

19.10.2007 № 659 «Стандарт оказания медицинской помощи больным стрептококковой септицемией, другой септицемией, кандидозной септицемией (при оказании специализированной помощи)»

6. <http://opec.ru/data/2010/04/07/1233450867/>

7. <http://www.bometounbealth.wikispaces.com>

8. <http://www.health.gov.au/inter-net/main/publishing.nsf>

9. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: *Практ. рук.-во / Под ред. В.С.Савельева, Б.П.Гельфанда. 2-е изд., доп. и пер. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.*

10. <http://www.norddrg.net>

11. Vincent J.-L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure // *Intens. Care Med.* 1996. Vol. 22. P. 707–710.

12. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 04.05.2009 № 265-р «Об утверждении Порядка разработки медико-экономических стандартов Санкт-Петербурга».

13. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 08.02.2012 № 58-р «Об утверждении медико-экономических стандартов»

14. Ефимова И.С. Генерализованные воспалительные осложнения при вторичном и третичном перитоните: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 2007.

15. Белобородова Н.В. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности / Под ред. Н.В.Белобородовой, Д.А.Попова. М., 2008.

16. Клиническое применение прокальцитонина (ПКТ) для диагностики и мониторинга сепсиса // В.Р.А.Н.М.С. 2004.

17. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам. <http://www.euro.who.int>

18. Drew R.H. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program // *J. Manag. Care Pharm.* 2009. Vol. 15 (Suppl. 2). S. 18–23.

19. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36. P. 296–327.

20. Селективная адсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе / Под ред. проф. А.В.Ватазина. М.: Издатель И.В. Балабанов, 2011.

21. Гельфанд Б.Р., Шлятник С.А. Хирургические инфекции: руководство / Под ред. И.А.Ерьюхина. СПб: Питер, 2003.

# Опыт разработки и внедрения локального протокола антибактериальной терапии сепсиса

С. А. Шляпников, Н. Р. Насер

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;  
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Разработаны и внедрены в практику пациент- и стационар-адаптированные протоколы эмпирической антибактериальной терапии. Проведен анализ внедрения в клиническую практику протоколов, разработанных по рекомендуемой методике (учет локального мониторинга и стратификации пациентов по риску носительства антибиотикорезистентных штаммов) и показано, что следование принципам, изложенным в протоколах повышает адекватность эмпирической антибактериальной терапии, позволяет улучшить клинические результаты лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями и осложнениями, благоприятно влияет на состояние антибиотикорезистентности госпитальной флоры и является экономически целесообразными.

**Ключевые слова:** рациональная антимикробная терапия, антибиотикорезистентность, протоколы эмпирической антибактериальной терапии

## Experience in the development and implementation of local protocol of antibiotic therapy of sepsis

S. A. Shlyapnikov, N. R. Nasser

I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg;  
North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

The patient and hospital-oriented protocols of empirical antibacterial therapy are developed and introduced in practice. The analysis of introduction is carried out to clinical practice of the protocols developed by the recommended technique (the accounting of local microbiological monitoring and stratification of patients on risk of the antibiotic resistance strains) and is shown that the following to the principles stated in protocols increases adequacy of empirical antibacterial therapy, improve clinical outcomes of treatment of patients with surgical infections and has favorably influences of an antibiotic resistance of hospital flora and economic benefits.

**Key words:** rational antimicrobial therapy, antibiotic resistance, protocols

Актуальной проблемой лечения инфекционно-воспалительных заболеваний становится появление возбудителей, устойчивых к антимикробным средствам. Подобные тенденции отмечают и во внебольничной среде, но в стационарах, где антимикробные препараты используются наиболее широко, эта проблема стоит крайне остро. Все больше в медицинской литературе появляется сведений о выделении микроорганизмов, устойчивых ко многим антимикробным средствам, а порой и ко всем, имеющимся в арсенале клинициста — так называемые панрезистентные штаммы микробов [1]. На практике, это в первую очередь приводит к запоздалому назначению адекватной антимикробной терапии и, соответственно, к худшим результатам лечения [2–6]. Во-вторых,

применение несоответствующего антибиотика и нерациональное применение антимикробных препаратов в целом, как то применение без показаний, применение в недолжной дозировке или режиме, приводит к селекции резистентных штаммов [7]. Формируется порочный круг, где нерациональное применение антибиотиков усиливает риск неадекватного их применения в последующем и ухудшает результаты лечения пациентов [8].

Появление и нарастание антибиотикорезистентности микроорганизмов является естественным природным процессом, но тот объем антибиотиков, который используется во всех отраслях, вне- и внутрибольничной сфере, высокая доля нерационального применения данного вида лекарственных препаратов, привело к резкому усилению скоро-

сти приобретения микробами устойчивости к антибиотикам. В настоящее время, в стационарах пациенты погибают от инфекций, вызванных возбудителями, устойчивыми ко всем известным антимикробным средствам [9]. Учитывая тот факт, что в ближайшее время на фармацевтическом рынке не ожидается появления инновационных антимикробных средств, которые бы смогли решить проблему лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, необходимо принимать срочные меры по рационализации применения оставшихся антимикробных препаратов и направлять силы на сдерживание роста антибиотикоустойчивости наиболее значимых возбудителей, особенно госпитальных инфекций, исходно являющихся достаточно проблемными в плане подбора

адекватной схемы. С этой точки зрения, большой интерес представляет система по контролю за использованием антибактериальных средств в стационаре или в оригинале программа Antibiotic Stewardship Guidelines, предложенная T.H. Dellit и соавт. в 2007 г., задачей которой было оптимизирование применения антимикробных средств в стационарах [10–14]. В дальнейшем, применение на практике разработок авторов показало эффективность предлагаемых подходов, упорядочение применения антимикробных средств, улучшение микробного профиля стационаров, экономическую целесообразность методик. Все вышперечисленное, а также проведенный анализ микробного профиля стационара, показавший крайне высокие цифры устойчивости госпитальных штаммов возбудителей к антимикробным средствам, послужил основой проведения собственного исследования и внедрения в практику принципов Antibiotic Stewardship, в первую очередь системы ограничения использования антимикробных средств (формулярная система) путем создания локальных протоколов (рекомендаций) по эмпирической антибактериальной терапии наиболее актуальных для стационара инфекционно-воспалительных заболеваний и осложнений [15]. Также рекомендации учитывали особенности самих пациентов, а именно возможные риски носительства проблемных по антибиотикочувствительности штаммов возбудителей, которые бы требовали иных подходов к выбору схемы эмпирической антибактериальной терапии.

### Материалы и методы

Работа проводилась в два этапа. На первом этапе было изучено 395 историй болезни пациентов с верифицированными диагнозами инфекционно-воспалительных заболеваний или осложнений (интраабдоминальной патологии, уроинфекции, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей) внебольничной и нозокомиальной природы, в основном хирургического профиля, находившихся на лечении в НИИ скорой

помощи им. И.И.Джанелидзе в 2010 г. Проведен анализ структуры основных возбудителей и профиль их чувствительности к антибактериальным препаратам, проанализированы ситуации выделения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, проанализированы основные, описанные в специальной литературе, факторы риска выявления антибиотикорезистентных штаммов у возбудителей.

Среди общих упоминаемых факторов риска выделения антибиотикорезистентных штаммов были проанализированы природа инфекции, возраст, наличие хронической, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации — сердечно-сосудистая либо дыхательная недостаточность, сахарный диабет, наличие онкологического заболевания, глюкокортикоидная или цитостатическая терапия в анамнезе, эпизоды предшествующего амбулаторного и/или стационарного лечения и операций, предшествующий прием антибактериальных препаратов, тяжесть общего состояния (по шкале SOFA), низкий нутритивный статус, невозможность проведения адекватной санации очага инфекции. Проанализировать другие, упоминаемые в медицинской литературе факторы риска (тяжелая печеночная либо почечная недостаточность, хронический перитонеальный или гемодиализ, химиотерапия в анамнезе, ситуации врожденного или приобретенного иммунодефицита, ВИЧ-инфекция, поступление пациентов из домов престарелых) не представилось возможности в связи с ограниченным числом наблюдений данной категории пациентов в выборке.

Проведенный кластерный анализ факторов риска позволил выделить три принципиальных группы пациентов по факту выделения антибиотикорезистентных штаммов. В формировании групп достоверно обозначены такие факторы, как природа инфекции (внебольничная или внутрибольничная), наличие или отсутствие антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, наличие в анамнезе предшествующих госпитализаций/операций, нали-

чие предшествующего приема антибактериальных препаратов, возраст пациента.

Сформированная группа внутрибольничных инфекций с наличием антибиотикорезистентных штаммов была ожидаема и лишь в очередной раз подтвердила значимость антибиотикорезистентности в практике нозокомиальных инфекций.

Принципиальным моментом явилось появление новой группы пациентов, пациентов с внебольничными инфекциями, связанными с антибиотикорезистентными штаммами возбудителей. В выделении данной группы пациентов достоверно значимы оказались пожилой возраст (старше 60 лет), наличие в анамнезе предшествующих (за 6 мес) госпитализаций и предшествующего приема антибактериальных препаратов ( $p=0,000$ ). При проведении статистического анализа сравнения сформированных групп были дополнительно получены достоверные различия в тяжести течения заболевания при разном уровне антибиотикорезистентности, что позволило в качестве стратификационных критериев выделить и этот фактор.

В итоге четко обозначились три группы пациентов с различным риском выделения антибиотикорезистентных возбудителей и соответствующими клиническими предикторами вероятности этиологической значимости резистентных микробов: 1-я группа — пациенты с внебольничной инфекцией и отсутствием риска носительства антибиотикорезистентных возбудителей (молодой возраст, в анамнезе нет предшествующих госпитализаций/операций, нет предшествующего приема антибактериальных препаратов (АБП), нетяжелое течение основного инфекционного заболевания); 2-я группа — пациенты с внебольничной инфекцией и высоким риском носительства антибиотикорезистентных возбудителей (пожилой возраст, в анамнезе есть предшествующие госпитализации/операции, есть предшествующий прием АБП, тяжелое течение основного инфекционного заболевания — тяжелый сепсис, септический шок);

3-я группа — пациенты с внутрибольничными инфекциями, возбудитель которых определенно антибиотикорезистентен.

В результате проведенного изучения профиля антибиотикорезистентности возбудителей в разных стратификационных группах, было получено, что в сравнении с возбудителями, выявленными у пациентов 1-й группы, характеризующихся высокой чувствительностью к антибиотикам, возбудители, выделенные во 2-й группе пациентов часто отличались устойчивостью к основным, традиционно применяемым антибиотикам: 12% штаммов кишечной палочки оказались продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), следовательно, устойчивыми ко всем цефалоспорином, у 10% определяли устойчивость к аминогликозидам и у 12% — ко фторхинолонам. Профиль антибиотикорезистентности госпитальной флоры (3-я группа) характеризовался крайне не высокой устойчивостью к антимикробным препаратам, эффективными были только препараты резерва (карбапенемы, ингибитор-защищенные цефалоспорины).

На основе полученных данных были разработаны стратифицированные протоколы эмпирической антибактериальной терапии наиболее значимых инфекционно-воспалительных патологий, в которых были прописаны конкретные схемы эмпирической антибактериальной терапии для отдельных групп пациентов в зависимости от риска носительства антибиотикорезистентных штаммов.

### Результаты и обсуждение

На втором этапе был проведен анализ внедрения протоколов антибактериальной терапии в практику. Второй этап носил характер проспективного исследования и основывался на изучении течения хирургических инфекционных заболеваний у 165 пациентов, с отдельным анализом группы пациентов с интраабдоминальными инфекциями (140 пациентов). В группу исследования входили пациенты, которым проводили эмпирическую антибактериальную терапию в

соответствии с принципами, изложенными в протоколах; группу контроля составили пациенты, у которых назначенная схема АБТ не соответствовала рекомендуемой в пособии. В первую очередь, проанализировано, как применение на практике разработанного протокола повлияло на адекватность назначения антибиотиков (насколько соответствует схема АБТ, назначенная согласно протоколу, впоследствии выделенному причинно-значимому возбудителю и есть ли различия при традиционной практике назначения антимикробных средств). В результате проведенного анализа выявлено, что при назначении эмпирической АБТ согласно протоколу соответствие антибиотика впоследствии выделенному микроорганизму определяется в 88% случаев, в отличие от клинических ситуаций, когда АБТ не соответствовала протоколу и соответствие антибиотика и микроорганизма определялось только в 32% ( $p < 0,05$ ), табл. 1, 2.

При отдельном изучении группы пациентов с интраабдоми-

нальными инфекциями эти соотношения оказались равными 89% при соблюдении протокола против 36% при традиционном назначении антимикробных препаратов ( $p < 0,05$ ).

В случае выделения проблемных по антибиотикорезистентности штаммов возбудителей, как правило, процент соответствия антибиотика и микроба ниже. Даже в случае следования протоколу при выборе схемы антибактериальной терапии это не гарантирует абсолютное совпадение. По результатам исследования (табл. 3), вероятность совпадения спектра назначенного антибиотика и возбудителя, в случае если микроорганизм характеризуется проблемной антибиотикочувствительностью равен 71% при следовании рекомендациям протокола и 8% в группе контроля, когда не учитываются рекомендации.

В дальнейшем была изучена клиническая эффективность применения новых протоколов, на основе изучения влияния на летальность, развитие осложне-

**Таблица 1. Число случаев соответствия эмпирической антибактериальной терапии выделенному возбудителю в разных группах (при всех видах исследованных нозологий — пневмонии, интраабдоминальные инфекции, уроинфекции, инфекции кожи и мягких тканей)**

Группа пациентов	Природа инфекции	Соответствие антибиотика и микроорганизма		Всего
		нет, абс. число	есть, абс. число (%)	
Контрольная, $n=73$	Внебольничная	30	22 (42)	52
	Внутрибольничная	20	1 (5)	21
	Всего	50	23 (32)	73
Исследования, $n=91$	Внебольничная	7	64 (90)	71
	Внутрибольничная	4	16 (80)	20

**Таблица 2. Число случаев соответствия эмпирически антибактериальной терапии выделенному возбудителю в разных группах (при интраабдоминальных инфекциях)**

Группа пациентов	Природа инфекции	Соответствие антибиотика и микроорганизма		Итого
		нет, абс. число	есть, абс. число (%)	
Контрольная, $n=58$	Внебольничная	27	20 (43)	47
	Внутрибольничная	10	1 (9)	11
	Всего:	37	21 (36)	58
Исследования, $n=82$	Внебольничная	6	63 (91)	69
	Внутрибольничная	3	10 (77)	13
<b>Всего</b>		<b>9</b>	<b>73 (89)</b>	<b>82</b>

**Таблица 3. Анализ соответствия антибиотика и выделенного микроба в группах исследования**

Группа пациентов	Наличие антибиотико-резистентных штаммов	Соответствие антибиотика выделенному возбудителю	
		не соответствует	соответствует
Контрольная (без протокола), n=73	Нет, n=36	16 (44%)	20 (56%)
	Есть, n=37	34 (92%)	3 (8%)
Исследования (по протоколу), n=92	Нет, n=58	2 (3%)	56 (97%)
	Есть, n=34	10 (29%)	24 (71%)

ний, длительность госпитализации, потребность в смене схем АБТ.

Как видно из представленных данных, назначение АБТ согласно протоколу позволяет добиться снижения летальности в общей группе больных с хирургическими инфекциями. Достоверность различий в уровне летальности в группах была статистически подтверждена (табл. 4).

В то же время, были получены данные, что при отдельном рассмотрении группы больных с интраабдоминальными инфекциями такой закономерности не выявляется (табл. 5), что, по-видимому, связано с тем, что неравноценна значимость антибактериальной терапии в комплексном лечении хирургической интраабдоминальной патологии и в лечении инфекций нижних путей и уроинфекции.

В результате сравнения уровня летальности в группе исследования и контрольной группе анализе наличия зависимости между фактом назначения антибактериальной терапии согласно протоколу и такими показателями как длительность госпитализации, продолжительность антибактериальной терапии, исход, развитие местных и генерализованных осложнений, соответствие антибактериального средства и при-

чинного микроорганизма было получено, что следование протоколу при выборе антибиотика статистически достоверно улучшает исход ( $p=0,007$ ), уменьшает вероятность развития местных и генерализованных осложнений ( $p=0,007$  и  $p=0,047$ ), повышает вероятность соответствия назначенного антибиотика впоследствии выделенному причинно-значимому возбудителю ( $p=0,000$ ). Также при следовании протоколу достоверно меньше отмечалась потребность в смене схем АБТ ( $p=0,001$ ). Полученные результаты подтверждают эффективность рекомендуемых принципов в выборе антибактериального препарата.

При анализе влияния использования рекомендуемого протокола уровень локальной антибиотикорезистентности госпитальной флоры были получены данные, показывающие благоприятное влияние предлагаемой методики, а именно: снизилась доля метициллин-резистентного стафилококка; наметилась тенденция к повышению чувствительности *Ps. aeruginosae* ко многим группам антибактериальных препаратов: аминогликозидам, цефоперазон/сульбактаму, антисинегнойным цефалоспорином 3-го поколения (цефтазидиму и цефепиму), карбапенемам, что

связано с проводимой политикой ограничения использования антибактериальных средств, обладающих антисинегнойной активностью, для лечения внебольничных инфекций и введением в протокол (формуляр) карбапенема без антисинегнойной активности (эртапенем); также повысилась активность цефоперазона/сульбактама в отношении грамотрицательной флоры – энтеробактерий, ацинетобактера [16, 17].

Фармакоэкономический анализ проводился на группе пациентов с внебольничными интраабдоминальными инфекциями. На первом этапе был проведен анализ характер антибактериальной терапии, применявшейся у пациентов контрольной группы, который показал, что половину случаев составляет применение препарата, у которого недостаточная активность в отношении причинно-значимого возбудителя, а вторую половину случаев назначения антибактериальной терапии в контрольной группе составляют эпизоды нерационального применения антибактериальных средств. Это, в первую очередь применение комбинаций антибактериальных средств, в состав которых входят препараты, не обладающие активностью в отношении потенциально возможных возбудителей, во-вторых, это неоправданное назначение препаратов широкого спектра действия. В первом случае отмечаются неоправданные расходы на препарат, в назначении которого нет необходимости. Во втором случае, назначение препарата с избыточно широким спектром действия противоречит принципу минимальной достаточности и в

**Таблица 4. Показатели летальности в группах (при всех изучаемых нозологиях)**

Группа пациентов	Природа инфекции	Исход		Итого	Летальность, %
		Число выживших	Число умерших		
Контрольная, n=73	Внебольничная	44	8	52	15
	Внутрибольничная	6	15	21	71
	Всего	50	23	73	31
Исследования, n=91	Внебольничная	64	7	71	10
	Внутрибольничная	14	6	20	30
	Всего	78	13	91	14

$p=0,007$

Таблица 5. Показатели летальности в группах исследования при интраабдоминальных инфекциях

Группа пациентов	Природа инфекции	Исход		Итого	Летальность, %
		Число выживших	Число умерших		
Контрольная, n=58	Внебольничная	43	4	47	8,5
	Внутрибольничная	4	7	11	63,6
	Всего	47	11	58	18,9
Исследования, n=82	Внебольничная	63	6	69	8,6
	Внутрибольничная	7	6	13	46,2
	Всего	70	12	82	14,6

p=0,228

Таблица 6. Сравнение стоимости медикаментозного лечения в группах исследования

Стоимость	Группа		Значимость различий
	контрольная	исследования	
Стартовая схема АБТ, сопутствующая терапия	1 027,57 руб.	927,07 руб.	p=0,7
Общая (АБП для стартовой схемы и препараты, назначенные для лечения осложнений, сопутствующая терапия)	1 522,25 руб.	1 117,22 руб.	p=0,01

дальнейшем чревато проблемой роста антибиотикорезистентности.

На втором этапе был проведен анализ затрат в исследуемой и контрольной группах, и были получены следующие данные: при сравнении затрат на антибактериальные препараты в обеих группах были получены следующие данные (табл. 6).

Достоверные различия в затратах на медикаментозное лечение (в том числе антибактериальную терапию) появлялись в случае осложненного течения послеоперационного периода: общие затраты на лекарственные средства в контрольной группе составили 1 522,25 руб., а в группе исследования – 1 117,22 руб. (p=0,01).

Более того, при сравнении длительности госпитализации в группах были получено, что средний койко-день в контрольной группе составил 11 сут, а в группе исследования – 8 сут. И различия оказались достоверны (p= 0,005), что определенно позволяет судить об экономической целесообразности применения на практике рекомендуемых протоколов, разработанных по предлагаемой методике.

### Заключение

Суммируя полученные в ходе проведенного исследования данные, следует заключить, что рекомендуемые принципы оптимизации эмпирической антибак-

Таблица 7. Сравнение длительности госпитализации в группах

Показатель	Группа пациентов		Значимость различий
	контрольная	исследования	
Длительность госпитализации, койко-дни	11	8	p=0,005

териальной терапии хирургических инфекций с применением протоколов, разработанных по рекомендуемой методике (учет локального мониторинга и стратификации пациентов по риску носительства антибиотикорезистентных штаммов) повышают адекватность эмпирической антибактериальной терапии и позволяют улучшить клинические результаты лечения пациентов с хирургическими инфекциями, благоприятно влияют на состояние антибиотикорезистентности госпитальной флоры и являются экономически целесообразными, так как позволяют сократить сроки госпитализации и уменьшить затраты на медикаментозное лечение в случае осложненного течения послеоперационного периода острых интраабдоминальных инфекций.

### Литература

1. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America // *Clin. infect. Dis.* 2009. Vol. 48. P. 1–12.
2. Cosgrove S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of

hospital stay, and health care costs // *Clin. infect. Dis.* 2006. Vol. 42 (Suppl. 2). P. S82–89.

3. Hyle P.E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum *b*-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Variability by site infection // *Arch. intern. Med.* 2005. Vol. 65. P. 1375–1380.

4. Kollef M.H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients // *Clin. infect. Dis.* 2000. Vol. 31 (Suppl. 4). P. 131–138.

5. Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al. Cooperative antimicrobial therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock // *Chest.* 2009. Vol. 136 (5). P. 1237–1248.

6. Harbarth S., Garbino J.K., Pugin J. et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effects on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis // *Amer. J. Med.* 2003. Vol. 115. P. 529–535.

7. Всемирная организация здравоохранения. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам / Европейское региональное бюро. 2011. EUR/RC61/Conf.Doc/7.

8. Козлов П.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ре-

нессанса антибиотиков // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотер.* 2011. Vol. 13(4). P. 322–334.

9. Livermore D.M. Has the era of untreatable infections arrived? // *J. antimicrob. Chemother.* 2009. Vol. 64 (Suppl. 1). P. 29–36.

10. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. Jr. et al. *Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship* // *Clin. infect. Dis.* 2007. Vol. 44. P. 159–177.

11. Allerberger F., Lechner A. *Optimization of Antibiotic Use in Hospitals – Antimicrobial Stewardship and the EU Project ABS International* //

*Chemotherapy.* 2008. Vol. 54(4). P. 260–267.

12. Curcio D. *Antibiotic Stewardship: Possibilities when resources are limited* // *Yearbook of intensive Care and Emergency Medicine*, ed. by J.-L. Vincent. 2010. P. 257–269.

13. DeMaria A., Hooton T.M. et al. *Antibiotic stewardship gaining traction: recommended models and resources* // *APUA Newsletter.* 2011. Vol. 29, № 1. P. 1–14.

14. Drew R.H. *Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program* // *J. Manag. Care Pharm.* 2009. Vol. 15 (Suppl. 2). P. S18–23.

15. Шлятников С.А., Насер Н.Р., Попенко Л.Н. Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных ин-

фекций в ОРИТ многопрофильного стационара // *Инфекции в хир.* 2009. Т. 7, № 1. С. 8–12.

16. Шлятников С.А., Насер Н.Р., Федорова В.В., Попенко Л.Н. Динамика антибиотикорезистентности актуальных для отделения интенсивной терапии и реанимации возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний // *Инфекции в хир.* 2013. Т. 11, № 1. С. 11–16.

17. Шлятников С.А., Федорова В.В., Насер Н.Р. Данные микробиологического мониторинга проблемных возбудителей в Санкт-Петербургском городском центре по лечению сепсиса // *Инфекции в хир.* 2013. Т. 11, № 3. С. 27–34.



# Полиорганная недостаточность, ССВР, ДВС-синдром и антитромбин III

Нехаев И. В., Приходченко А. О., Мазурина О. Г., Вяткин П. В., Ломидзе С. В., Сытов А. В.

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина

Значительная часть критических состояний осложняется развитием СПОН. Прогрессирование СПОН — одна из основных причин смерти больных в ОРИТ. Патогенез СПОН сложен. Диффузное внутрисосудистое образование фибрина, пропотевание его сквозь сосудистую стенку (DIFF- diffuse intravascular fibrin formation) и потребление антитромбина III — один из механизмов ее развития. Мониторинг уровня активности антитромбина III позволяет оценить степень воздействия повреждающего фактора (хирургическая травма, массивная кровопотеря, сепсис и т.д.) на организм, ориентироваться в состоянии пациента до проявления тяжелой органной дисфункции, предупредить ее развитие. По динамике его активности можно ориентироваться в течении и прогнозе СПОН. Фактически, уровень активности антитромбина III — экспресс-диагностика СПОН, как прокальцитонин при сепсисе, позволяющий ориентироваться в динамике инфекционного процесса, контролем над ним. Целью применения антитромбина III видится снижение системного воспаления и предупреждение развития полиорганной недостаточности.

**Ключевые слова:** антитромбин III, полиорганная недостаточность, ДВС-синдром, синдром системной воспалительной реакции (ССВР)

## Multiple organ failure, SIRS, thrombohemorrhagic syndrome and antithrombin III

I. V. Nekhaev, A. O. Prikhodchenko, O. G. Mazurina, P. V. Vyatkin, S. V. Lomidze, A. V. Sytov

Russian oncological scientific center named after N. N. Blokhin

A significant part of critical states is complicated by the development of MODS. Progression of MODS — one of the main causes of death of patients in the ICU. The pathogenesis of MODS complicated. Diffuse intravascular fibrin formation, propeptevanie it through the vascular wall (DIFF — diffuse intravascular fibrin formation) and consumption of antithrombin III — one of the mechanisms of its development. Monitoring the level of activity of antithrombin III to evaluate the impact of damaging factors (surgical trauma, massive blood loss, sepsis, etc.) on the body, guided in the patient's condition before the onset of severe organ dysfunction, prevent its development. According to the dynamics of its activity can navigate the course and prognosis of MODS. In fact, the level of activity of antithrombin III — express diagnostics MODS as procalcitonin in sepsis, which allows to navigate in the dynamics of infectious process control. The aim of the application of antithrombin III seems decline in systemic inflammation and preventing the development of multiple organ failure.

**Key words:** antithrombin III, multiple organ failure, disseminated intravascular coagulation, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) — следственное состояние после острого тяжелого воздействия на организм, «катастрофы» в организме, будь то сепсис, перитонит, деструктивный панкреатит, обширная хирургическая травма, политравма, массивные по глубине и площади ожоги, острая массивная кровопотеря и т.д. СПОН включает в себя: респираторный дистресс-синдром, острую почечную недостаточность, острую печеночную недостаточность, острую сердечно-сосудистую недостаточность, стресс-язвы желудочно-кишечного тракта, нарушение функции ЦНС (энцефалопатия), метаболические нарушения. Другие органы и системы при этом существенно изменяют активность своих

функций. Патологические изменения, возникающие в организме больных, сопровождаются, как правило, недостаточностью разных органов и систем, формируя преимущественно ту или иную клиническую картину в связи с избирательностью поражения. Одна из основных сложностей лечения СПОН заключается в том, что современная медицина не располагает информативными критериями прижизненной оценки обратимости или необратимости функциональных нарушений.

Разнообразные расстройства гомеостаза в критическом состоянии могут привести к диссеминированному внутрисосудистому тромбообразованию, впоследствии приводя к развитию СПОН. ДВС-синдром харак-

теризуется активацией свертывания крови по внешнему пути за счет активации тканевого фактора, недостаточным контролем свертывания физиологическими антикоагулянтами и активацией ингибитора плазминогена-1, опосредующего снижение процессов фибринолиза [1]. В совокупности эти изменения приводят к образованию фибриновых сгустков, окклюзии микрососудов и снижению доставки кислорода к органам и тканям. Данные изменения приводят к развитию синдрома полиорганной недостаточности [2]. ДВС-синдром наиболее часто осложняет течение сепсиса и травмы. В каждом состоянии активация свертывания крови начинается как адаптивная реакция организма, служащая для предотвращения

распространения микроорганизмов в системном кровотоке, ограничивая кровотоки/или стимулируя заживления раны [3]. Данный процесс в гипертрофированной форме представляет собой ДВС-синдром. ДВС-синдром характеризуется тяжелой коагулопатией потребления с развитием геморрагического диатеза, системной кровоточивости, приводящей к потреблению тромбоцитов и коагуляции белков.

ДВС-синдром в клинической практике встречается крайне редко, гораздо чаще наблюдается специфическая коагулопатия («лабораторный ДВС»), которая сопровождается и обуславливает патогенез критических состояний, связанных с развитием СПОН.

### Патогенез СПОН

Любая травма приводит к развитию мультифокальных патофизиологических процессов. Медиаторы занимают ведущее место в происхождении клеточных повреждений в органах и тканях. Их выброс зависит: от степени тяжести травмы и шока; активации различных медиаторных каскадов во время посттравматических (постоперационных) повреждений. Степень повреждений, возникающих в течение первых суток после травмы, влияет на исход ПОН. Медиаторы воспаления — показатели органных повреждений — служат для уточнения этого прогноза.

При ПОН основное значение имеют:

- бактериальные токсины;
- медиаторы воспаления (цитокины, система комплемента и т.д.);
- повреждение эндотелия;
- нарушения гомеостаза (активация свертывающей системы и др.);
- повреждение микроциркуляции [4, 5].

### Нарушение микроциркуляции

Гистологические признаки микрососудистых тромбозов и повреждения тканей при ДВС-синдроме у пациентов подтвердились в клинических и экспериментальных данных, результатов аутопсий. Степень некротического повреждения ткани зависит от распространенности и продолжительности тромбоза. Четкая корреляция была продемонстри-

рована также между тромбами и ишемическим повреждением тканей [6–8]. K. Shimamura и др. изучали характер распределения микротромбов во время 37 аутопсий больных с ДВС-синдромом. Они сообщили, что распространенность микротромбов по органам различна: легкие (100%), печень (94,6%), почки (75,5%), сердце (56,8%), поджелудочная железа (48,7%), надпочечники (32,4%) и желудочно-кишечный тракт (18,9%). Тромботические поражения головного мозга и кожи были также подтверждены при ДВС-синдроме [9, 10]. Кроме того, процесс тромбообразования в микроциркуляторном русле различных органов изучали в модели ДВС у животных, в которой кролики получили две внутривенные инъекции (с промежутком в 24 ч) липополисахарида (*LPS*), полученного из *Escherichia coli* (200 г/кг) [11]. Микротромбы впервые появились в печени, легких и селезенке (2 ч после второй инъекции) и только впоследствии появились и в других органах. Поражения быстро исчезали из синусоидов печени, но образовывались в других органах, например, в почках и легких. Эти исследования показывают патогенную роль микрососудистых тромбозов наблюдаемых при ДВС в развитии СПОН. Тем не менее, данная концепция не означает, что только сокращение доставки кислорода к клеткам и тканям, связанное с микрососудистыми тромбозами, приводит к летальным последствиям.

Г.В. Taylor и соавт. [12] показали, что полное ингибирование тромбообразования с ингибированием активности Ха-фактора не защищает бабуинов с *E. coli*-индуцированным сепсисом от органных недостаточности и смерти. Однако ингибирование микрососудистой коагуляции с ингибированием активной части VIIa-фактора с антителами к тканевому фактору или с ранним лечением в виде ингибиции внешнего пути коагуляции (тканевого фактора), спасает примерно 70% этих животных от СПОН и смерти [13–15]. Таким образом, и воспаление, и микротромбообразование, обуславливают плохой прогноз, наблюдаемый у больных с ДВС.

### Цитокины

ДВС-синдром связан с активацией свертывания крови и воспалительных каскадов [1]. Основные связи между провоспалительными цитокинами и микротромбообразованием включают в себя активацию свертывания крови, угнетение антикоагуляции и фибринолиза. Последние данные свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины (например, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , *IL-1*, и *IL-6*) — важнейшие медиаторы воспаления, регулируют процесс микротромбообразования [1, 16, 17].

Взаимодействие провоспалительных цитокинов с регуляторами тромбообразования, таких как тромбоциты, лейкоциты и эндотелий, показаны на *рис. 1* [18].

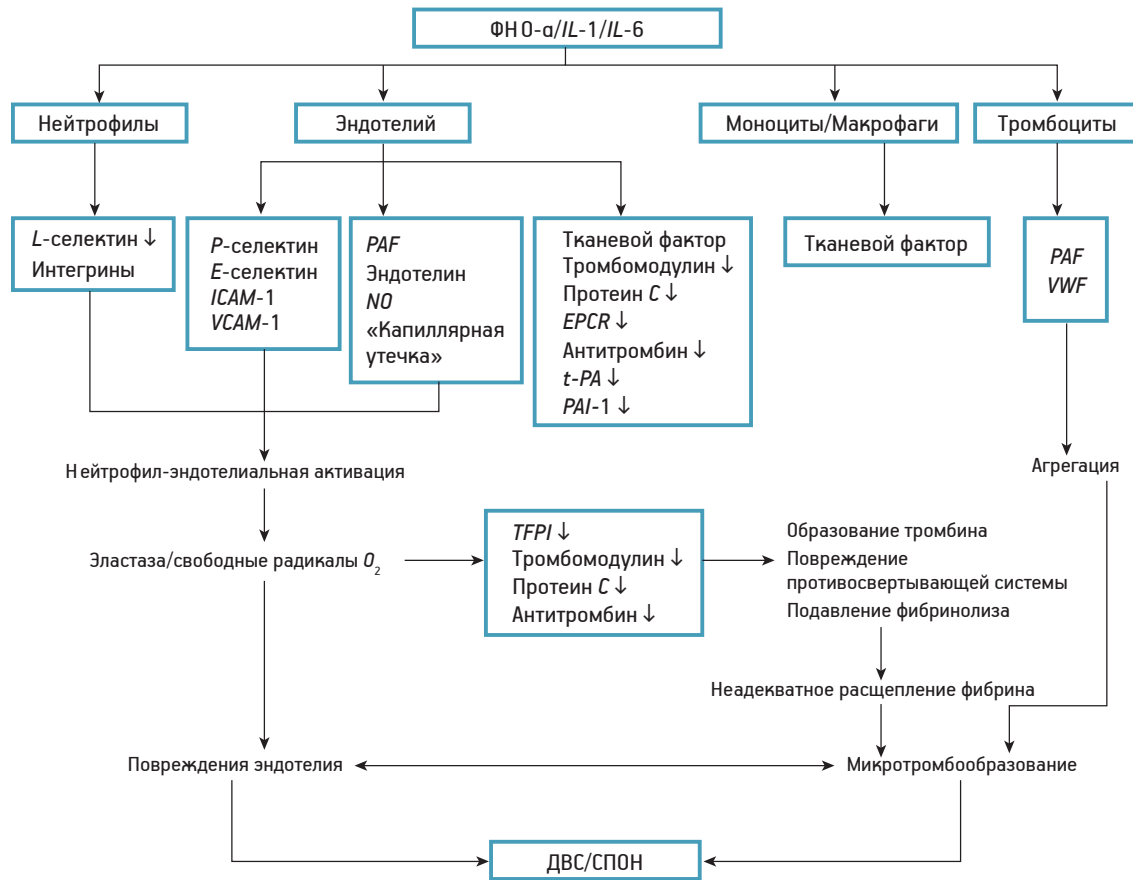
### Нейтрофилы и эндотелий

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками играет ключевую роль в повреждении эндотелия, вследствие воспалительной реакции [19]. Молекулы адгезии, такие как селектины, интегрины и суперсемейство иммуноглобулинов, опосредуют взаимодействие между нейтрофилами и эндотелием, а также между тромбоцитами и эндотелием. *TNF* (фактор некроза опухолей), *IL-1* и тромбин могут инициировать синтез и экспрессию *E*-селектина или приводить к быстрой экспрессии *P*-селектина в эндотелиальных клетках, что приводит к адгезии нейтрофилов и активации эндотелия [20, 21]. Кроме того, *P*-селектин ускоряет тромбообразование путем активации лейкоцитов и тромбоцитов, ускоряет также их взаимодействие и экспрессию тканевого фактора на моноцитах [22].

После адгезии нейтрофилы выделяют ряд ферментов, таких как миелопероксидаза, катепсин *G* и эластаза из эозинофильных гранул, и вырабатывают активные формы кислорода, которые вызывают активацию эндотелия или его повреждение [23, 24]. Изменение конфигурации эндотелиальной клетки (денудация) приводит к появлению на ее поверхности прокоагулянтных субэндотелиальных элементов, таких как коллаген, фактор фон

**Рис. 1. Взаимодействие провоспалительных цитокинов и регуляторов тромбообразования, таких как тромбоциты, нейтрофилы, макрофаги/моноциты и эндотелия.**

ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухолей  $\alpha$ ; IL-1 — интерлейкин-1; IL-6 — интерлейкин-6; ICAM-1 — внутриклеточная молекула адгезии-1; VCAM-1 — молекула адгезии сосудистой клетки; PAF — фактор активации тромбоцитов; NO — оксид азота; EPCR — эндотелиальный рецептор протеина C; t-PA — тканевой активатор пламиногена; PAI-1 — ингибитор активатора пламиногена-1; VWF — фактор фон Виллебранда; TFPI — ингибитор тканевого фактора; СПОН-синдром полиорганной недостаточности



Виллебранда (VWF) и фибронектин [25].

Эти процессы (воспаление, нейтрофил-эндотелиальная активация и, как следствие, повреждение эндотелия) являются ключевыми элементами микротромбообразования, эндотелиальной проницаемости (синдрома «капиллярной утечки») и развития полиорганной недостаточности при сепсисе [26, 27].

**Рецепторы, активируемые протеиназами (Protease-Activated Receptors-PAR)**

PAR-рецепторы играют важную роль во взаимодействии между воспалением и коагуляцией [28, 29]. Описано четыре вида этих рецепторов: PAR-1, PAR-2, PAR-3, PAR-4. Тромбин (фактор IIa) активирует PAR-1, PAR-3, PAR-4, в то время как комплекс «тканевой фактор—фактор VIIa» и тройной комплекс «тканевой фактор—фактор VIIa—фактор Ха» явля-

ются селективными лигандами для PAR-2. Кроме того, комплекс «тканевой фактор/фактор VIIa/ фактор Ха» активирует PAR-1 [30, 31]. Существуют противоречивые доказательства об участии PAR в процессах воспаления и в процессах микротромбообразования при эндотоксемии и сепсисе [32, 33]. Отношения между PAR, воспалением и ДВС приведены на рис. 2 [18].

В таблице показана роль PAR-рецепторов в процессах коагуляции и воспаления. Факторы свертывающей системы крови активируют PAR-рецепторы, происходит активация медиаторов воспаления, тромбоцитов и коагуляции, дисфункция противосвертывающей системы и активация фибринолиза.

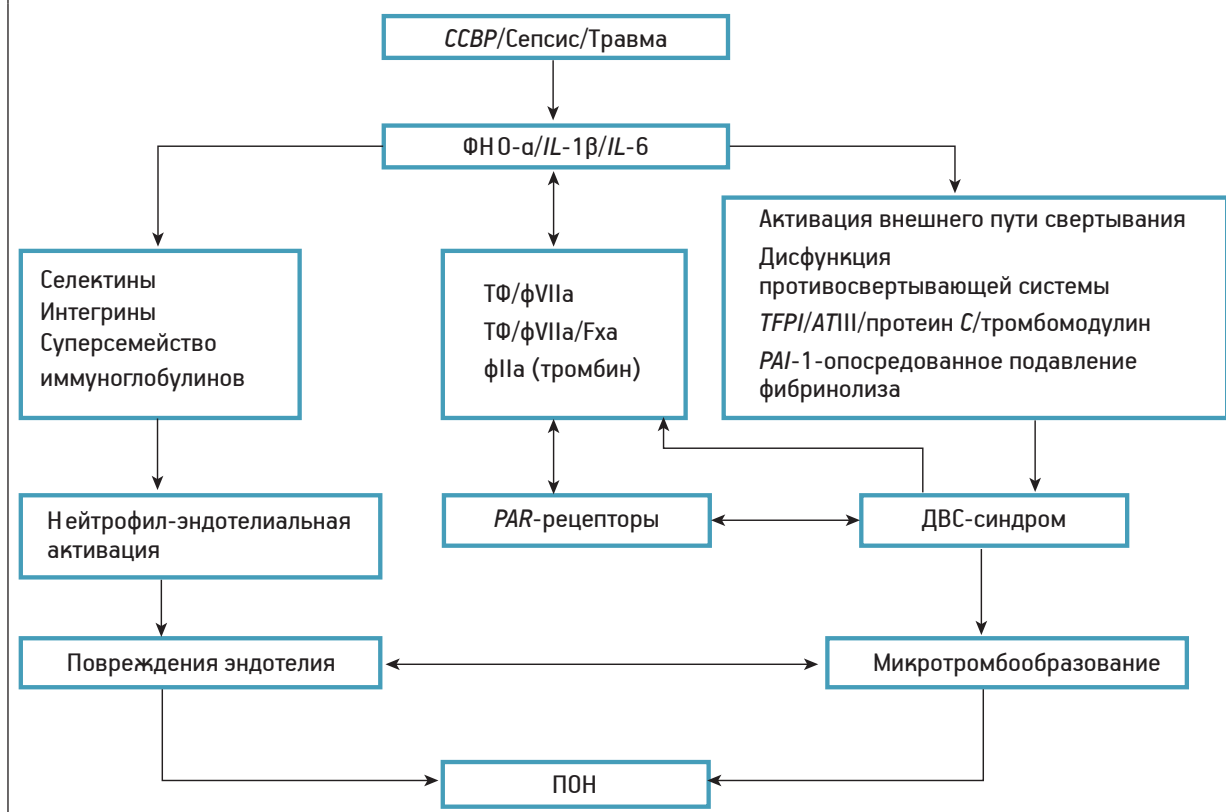
**Группа высокоподвижных белков и ADAMTS 13**

Группа высокоподвижных белков (High-mobility group box 1

protein) — это многочисленные внутриядерные белки, дефицит которых известен как предиктор смертельного исхода при эндотоксемии. (34) Они ингибируют протеин C, тромбин-тромбомодулиновый комплекс и активируют экспрессию тканевого фактора *in vitro*, что приводит к отложению фибрина в почечных клубочках. Это ассоциировано с повышенной смертностью при сепсисе у крыс. (35) Результаты исследований показывают, что белки данной группы могут способствовать микротромбообразованию при ДВС-синдроме. ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 — ADAM-пептидаза с тромбоспондиновым доменом тип 1) играет важную роль в выработке VWF путем разделения необычно больших мультимеров VWF, изначально секретируемых эндотелиальными клетками и со-

**Рис. 2. Провоспалительные цитокины — фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (IL-6) — обуславливают развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания и нейтрофил-эндотелиальную активацию, что ведет к микротромбообразованию, повреждению эндотелия и развитию полиорганной недостаточности (ПОН).**

Двунаправленное взаимодействие между системой гемостаза и воспалением опосредуется через PAR-рецепторы (рецепторы, активируемые протеиназами (Protease-Activated Receptors), которые также играют роль в развитии ПОН. ССВР — синдром системной воспалительной реакции; ТФ — тканевой фактор; TFPI — ингибитор тканевого фактора; АТIII — антитромбин III; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1



#### PAR-рецепторы и их влияние на тромбоциты, лейкоциты и эндотелий

	Индукция образования, выброс и др.	Действие
Тромбоциты	Тромбоксан A2, P-селектин, АДФ, рецепторы GP $\alpha$ IIb/ $\beta$ 3	Активация тромбоцитов, адгезия, агрегация
Лейкоциты	ФНО- $\alpha$ , IL-6, IL-8, тканевой фактор свободные радикалы O <sub>2</sub>	Провоспалительное Активация коагуляции Повреждение эндотелия
Клетки эндотелия	VWF, PAF IL-1, IL-6, IL-1 P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 MMP-7, MMP-9, апоптоз Тканевой фактор, PAI-1, тромбомодулин Оксид азота, EDHF, гистамин, «капиллярная утечка» Эндотелин	Активация тромбоцитов и их потребление Провоспалительное Активация эндотелия Апоптоз Активация свертывания, подавление фибринолиза, дисфункция противосвертывающей системы Расширение сосудов, повышенная проницаемость Спазм сосудов

VWF — фактор фон Виллебранда; PAF — фактор активации тромбоцитов; IL-1 — интерлейкин-1; интерлейкин-6; ICAM-1 — внутриклеточная молекула адгезии-1; VCAM-1 — молекула адгезии сосудистой клетки; MMP — металлопротеаза; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1

держатся в тромбоцитах [36]. Дефицит ADAMTS13 приводит к циркуляции в крови большого количества VWF-мультимеров, что, в свою очередь, приводит к увеличению агрегации тромбоцитов за счет фактора фон

Виллебранда и широко распространенным микрососудистым тромбозам [37].

Последние клинические и экспериментальные исследования показывают, что активность ADAMTS13 снижается поэтапно

по мере развития воспалительного процесса, сопровождаемая, как правило, появлением больших мультимеров VWF в плазме, прогрессированием ДВС-синдрома, низким уровнем тромбоцитов, эндотелиальной дисрегуляци-

ей, развитием полиорганной недостаточности и смерти при сепсисе, осложненном ДВС-синдромом [38–40]. Кроме того, недавнее исследование у детей с сепсис-ассоциированной полиорганной дисфункцией и снижением активности ADAMTS13 продемонстрировало улучшение органной функции и выживаемости после плазмафереза и восстановления активности ADAMTS13 [41].

Эти исследования показывают, что ADAMTS13 играет ключевую роль в микротромбообразовании и органной дисфункции, связанных с ДВС-синдромом.

**Система комплемента**

Воспаление и свертывание — тесно взаимосвязанные процессы с большим количеством положительных и отрицательных обратных связей в качестве регуляторных механизмов. Последние исследования указывают на то, что система комплемента и свертывающая система взаимосвязаны на различных уровнях (рис. 3) [42]. Понимание этого баланса необходимо для лечения критических заболеваний, например, сепсиса, традиционная терапия которого направлена на иммунный ответ, что предотвращает прогрессирование заболе-

вания. Данный факт может послужить основой для разработки новых подходов к лечению, диагностике и прогнозу.

**ССВР, ДВС-синдром и СПОН**

Как инфекционные (сепсис), так и неинфекционные процессы (например, обширная хирургическая травма) могут вызывать синдром системной воспалительной реакции (ССВР, SIRS), характеризующийся системным высвобождением провоспалительных цитокинов и генерализованной активацией лейкоцитов и эндотелия, ведущих к развитию СПОН [43]. По мере увеличения распространенности диссеминированного внутрисосудистого свертывания происходит переход от синдрома системной воспалительной реакции к сепсису, ведь ДВС является частым осложнением SIRS [44–47].

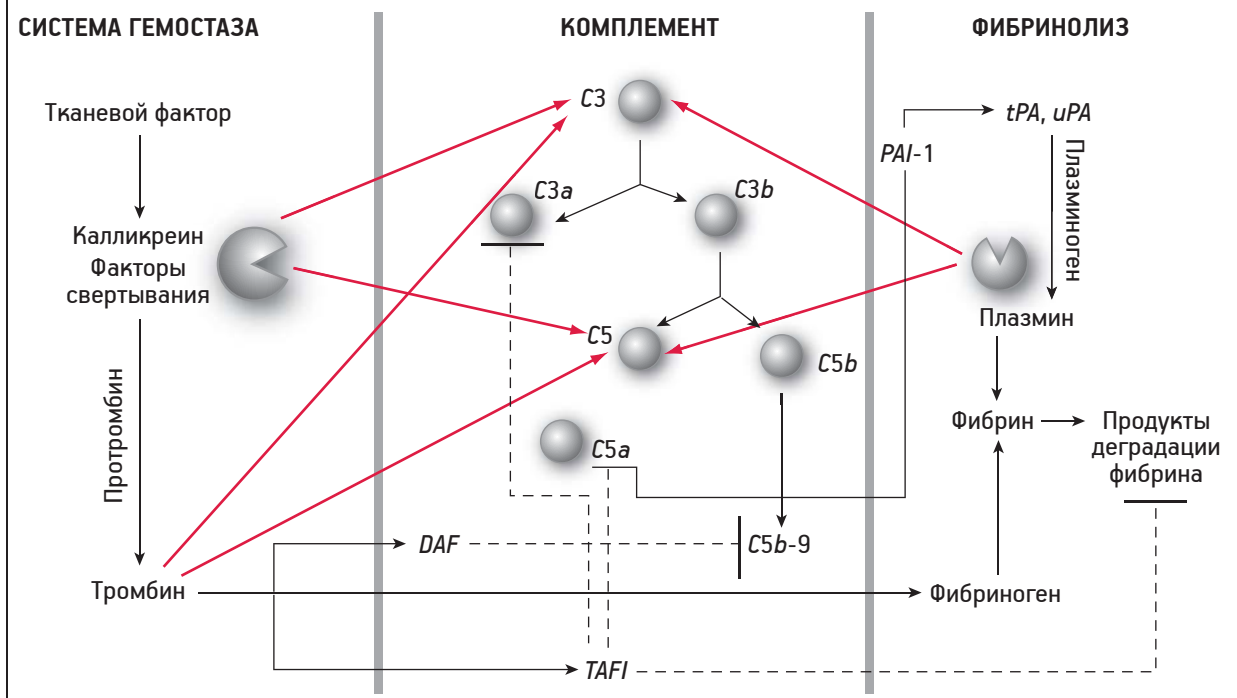
Как инфекция, так и обширная тканевая травма (не инфекционная) могут осложняться развитием SIRS и ДВС, что ведет к развитию СПОН. ДВС-синдром, ассоциированный со значительной дисфункцией антикоагулянтных механизмов, является серьезным предиктором развития СПОН и летальности при септическом шоке [48]. ДВС-синдром у боль-

ных с сепсисом и травмой, как сообщается, определяет высокую распространенность СПОН и большее количество критериев SIRS по сравнению с больными без ДВС-синдром. [49, 50]. Похожие результаты, полученные J.F.Dhainaut и соавт., указывают на то, что коагулопатия предшествует развитию СПОН, а нарушения коагуляции и фибринолиза в первый день тяжелою сепсиса увеличивают риск органной дисфункции и смерти [51]. В то же время, как увеличение баллов по шкале ДВС (DIC-score), шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), так и увеличение количества критериев SIRS приводят к увеличению летальности у критических больных [52].

Все эти исследования подтверждают клиническую двунаправленность (дуализм) взаимодействия между воспалением (SIRS) и свертыванием крови (ДВС), которое играет ключевую роль в развитии СПОН и определяет плохой прогноз у больных в критическом состоянии. Кроме того, эти результаты позволяют предположить, что ДВС-синдром — это не осложнение критического состояния в терминальной стадии, а основная причина развития СПОН.

**Рис. 3. Взаимосвязь между свертывающей системой и системой комплемента.**

*DAF* — фактор ускоряющий расщепление; *TAFI* — ингибитор тромбин-активированного фибринолиза; *tPA* — тканевой активатор плазминогена; *uPA* — активатор плазминогена посредством урокиназы; *PAI-1* — ингибитор активатора плазминогена-1. Протеолитические реакции обозначены оранжевыми линиями, черные линии — непротеолитические взаимодействия. Ингибирующее действие обозначено пунктирными линиями



В литературе имеется огромное количество данных о том, что ДВС-синдром сопровождается большим количеством критических состояний, таких как сепсис, СПОН, тяжелая печеночная недостаточность и т.д. Однако клинических проявлений ДВС-синдрома, как правило, не наблюдается. Отмечается лишь «лабораторный ДВС-синдром». Это приводит к путанице в терминологии и подходах к лечению больных. Бесспорно, процесс диссеминированного внутрисосудистого свертывания присутствует у большей части критических больных с сепсисом, *SIRS*, СПОН и т.д., но это не следует называть клиническим диагнозом «ДВС-синдром». В англоязычной литературе встречается термин *DIFF* — *diffuse intravascular fibrin formation* — диффузное внутрисосудистое образование фибрина [53, 54]. Данный термин более приемлем для описания процессов определяющих развитие ПОН. Провоспалительные цитокины и повреждение эндотелия приводят к развитию диффузного внутрисосудистого образования фибрина и пропотевания его сквозь сосудистую стенку с последующим развитием склонности к вторичному кровотечению. Эти процессы приводят к синдрому капиллярной утечки и нарушению микроциркуляции, вызывая гипоксию, лактат-ацидоз, нарушения функции органов и тканей, приводя к развитию полиорганной недостаточности и смерти [53, 54].

### Антитромбин III и его роль в синдроме полиорганной недостаточности

Антитромбин III — это гликопротеин, синтезируемый печенью, относящийся к классу сериновых протеаз, состоящий из 432 аминокислот. Его молекулярная масса составляет 58 000 Дальтон. АТIII инактивирует протеазы внутреннего пути свертывания — *Xa*-, *IXa*-, *XIa*- и *XIIa*-факторы, а также тканевой фактор и *VIa*-фактор — основное звено внешнего пути каскада коагуляции. Основной мишенью его действия является тромбин (*IIa*) [55]. После взаимодействия антитромбина и тромбина период полувыведения последнего составляет 5 мин. Данный процесс реализуется в печени.

АТIII — является основополагающим эндогенным антикоагулянтом, который самостоятельно и в комплексе с эндогенным гепарином инактивирует все три фазы ферментативной коагуляции (по М.А.Нoffman [56]), принимая важнейшее участие в системе гемостаза. Помимо прочего, АТ III ингибирует плазмин и некоторые протеазы не относящиеся к системе гемостаза — трипсин, калликреин, *C1s* субъединицу белка *C1*, входящего в путь активации системы комплемента [57–60]. Этот факт, по нашему мнению, связывает систему гемостаза и систему неспецифического иммунного ответа.

Существует большое количество данных о снижении активности АТIII при критических состояниях, сопровождающихся полиорганной недостаточностью. Концентрация АТIII в плазме уменьшается вследствие диффузного внутрисосудистого формирования фибрина при сепсисе и септическом шоке [48, 61–63]. При ДВС-синдроме, независимо от причины его вызвавшей, наблюдается потребление АТIII, а также его расщепление эластазой активированных нейтрофилов [55, 64]. Величина первоначального снижения уровня АТIII связана с прогнозом пациентов с ДВС-синдромом [55, 64, 65].

Концентрация АТIII у септических пациентов снижается с 20 до 40%, и эти уровни коррелируют с тяжестью заболевания и исходом [66, 67]. При мониторинге уровня активности антитромбина III мы получили схожие значения. Снижение концентрации АТIII опосредуется сочетанием причин:

- снижением синтеза АТIII в печени;
- инактивацией ферментом эластазой, концентрация которого увеличивается во время воспаления;
- потерей АТIII из кровеносного русла в ткани вследствие воспаления и синдрома капиллярной утечки.

Снижение плазменной концентрации АТIII свидетельствует о центральной его роли в патогенезе развития полиорганной недостаточности; уровень АТIII коррелирует с выживаемостью [68–72]. Истощение АТIII (сепсис, СПОН, ДВС, тяжелая печеночная недостаточность) побудило исследовать потенциальные пре-

имущества восполнения уровня АТIII [73, 79–83].

### Мониторинг активности АТIII и его значение

Мониторинг уровня активности антитромбина III имеет очень важное диагностическое значение в интенсивной терапии. Он позволяет оценить степень воздействия патологического процесса на организм, ориентироваться в состоянии пациента до проявления тяжелой органной дисфункции, предупредить ее.

При коррекции уровня АТIII в рамках лечения СПОН на следующие сутки после его введения возможны следующие варианты значений:

- ниже расчетного;
- приблизительно на уровне расчетного;
- выше уровня расчетного значения.

В первом случае можно предполагать прогрессирование диффузного внутрисосудистого образования фибрина, недостаточный контроль над воспалительным и инфекционным процессами. Во втором случае следует предполагать стабилизацию инфекционного и воспалительного процессов, стабилизацию состояния пациента. Третий вариант свидетельствует о явной положительной динамике в состоянии пациента. Таким образом, динамика уровня антитромбина после коррекции является прогностическим фактором течения полиорганной недостаточности.

Существует мнение о том, что диагностика уровня активности АТIII достаточно затратна. Однако, при постоянном потоке больных, требующих мониторинга данного показателя, 270 тестов обходятся в 8 725 руб., что соответствует, примерно, 32 руб. на одного больного. К тому же, данный анализ выполняется на стандартном коагулологическом анализаторе, присутствующим в любой экспресс-лаборатории.

### Применение АТIII при ПОН

Следует отметить, что любое предлагаемое лечение критических заболеваний должно быть направлено на устранение основной причины или состояния и восстановление функции микроциркуляции, следовательно

но, снижение органной дисфункции [74].

Гепарин уменьшает противовоспалительные свойства АТIII и повышает риск кровотечений [66, 75]. Теоретически обосновано благотворное влияние гепарина у больных с ДВС-синдромом на фоне стандартной терапии во многих отделениях интенсивной терапии, но это должно быть подтверждено в многоцентровых исследованиях. Однако данных о том, что гепарин безопасен при ДВС-синдроме, недостаточно [74, 75].

АТIII оказывает благоприятное действие при эндотоксемии, путем уменьшения выраженности взаимодействия между лейкоцитами и эндотелиальными клетками и улучшает тканевую перфузию, что возможно вследствие высвобождения простациклина из клеток эндотелия [76–79]. В 1993–2006 гг. было проведено большое количество исследований, демонстрирующих увеличение выживаемости, эффективность и безопасность применения АТIII при септическом шоке [80], осложненном ДВС-синдромом [81], ДВС-синдромом на фоне тяжелого сепсиса [82] и т.д. Коррекция уровня антитромбина физиологически и патогенетически обоснована.

Тем не менее, Кокрановский обзор 2013 г. говорит о том, что рутинное применение антитромбина не рекомендовано, необходимы дополнительные исследования для определения ниш использования антитромбина III в интенсивной терапии критических состояний. Это и прогностический показатель, и возможность экстренной дифдиагностики СПОН. Данная статья — воплощение мыслей ОРИТ № 1 на эту тему. Тяжелое состояние больного, особенности патогенеза СПОН, низкий уровень активности антитромбина III заставляют отходить от рутинности, искать индивидуальный подход к каждому пациенту. Целью назначения антитромбина III видится снижение системного воспалительного

ответа и предупреждение развития СПОН.

### Заключение

Таким образом, такие состояния, как обширная хирургическая травма, большая интраоперационная кровопотеря, сепсис, тяжелая печеночная недостаточность, и др. сопровождаются развитием диффузного внутрисосудистого образования фибрина и пропотевания его сквозь сосудистую стенку (DIFF- diffuse intravascular fibrin formation). Происходит потребление антитромбина III. Данный процесс, вместе с активацией воспаления, играет ключевую роль в развитии ПОН (схема 4).

Клинически DIFF не проявляется, а лабораторно может наблюдаться специфическая «коагулопатия потребления», которую называют «ДВС-синдромом», «лабораторным ДВС-синдромом», выставляя данный диагноз пациенту. ДВС-синдром — не самостоятельное и не сопутствующее заболевание. Он проявляется в рамках СПОН, также как, например, острая почечная недостаточность. ДВС-синдром в клинической практике встречается крайне редко. Это клинический диагноз, обязательно включающий в себя три критерия:

- коагулопатию потребления (фибриноген менее 1 г/л, тромбоцитопения ниже 100 тыс., повышенный уровень Д-димеров);
- клинические проявления диссеминированной кровоточивости (геморрагический диатез, макрогематурия и т.д.);
- наличие полиорганной недостаточности (СПОН).

При наличии системной кровоточивости и/или коагулопатии

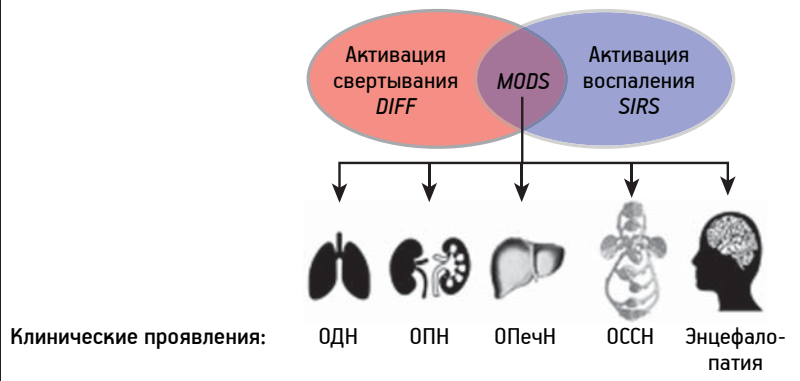
потребления без СПОН диагноз ДВС-синдром не правомочен — следует думать о других причинах данного состояния, таких как диллюционная коагулопатия и др. В то же время, при наличии проявлений СПОН логичным видится проявление лабораторных признаков коагулопатии при отсутствии системной кровоточивости. Коагулопатия может быть одной из составных частей СПОН или развиваться в рамках печеночной недостаточности.

Восполнение уровня антитромбина III при СПОН является теоретически обоснованным.

По мнению ОРИТ № 1 ФГБНУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина», дефицит уровня антитромбина III — ранний показатель развития полиорганной дисфункции/недостаточности. Мониторинг уровня активности антитромбина III имеет очень важное диагностическое значение в интенсивной терапии. Он позволяет оценить степень воздействия повреждающего фактора на организм, ориентироваться в состоянии пациента до проявления тяжелой органной дисфункции, предупреждать ее развитие. По динамике его активности можно ориентироваться в течении и прогнозе СПОН. Фактически, уровень активности антитромбина III — экспресс-диагностика СПОН, как и уровень прокальцитонина при сепсисе. Показанием к применению антитромбина III является патогенетическое лечение полиорганной дисфункции/недостаточности различного генеза (острая печеночная недостаточность; кровопотеря, большая операционная травма, сепсис и т.д.)

Рис. 4. Патогенез СПОН (MODS).

ОДН — острая дыхательная недостаточность; ОПН — острая почечная недостаточность; ОПечН — острая печеночная недостаточность; ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность



Антитромбин III широко используется в ОРИТ № 1 ФГБНУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» на протяжении 4 лет. Мониторинг уровня АТIII показал, что, в среднем, у 10% процентов больных за год (примерно 200 пациентов) есть выраженный дефицит АТIII со снижением значений до 35–50% и ниже.

Средняя доза в течение первых двух дней интенсивной терапии составляет 1000–2000 МЕ. Количество антитромбина III рассчитывается по формуле: количество нужного АТIII = (целевой уровень АТIII – фактический уровень АТIII) • массу тела. Достаточным целевым уровнем АТIII является 70–80%.

### Выводы

Основой патогенеза СПОН является DИFF.

Уровень активности АТIII достоверно значимо снижается при развитии СПОН.

Мониторинг активности антитромбина III имеет важное дифференциально-диагностическое значение в интенсивной терапии, а уровень активности антитромбина III — экспресс-диагностика СПОН.

Коррекция уровня АТIII проводится при достижении значения ниже 55% для достижения минимального нормального уровня 70–80%.

Требуются дальнейшие исследования для определения эффективности и безопасности применения антитромбина III в интенсивной терапии. Рутинное применение антитромбина III в интенсивной терапии, по-прежнему, не рекомендовано.

### Литература

1. Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 586–592.
2. Taylor F.B. Jr., Tob C.H., Hoots W.K. et al. Toward definition, clinical and laboratory criteria, and scoring system for disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 86. P. 1327–1330.
3. Iwany B., Thoenes W. Microvascular injury and repair in acute human bacterial pyelonephritis // *Virch. Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* 1987. Vol. 411. P. 257–265.
4. Нехаев И.В. Ключевые вопросы иммунологии и иммунотерапии больных в критических состояниях / *Интенсивная терапия. Нац. руж-во., т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 229–238.*

5. Нехаев И.В. *Сенсус в торакоабдоминальной онкохирургии. М.: АББ-пресс, 2011. С. 52–59*

6. Yoshikawa T., Tanaka K.R., Guze L.B. Infection and disseminated intravascular coagulation // *Medicine.* 1971. Vol. 50. P. 237–258.

7. Kojima M., Shimamura K., Mori N. et al. A histopathological study on microthrombi in autopsy cases of DIC // *Bibl. Haematol.* 1983. Vol. 49. P. 95–106.

8. Shimamura K., Oka K., Nakazawa M. et al. Distribution patterns of microthrombi in disseminated intravascular coagulation // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1983. Vol. 107. P. 543–547.

9. Robboy S.J., Mibm M.C., Colman R.W. et al. Skin in disseminated intravascular coagulation: Prospective analysis of thirty-six cases // *Brit. J. Dermatol.* 1973. Vol. 88. P. 221–229.

10. Schwartzman R.J., Hill J.B. Neurologic complications of disseminated intravascular coagulation // *Neurology.* 1982. Vol. 32. P. 791–797.

11. Kojima M., Shimamura K., Kanari T. Endotoxin and DIC / Ed. N.Aoki / In: *DIC and Related Disorders.* Tokyo: Shiyaku-Shuppan, 1980. P. 66–72.

12. Taylor F.B. Jr., Chang A.K., Mather T. et al. DEGR-factor Xa blocks disseminated intravascular coagulation initiated by E. coli without preventing shock or organ damage // *Blood.* 1991. Vol. 78. P. 364–371.

13. Taylor F.B. Jr., Chang A.C., Peer G. et al. Active site inhibited factor VIIa (DEGR VIIa) attenuate the coagulant and interleukin-6 and -8 but not tumor necrosis factor, responses of the baboon to LD 100 Escherichia coli // *Blood.* 1998. Vol. 91. P. 1609–1615.

14. Taylor F.B. Jr., Chang A.C., Ruf W. et al. Lethal septic shock is prevented by blocking tissue factor // *Circ. Shock.* 1991. Vol. 33. P. 127–134

15. Creasey A.A., Chang A.C., Fiegan L. et al. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) reduces mortality from Escherichia coli septic shock // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91. P. 2850–2860

16. Levi M., Van der Poll T., Ten Cate H. et al. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxemia // *Europ. J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 27. P. 3–9.

17. Esmon C.T. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis // *Baillieres Clin. Haematol.* 1999. Vol. 12. P. 343–359.

18. Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38, № 2 (Suppl.)

19. McGill S.N., Ahmed N.A., Christou C.A. et al. Endothelial cells: Role in infection and inflammation // *World J. Surg.* 1998. Vol. 22. P. 171–178.

20. McEver R.P. GMP-140: A receptor for neutrophils and monocytes on

activated platelets and endothelium // *J. Cell Biochem.* 1991. Vol. 45. P. 156–161.

21. Bevilacqua M.P. Endothelial-leucocyte adhesion molecules // *Ann. Rev. Immunol.* 1993. Vol. 11. P. 767–804.

22. Furie B., Furie B.C. The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes: Role of P-selectin and the P-selectin ligand, PSGL-1 // *Thromb. Haemost.* 1995. Vol. 74. P. 224–22728.

23. McGill S.N., Ahmed N.A., Christou C.A. et al. Endothelial cells: Role in infection and inflammation // *World J. Surg.* 1998. Vol. 22. P. 171–17823.

24. Weiss S.J. Tissue destruction by neutrophils // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. P. 365–376.

25. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // *Blood.* 1998. Vol. 91. P. 3527–356127.

26. Tirupathi C., Naqui T., Sandoval R. et al. Synergistic effects of tumor necrosis factor alpha and thrombin in increasing endothelial permeability // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001. Vol. 281. P. L958–L968.

27. Parent C., Eichacker P.Q. Neutrophil and endothelial cell interactions in sepsis. The role of adhesion molecules // *Infect. Dis. Clin. North Amer.* 1999. Vol. 13. P. 427–44729, 30.

28. Esmon C.T. Inflammation and thrombosis // *Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 1343–1348.

29. Coughlin S.R. Thrombin signaling and pro protease-activated receptors // *Nature.* 2000. Vol. 407. P. 258–264.

30. Camerer E., Huang W., Coughlin S.R. Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa // *Procl. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97. P. 5255–5260.

31. Rivald M., Ruf W. Orchestration of coagulation protease signaling by tissue factor // *Trend. Cardiovasc. Med.* 2002. Vol. 12. P. 149–154.

32. Rivald M., Ruf W. Role of coagulation protease cascades in sepsis // *Crit. Care.* 2003. Vol. 7. P. 123–129.

33. Paulinski R., Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis // *Crit. Care Med.* 2004. Vol. 32 (Suppl.). P. S293–S297.

34. Wang H., Bloom O., Zhang M. et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice // *Science.* 1999. Vol. 285. P. 248–251.

35. Ito T., Kawabara K., Nakamura T. et al. High mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. P. 109–116.

36. Tsai H.M. ADAMTS13 and microvascular thrombosis // *Expert*



- Rev. Cardiovasc. Ther. 2006. Vol. 4. P. 813–825.
37. Chauban A.K., Motto D.G., Lamb C.B. et al. Systemic antithrombotic effects of ADAMTS13. *J Exp Med* 2006. Vol. 203. P. 767–776.
38. Martin K., Borgeri D., Lerolle N. et al. Decreased ADAMTS13 is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. P. 2375–2382.
39. Bockmeyer C.L., Claus R.A., Budde U. et al. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor // *Haematologica.* 2008. Vol. 93. P. 137–140.
40. Ono T., Mimuro J., Madoiwa S. et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: Its correlation with development of renal failure // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 528–534.
41. Nguyen T.C., Han Y.Y., Kiss J.E. et al. Intensive plasma exchange increases disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia associated multiple organ failure // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36. P. 2878–2887.
42. Oikonomopoulou K., Ricklin D., Ward P.A. Interactions between coagulation and complement — their role in inflammation. *Lambris, Semin. Immunopathol.* doi: 10.1007/s00281-011-0280-x.
43. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation // *Crit. Care Med.* 1996. Vol. 24. P. 163–172.
44. Rangel-Frausto M.S., Pittet D., Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study // *J.A.M.A.* 1995. Vol. 273. P. 117–123.
45. Gando S., Kameue T., Nanzaki S. et al. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome // *Thromb. Haemost.* 1996. Vol. 75. P. 224–228.
46. Gando S., Kameue T., Matsuda N. et al. Combined activation of coagulation and inflammation has an important role in multiple organ dysfunction and poor outcome after severe trauma // *Thromb. Haemost.* 2002. Vol. 88. P. 943–949.
47. Gando S., Kameue T., Matsuda N. et al. Serial changes in neutrophil-endothelial activation markers during the course of sepsis associated with disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Res.* 2005. Vol. 116. P. 91–100.
48. Fourrier F., Chopin C., Goude- mand J. et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies // *Chest.* 1992. Vol. 101. P. 816–823.
49. Gando S., Kameue T., Matsuda N. et al. Combined activation of coagulation and inflammation has an important role in multiple organ dysfunction and poor outcome after severe trauma // *Thromb. Haemost.* 2002. Vol. 88. P. 943–949.
50. Gando S., Kameue T., Matsuda N. et al. Serial changes in neutrophil-endothelial activation markers during the course of sepsis associated with disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Res.* 2005. Vol. 116. P. 91–100.
51. Dhainaut J.F., Shorr A.F., Macias W.L. et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure // *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. P. 341–348.
52. Ogura H., Gando S., Iba T. et al. SIRS-associated coagulopathy and organ dysfunction in critically ill patients with thrombocytopenia // *Shock.* 2007. Vol. 28. P. 411–417.
53. Marder V.J., Feinstein D.I., Francis C.W., Colman R.W. Consumptive thrombocytopenic disorders / In: R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, E. W. Salzman. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia: JB Lippincott, 1994. P. 1023–1063.
54. Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zabler S. Endothelial function and hemostasis // *Zeitschrift fuer Kardiologie.* 2000. Bd. 89 (3). S. 160–167. [MEDLINE: 10798271]
55. Buller H.R., Ten Cate J.W. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications and treatment with antithrombin III concentrate // *Amer. J. Med.* 1989. Vol. 87 (Suppl. 3B). P. 44s–48s.
56. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa // *Blood. Rev.* 2003. Vol. 17 (Suppl. 1). P. S1–5.
57. Olson S.T., Bjork I. Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin // *Thromb. Hemost.* 1994. Vol. 20 (4). P. 373–409. doi:10.1055/s-2007-1001928. PMID 7899869.
58. Ogston D., Murray J. and Crawford G.P. Inhibition of the activated C1s subunit of the first component of complement by antithrombin III in the presence of heparin // *Thromb. Res.* 1976. Vol. 9 (3). P. 217–222. doi:10.1016/0049-3848(76)90210-3. PMID 982345.
59. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. P. 381–453.
60. Струкова С.М. Основы физиологии гемостаза PDF. Уч. пос. — 2-е изд. перераб. и доп. М.: Изд-во МИУ, 2013.
61. Blaubut B., Niecek S., Vinazer H., Bergmann H. Substitution therapy with an antithrombin III concentrate Antithrombin replacement and sepsis in shock and DIC // *Thromb. Res.* 1982. Vol. 27. P. 271–278.
62. Hesselvik J.F., Malm J., Dablbck B., Blombäck M. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock // *Thromb. Haemost.* 1991. Vol. 62. P. 126–129.
63. Blaubut B., Kramar H., Vinazer H., Bergmann H. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: a randomized study // *Thromb. Res.* 1984. Vol. 39. P. 81–89.
64. Hellgren M., Egberg N., Eklund J. Blood coagulation and fibrinolytic factor and their inhibitors in critically ill patients // *Intens. Care Med.* 1984. Vol. 10. P. 23–28.
65. Wilson B.Y., Mammen E.F., Bobson M.C. et al. Antithrombin, prekallikrein and fibronectin levels in surgical patients // *Arch. Surg.* 1986. Vol. 121. P. 635–640.
66. Opal S.M., Kessler C.M., Romisch J., Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate // *Crit. Care Med.* 2002. Vol. 30 (Suppl. 5). P. 325–331. [MEDLINE: 12004255]
67. Wiedermann C.J., Römisch J. The anti-inflammatory actions of antithrombin — a review // *Acta Medica Austriaca.* 2002. Vol. 29 (3). P. 89–92. [MEDLINE: 12168569]
68. Wilson R.F., Mammen E.F., Bobson M.C. et al. Antithrombin, prekallikrein and fibronectin levels in surgical patients // *Arch. Surg.* 1986. Vol. 121. P. 635–43.
69. Sandset P.M., Roise O., Aasen A.O., Abildgaard U. Extrinsic pathway inhibitor in post operative/post traumatic septicemia: increased levels in fatal cases // *Haemostasis.* 1989. Vol. 19. P. 189–195.
70. Hesselvik J.F., Blombäck M., Brodin B., Maller R. Coagulation, fibrinolysis and kallikrein systems in sepsis: relation to outcome // *Crit. Care Med.* 1989. Vol. 17. P. 724–733.
71. Lammle B., Tran T.M., Ritz R., Duckert F. Plasma prekallikrein, factor XII, ATIII, C1-inhibitor and  $\alpha$ 2macroglobulin in critically ill patients with suspected disseminated intravascular coagulation (DIC) // *Amer. J. Clin. Pathol.* 1984. Vol. 82. P. 396–404.
72. Maki M., Terao T., Ikenoue T. et al. Clinical evaluation of antithrombin concentrate (BI 6.013) for disseminated intravascular coagulation in obstetrics // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1987. Vol. 23. P. 230–240.
73. Fourrier F., Jourdain M., Tournoys A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis // *Crit. Care Med.* 2000. Vol. 28 (Suppl. 9). P. 38–43. [MEDLINE: 11007196]
74. Levi M., De Jonge E., Van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding

- of the pathophysiology // *Ann. Med.* 2004. Vol. 36. P. 41–49.
75. Wiedermann C.J., Kaneider N.C. Comparison of mechanisms after post-hoc analyses of the drotrecogin alfa (activated) and antithrombin III trials in severe sepsis // *Ann. Med.* 2004. Vol. 36. P. 194–203. [MEDLINE: 15181975]
76. Hoffman J.N., Vollmar B., Inthorn D. et al. Antithrombin reduces leukocyte adhesion during chronic endotoxemia by modulation of the cyclooxygenase pathway // *Procl. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol. 97 (17). P. 9789–9798.
77. Kainob M., Imai R., Umetsu T., Hattori M., Nishio S. Prostacyclin and beraprost sodium as suppressors of activated rat polymorphonuclear leukocytes // *Biochem. Pharmacol.* 1990. Vol. 39. P. 477–484.
78. Eisenbut T., Sinba B., Grottrup-Wolfers E. et al. Prostacyclin analogs suppress the synthesis of tumor necrosis factor- $\alpha$  in LPS-stimulated human peripheral blood mononuclear cells // *Immunopharmacol.* 1993. Vol. 26. P. 259–264.
79. Uchiba M., Okajima K., Murakami K. Effects of various doses of antithrombin III on endotoxin-induced endothelial cell injury and coagulation abnormalities in rats // *Thromb. Res.* 1998. Vol. 89. P. 233–241.
80. Baudo F., Caimi T.M., De Cataldo F. et al. Antithrombin III (AT III) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study // *Intens. Care Med.* 1998. Vol. 24(4). P. 336–342.
81. Fourrier F., Chopin C., Huart J. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation // *Chest.* 1993. Vol. 104. P. 882–888.
82. Wiedermann C.J., Kaneider N.C. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2006. Vol. 17 (7). P. 521–526.
83. Afsbari A., Wetterslev J., Brok J., Møller A.M. Antithrombin III for critically ill patients (Review) // *The Cochrane Library.* 2013. Iss. 3.

# Оценка костного регенерата после удаления радикулярной кисты нижней челюсти

Г. А. Гребнев, И. И. Бородулина, Г. М. Ягубов, В. В. Чернегов, Н. В. Тегза

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Проведена оценка состояния костного регенерата при использовании методики оперативного лечения радикулярной кисты нижней челюсти, включающей заполнение дефекта после цистэктомии лиофилизированным аллогенным костно-пластическим материалом «Лиопласт» и пунктатом костного мозга (из гребешка подвздошной кости) в сочетании с интраочаговой решетчатой остеотомией. Исследования костный регенерат через 3 и 6 мес после операции методом оптической денситометрии с использованием профиля плотности костной ткани на панорамном рентгеновском аппарате «Orthophos XG Plus DS/Ceph» (фирма «Sirona») с программным обеспечением «Sidexis». Показана эффективность использования интраочаговой решетчатой остеотомии костно-пластическим материалом «Лиопласт» и пунктата костного мозга с гребешка подвздошной кости для пластики послеоперационных полостей в челюстях.

**Ключевые слова:** радикулярная киста челюстей, цистэктомия, пунктат костного мозга, интраочаговая решетчатая остеотомия, оптическая денситометрия, профиль плотности костной ткани, оптимизаторы остеогенеза, костный регенерат

## Assessment of the bone regenerates extracture of radicular cyst of lower jaw

G. A. Grebnev, I. I. Borodulina, G. M. Yagubov, V. V. Chernegov, N. V. Tegza

Military medical academy named by S. M. Kirov, Saint-Peterburg

Analyzed a state of the bone regenerate with using methods of surgery treatment of radicular cyst of lower jaw, which includes defect filling after cystectomy with a lyophilizing allogenic skeletal-life material «Lioplast» and a marrow punctuate (taken from an ileal bone comb) in a combination with the intrafocal ethmoid osteotomy. Researching of a regenerate conducted in 3,6 month after the operation with method of an optical densitometry using density profile of a bone tissue on a panoramic X-Ray device «Orthophos XG plus DS/Ceph» («Sirona») with a programmer providing «Sidexis».

**Key words:** radicylar cyst of the laws, cystectomy, Lioplast, marrow punctuate, intrafocal ethmoid osteotomy, optical densitometry, density profile of a bone tissue

По частоте распространения среди доброкачественных опухолей и опухолевидных образований челюстей кисты стоят на первом месте. Радикулярная киста, являющаяся следствием хронического воспаления в периодонте, представляет собой полостное образование, наполненное жидкостью и имеющее оболочку. Операция удаления кист челюстей относится к числу наиболее распространенных оперативных вмешательств в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. После удаления содержимого кист челюстей вместе с оболочкой остаются полости различных размеров, снижающие ее прочность [1]. Частота нагноения раны после цистэктомии по поводу одонтогенных кист колеблется от 1,6 до 16%, что значительно

осложняет послеоперационный период [2, 5].

Данные клинического и рентгенологического исследования показывают, что после хирургического вмешательства при ведении раны по традиционной методике (под кровяным сгустком) восстановление костной ткани в области дефекта протекает медленно.

Одним из способов профилактики осложнений и оптимизации восстановления костной ткани челюстей является использование остеопластических материалов [3].

Аллогенные материалы из костной и других видов соединительных тканей, взятые у донора того же биологического вида, после их специальной обработки практически полностью теряют свою антигенность и при помещении в организм реципи-

ента не оказывают негативного действия на него [7]. Они играют роль матрицы, кондуктора, постепенно полностью рассасываются, а на их месте формируется новая собственная костная ткань больного [4–6]. При рациональном способе применения такие биоимплантаты в достаточной степени обеспечивают репаративную регенерацию, реализуя генетические возможности самого организма — способности соединительных тканей к их полной регенерации. В Центральной научно-исследовательской лаборатории Самарского ГМУ организовано производство лиофилизированных биоимплантатов, зарегистрированных под торговой маркой «Лиопласт»® [7]. Для профилактики осложнений, в частности после операции удаления зуба, в лиофилизированных биологических тканях,

с помощью низкочастотного ультразвука было создано депо лекарственных веществ — антибиотиков, антисептиков, а также фунгицидных препаратов [10].

В стоматологической практике используются материалы «Лиопласт»® из костной ткани: брфо-остеоатрикс, деминерализованные имплантаты из компактной и губчатой кости, лиофилизированную минерализованную спонгиозу, твердую мозговую оболочку. Их применяют в лечении локальной и генерализованной формах пародонтита, различных кист челюстей, в том числе осложненных воспалительным процессом. С их помощью проводят альвеолопластику для сохранения формы и размеров альвеолярной части челюсти за счет восполнения новообразованной костной тканью больного всего объема постэкстракционной лунки зуба, а также выполняют непосредственную, раннюю и отсроченную дентальную имплантацию и синуслифтинг. При вторичной адентии проводят коррекцию атрофированного альвеолярного отростка с помощью имплантатов из спонгиозы, а при лечении периимплантитов применяют брфоостеоатрикс [8, 9].

Для формирования костного регенерата одним из необходимых условий является интенсив-

ное кровоснабжение. Костная стенка кисты представлена малососудистой структурой. Перфорация этого слоя позволяет усилить процессы ангиогенеза и повысить скорость кровотока в области послеоперационного дефекта [11].

Цель исследования — оценить состояние костного регенерата нижней челюсти после операции цистэктомии с интраочаговой решетчатой остеотомией при использовании аллогенного костного материала «Лиопласт» и пунктата костного мозга.

### Материалы и методы

На базе клиники кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова проведено обследование и лечение 55 пациентов 21–44 лет с радикулярной кистой нижней челюсти (22 мужчины, 33 женщины). По данным рентгеновского исследования, размер кисты варьировал от 1,5 до 3,5 см в диаметре. Пациенты были распределены на три группы: 1-я (18 человек) — клинического контроля, которым была проведена операция цистэктомии по Parch II (полость заживала под кровяным сгустком); 2-я (21 человек) — клинического наблюдения, которым полость образовавшегося в челюсти после удаления

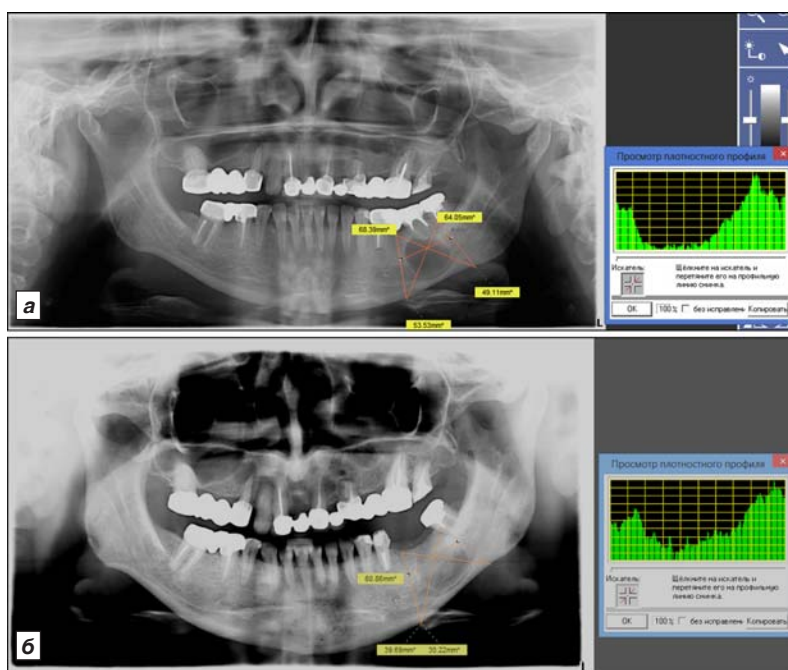
кисты заполняли материалом «Лиопласт» и пунктатом костного мозга; 3-я (16 человек) — клинического наблюдения, кроме заполнения полости «Лиопластом» и пунктатом костного мозга, была выполнена интраочаговая решетчатая остеотомия компактной кости челюсти, окружающих оболочку кисты.

«Лиопласт» — аллогенная лиофилизированная деминерализованная спонгиоза, подвергнутая механической и ультразвуковой обработке (ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», ТУ-9398-001-01963142-2004, регистрационное удостоверение ФС 01032004/1567-05 от 29.04.2005 г), которую смешивали с пунктатом костного мозга, получаемым с помощью иглы для костной трепан-биопсии VL (BIOMEDICAL S.r.l., Италия) из гребешка подвздошной кости. Решетчатую остеотомию производили шаровидным бором диаметром 2 мм. Перфорации наносили в костной стенке кисты в шахматном порядке шагом 2–3 мм с удалением 50% компактного слоя [11].

Рентгенологическое исследование проводили до операции, через 3 и 6 мес после операции на панорамном рентгеновском аппарате «Orthophos XG Plus DS/Сeph» (фирма «Sirona»). Использовалась стандартная обзорная панорамная съемка — орторадикальная. Оценивали качество проведенного оперативного лечения, динамику уменьшения костного дефекта у пациентов всех групп. Состояние костного регенерата у пациентов всех групп определяли методом оптической денситометрии с использованием профиля плотности костной ткани, представленного гистограммами. С помощью компьютерной программы Sidexis размечались участки плотностного профиля, который проходил горизонтально, через центр регенерата и захватывал краевые фрагменты соседних участков кости нижней челюсти. Для исключения отклонения профиля на снимках, сделанных в ранних сроках наблюдения использовались ориентиры, которыми служили корни рядом стоящий зубов, нижнечелюстной канал (рис. 1).

Рис. 1. Ортопантограммы больной 2-й группы с размеченными участками профиля плотности.

а — до лечения; б — через 3 мес после операции



При проведении анализа рентгенограмм использовали балльную систему оценки профиля плотности костной ткани. Поскольку данный анализ, предложенный программой Sidexis, принят для визуализации изменений и не имеет конкретных цифровых значений, нами была предложена балльная система оценки профиля плотности.

Изменения профиля (гистограммы) оценивали по интенсивности его смещения в средней части по трехбалльной системе: сглаженный профиль, приближающийся к горизонтальной линии, соответствовал 3 баллам, профиль средней глубины — 2 баллам, низкий — 1 баллу.

**Результаты и обсуждение**

Послеоперационный период у пациентов протекал удовлетворительно. Осложнений отмечено не было. На ортопантомо-

граммах пациентов всех групп, сделанных до оперативного лечения, радикулярная киста определялась в виде гомогенного (или неоднородного в центре) просветления костной ткани округлой формы, окруженного тонким кортикальным окаймляющим ободком и полоской склерозированной костной ткани. В полость кисты был погружен корень причинного зуба, у верхушки которого нарушена замыкающая костная пластинка.

У пациентов 1-й группы через 3 и 6 мес в области оперативного вмешательства определяли дефект с нечеткими контурами, частично выполненный костными балочками. Его размер постепенно уменьшался, но полного восстановления кости в указанные сроки отмечено не было. Костная ткань образовывалась с периферии, постепенно заполняя всю полость. Через 3 мес полость

уменьшилась на треть, через 6 мес — на две трети.

Дефект костной ткани у пациентов 2-й и 3-й групп через 3 мес не определялся, он был выполнен мелкозернистой структурой («Лиопласт»), более контрастной по структуре, чем окружающая кость. Интенсивность кортикального окаймляющего ободка во 2-й группе была выражена больше, чем в 3-й группе. Через 6 мес мелкозернистая структура приобрела менее интенсивную окраску и по характеру трабекулярного рисунка не отличалась от участков костной ткани. Очертания границ костного дефекта не определялись.

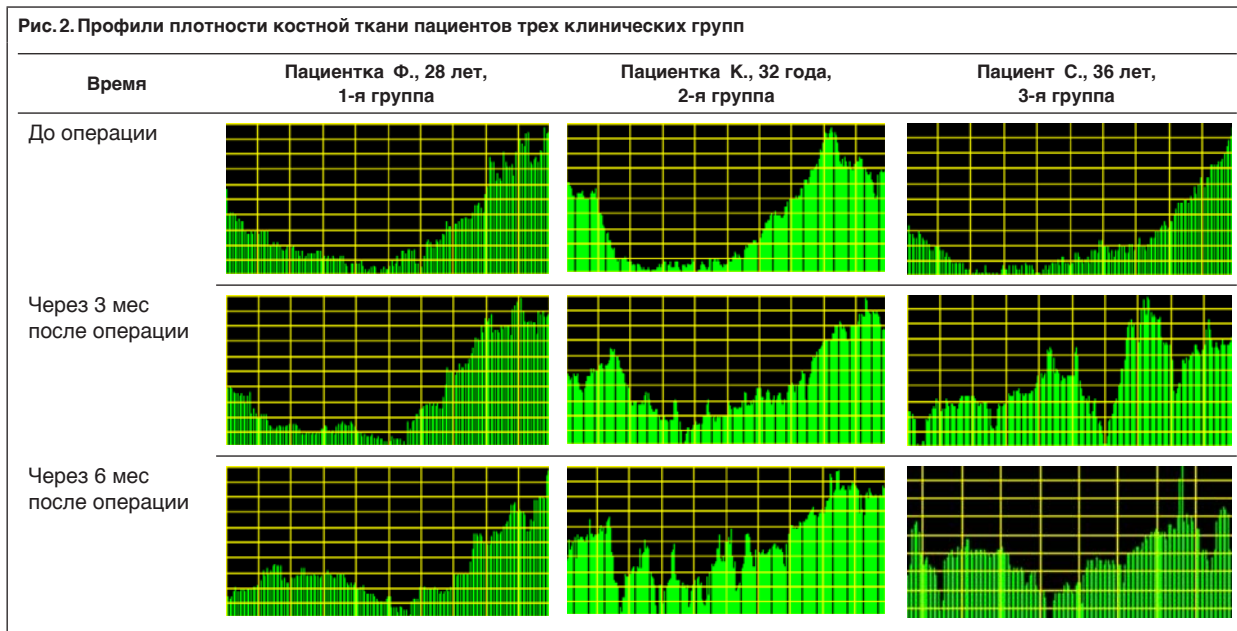
Результаты анализа плотностного профиля у пациентов обследованных групп приведены в *таблица*.

Основное количество пациентов (81,2%), чей профиль оценен как 3-балльный, находилось в 3-й

**Оценка изменения профиля плотности костной ткани в области цистэктомии (баллы)**

Группа пациентов	Сроки рентгенологического исследования								
	До операции			Через 3 мес			Через 6 мес		
	Баллы (%)								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1-я (заживление под сгустком крови), n=18	18 (100)	–	–	7 (38,9)	11 (61,1)	–	4 (22,2)	11 (61,1)	3 (16,7)
2-я («Лиопласт» в сочетании с костным мозгом), n=21	21 (100)	–	–	1 (4,8)	17 (80,9)	3 (14,3)	1 (4,8)	8 (38,1)	12 (57,2)
3-я («Лиопласт» с костным мозгом и интраочаговая решетчатая остеотомия), n=16	16 (100)	–	–	1 (6,3)	6 (37,5)	9 (56,2)	–	3 (18,8)	13 (81,2)
<b>Всего</b>	<b>55 (100)</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>9</b>	<b>34</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>22</b>	<b>28</b>

**Рис. 2. Профили плотности костной ткани пациентов трех клинических групп**



группе, что было установлено через 6 мес после операции. Для пациентов 1-й группы более характерными являлись гистограммы, оцененные в 1 или 2 балла, лишь у 16,7% через 6 мес были достигнуты 3-балльные результаты. Профиль 2-й группы в большем проценте случаев соответствовали 2- и 3-балльной оценке.

В качестве клинического примера приводим плотностные профили костной ткани нижней челюсти в области цистэктомии у пациентов трех клинических групп (рис. 2).

### Заключение

Таким образом, можно заключить, что рентгенологическое исследование на ортопантомографе с программным обеспечением Sidexis и сделанном на её основе профилем плотности, позволили оценить высокое качество костного регенерата у пациентов, которым дефект костной ткани после удаления радикулярной кисты нижней челюсти заполнялся аллогенным лиофилизированным костным трансплантатом с пунктатом костного мозга в сочетании с интраочаговой решетчатой остеотомией.

### Литература

1. *Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии* / Под ред. В. М. Безрукова, Т. Г. Робустовой. М.: Медицина, 2000. Т. 1. С. 647–653.
2. Филатов Г. Н. Клиника и выбор методов лечения нагноившихся корневых кист нижней челюсти в условиях поликлиники: Автореф. дис. канд. мед. наук. Киев, 1978.
3. Воробьев Ю. И., Воложин А. И., Богдашевская В. Б., Трутень В. Б. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности гидроксипапатита с коллагеном при лечении пародонтита и радикулярных кист // *Стоматология*. 1995. № 5. С. 35–37.
4. Котельников Г. П., Волова Л. Т., Долгушкин Д. А., Тетерян М. А. Новый способ пластики дефектов суставного гиалинового хряща комбинированным клеточно-тканевым трансплантатом // *Травматол. и ортопед.* 2010. № 1. С. 150–155.
5. Ладонин С. В. Особенности репаративного остеогенеза при экспериментальном хроническом остеомиелите после пластики костной полости деминерализованным костным имплантатом // *Врач-аспирант*. 2011. № 2(45). С. 586–592.
6. Долгушкин Д. А. Морфофункциональная характеристика хондрорегенераторного процесса при пластике суставных костно-хрящевых дефектов комбинированными клеточно-тканевыми трансплантатами // *Фундамент. исслед.* Москва. 2011. № 2. С. 60–67.
7. Волова Л. Т. Фундаментальные и клинические аспекты эффективного применения лиофилизированных биоимплантатов «Лиопласт» в стоматологии // *Стоматология сегодня*. 2006. № 8. С. 32–33.
8. Беззубов А. Е. Сравнительная оценка применения костнопластических материалов для замещения дефектов челюстей (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. Самара, 2010.
9. Болонкин В. П., Болонкин И. В., Рыбаков П. А., Меленберг Т. В. Оптимизация костной пластики в боковых отделах верхней челюсти // *Стоматология*. 2008. № 5. С. 44–45.
10. Беланов Г. Н. Способ лечения и профилактики альвеолитов с помощью материала «Лиопласт®» с антимикробным эффектом // *В кн.: Труды IV Международного форума молодых ученых и студентов (24–26 ноября 2008 г.) «Актуальные проблемы современной науки»*. Ч. 24. С. 117–118.
11. Гребнев Г. А., Бородулина И. И., Чернегов В. В. и др. Интраочаговая решетчатая остеотомия при хирургическом лечении радикулярной кисты челюсти // *Инфекция в хир.* 2014. № 1. С. 5–7.

# Паротит Герценберга: клиническая картина и лечение

А. К. Иорданишвили, В. В. Лобейко

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Паротит Герценберга встречается у 0,25% пациентов, проходящих лечение в специализированном стационаре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильного госпиталя, в том числе у 1,8% больных, страдающих патологией слюнных желез. Отмечено, что на этапе амбулаторно-поликлинической помощи дефекты первичной диагностики выявляются более чем в 65% случаев. Описана клиническая картина и принципы комплексного лечения паротита Герценберга у взрослых людей.

**Ключевые слова:** воспалительная патология слюнных желез, паротит, сialoadenит, лимфаденит, ложный паротит Герценберга

## Herzenberg's false parotitis: clinical and treatment aspects

А. К. Iordanishvili, V. V. Lobayco

Military medical academy named by S. M. Kirov, Saint-Peterburg

This work shows that 0.25% of patients undergoing treatment in a specialized multidisciplinary hospital of oral and maxillofacial surgery and dentistry suffer from Herzenberg's false parotitis. Among patients with pathology of the salivary glands, 1.8% suffer from Herzenberg's false parotitis. It has been found that more than 65% of cases of primary diagnostics of Herzenberg's false parotitis are defect this article contains clinical picture and principles of integrated treatment of Herzenberg's false parotitis for adults.

**Key words:** inflammatory diseases of the salivary glands, parotitis, sialadenitis, lymphadenitis, false parotitis, Herzenberg's false parotitis

В настоящее время, по-прежнему, нередко встречаются ошибки диагностики воспалительной патологии челюстно-лицевой области. Особенно такие погрешности диагностики встречаются при обследовании пациентов, страдающих ложным паротитом Герценберга, клинические проявления которого весьма близки к клинике эпидемического паротита, острого или при обострении хронического неспецифического паротита или слюннокаменной болезни (сиалолитиаза), а также при абсцессе или флегмоне околоушно-жевательной области [1].

Изучение первичной медицинской документации специализированного отделения челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильного стационара показало, что среди пациентов, проходящих лечение, паротит Герценберга встречается нечасто, а именно у 0,25% больных отделения, в том числе у 1,8% больных, страдающих патологией слюнных желез. Однако на этапе амбулаторно-поликлинической помощи дефекты первичной диагностики выявлялись в 65,4% случаев. Ана-

лиз первичной медицинской документации показал, что в последнее время ложный паротит Герценберга чаще встречается у людей пожилого и старческого возраста (67,3% случаев), поэтому врачи поликлиник, к сожалению, путают его с «терминальным» паротитом, что является не только диагностической ошибкой, но ошибкой, определяющей неверную лечебно-профилактическую тактику по отношению к такому больному.

Не имея ничего общего с воспалением паренхимы околоушной железы, ложный паротит Герценберга представляет собой воспаление лимфатических узлов, локализующихся под околоушно-жевательной фасцией на поверхности и в толще околоушной железы. Возникает ложный паротит Герценберга в результате поступления в эти лимфатические узлы инфекции из области корня языка, вторых и третьих нижних больших коренных зубов, либо из носоглотки или миндалин, с которыми указанные лимфатические узлы связаны [2].

Ещё в 1926 г. Р.Л. Герценберг показал, что лимфатические узлы, лежащие в толще околоушной

железы, получают лимфу из области корня языка, зева и близлежащих участков. Он предложил воспалительный процесс в инкапсулярных лимфатических узлах околоушной железы называть ложным паротитом, так как клинические проявления этого заболевания близки и даже схожи с острым паротитом. Именно Р.Л. Герценберг установил, что область седьмого и восьмого зубов нижней челюсти (37, 38, 47, 48), носоглотки и миндалин сообщаются по лимфатическим путям с околоушными лимфатическими узлами. Появление ложного паротита Герценберга возможно на фоне ряда стоматологических заболеваний, проявляющихся как разновидность острой или обострившейся хронической одонтогенной инфекции [1]. К таким заболеваниям можно отнести затрудненное прорезывание зуба мудрости нижней челюсти, осложнившееся перикоронаритом (перикоронитом), гнойным периоститом нижней челюсти, а также острый или обострившейся хронический периодонтит 37, 38, 47, 48 зубов, острый гнойный периостит или ограниченный остеомиелит нижней челюсти от

37, 38, 47, 48 зубов, реже — абсцедирующий хронический генерализованный пародонтит при локализации центра воспаления на уровне указанных зубов нижней челюсти.

В наши дни каждый врач должен помнить, что ложный паротит Герценберга, по сути, является острым серозным или гнойным лимфаденитом лимфатических узлов, локализующихся под околоушно-жевательной фасцией на поверхности и/или в толще околоушной железы и имеет одонтогенную или риногенную природу (этиологию) и не может быть отнесен к сиалоаденитам. Поэтому, несмотря на то, что по сей день данную нозологическую форму патологии лимфатических узлов околоушно-жевательной области называют ложным паротитом Герценберга, по морфологическим данным и по патогенезу это заболевание не включается в классификацию болезней слюнных желез. Очевидно, это и вызывает некоторые сложности при диагностике ложного паротита Герценберга, особенно среди врачей-стоматологов или врачей общей практики, а также врачей инфекционистов, терапевтов и хирургов лечебно-профилактических амбулаторно-поликлинических учреждений. Даже опытные врачи-стоматологи-хирурги могут испытывать трудности в диагностике ложного паротита Герценберга [3, 5].

Поражение лимфоидного аппарата околоушной железы при лимфогенном распространении одонтогенной или риногенной инфекции во всех случаях начинается с уплотнения какого-либо

участка околоушной железы, который быстро становится болезненным при прикосновении и, тем более, пальпации.

При легком течении ложного паротита Герценберга уплотнение медленно постепенно увеличивается в течение 3–15 дней, а в области околоушной железы со стороны поражения соответственно уплотнению появляется отек околоушных мягких тканей и ограниченная припухлость (рис. 1), напряженность кожных покровов, их покраснение с повышением местной температуры кожи, а также повышение температуры тела до 37,5–38 °С. Несмотря на повышение температуры тела, у больных, страдающих ложным паротитом Герценберга, практически не нарушается общее состояние. В этот период иногда можно наблюдать некоторое снижение слюноотделения на пораженной стороне. Однако чаще при остром ложном паротите Герценберга, в отличие от эпидемического паротита и острого и обострившегося неспецифического околоушного сиалоаденита, слюноотделение не нарушено. Из выводного протока во время массажа околоушной области при ложном паротите Герценберга выделяется прозрачная слюна в достаточном количестве. При цитологическом исследовании секрета железы иногда могут определяться единичные клетки воспалительного ряда, а также железистого эпителия: нейтрофилы, лимфоциты, гистиоциты, макрофаги, плазматические клетки, слущиваемые

клетки плоского и цилиндрического железистого эпителия, реже — кубического железистого эпителия. При этом, ложный паротит Герценберга — практически всегда процесс односторонний (при эпидемическом паротите процесс двусторонний, слюноотделение резко уменьшено, а иногда полностью отсутствует), то есть поражает одну из околоушных желез. При сонографии определяют увеличенные лимфатические узлы, находящиеся в толще околоушной железы или на околоушно-жевательной фасции. Обычно, постоянные боли рвущего характера сопровождают именно поражение инкапсулярных лимфатических узлов (рис. 2). Стихание воспалительного процесса в околоушных лимфатических узлах, а также рассасывание инфильтрата в околоушной области происходит медленно (сиалоаденит купируется на 2–3-и сутки). После купирования воспалительного процесса функция околоушной железы не нарушается.

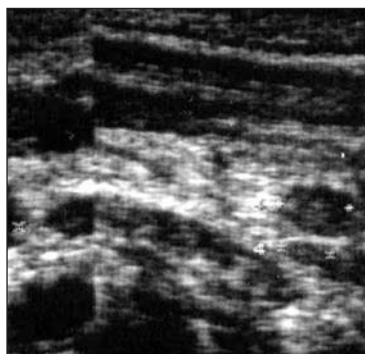
При остром ложном паротите Герценберга средней и тяжелой степени у больного резко повышается температура тела, появляются постоянные пульсирующие боли, выраженный отек, покраснение кожи околоушной области, а также инфильтрат, имеющий тенденцию к нагноению. Иногда гнойный процесс вскрывается в протоки околоушной железы, и тогда гнойное отделяемое можно увидеть выделяющимся через устье околоушного (стенонова) протока. В таких клинических случаях воспалительный инфильтрат рассасывается продолжительное время (более 10–14 дней). Боли после вскрытия гнойника больного не мучают, однако, в околоушной области воспалительный инфильтрат, будучи безболезненным и плотным, сохраняется. В этом периоде изменений со стороны количества и качества выделяемой слюны нет. Важно подчеркнуть, что после полного рассасывания инфильтрата на месте абсцедирующего участка в околоушной железе могут образовываться в отдаленном периоде (от 6 мес и более) полости-кисты, диагностируемые с помощью сонографии (УЗИ), рис. 3. Однако чаще всего после рассасывания ин-

**Рис. 1.** Внешний вид больной Е. 42 лет, страдающей ложным паротитом Герценберга справа



**Рис. 2.** Сонографический снимок правой околоушной области больной Е, 42 лет, страдающей ложным паротитом Герценберга.

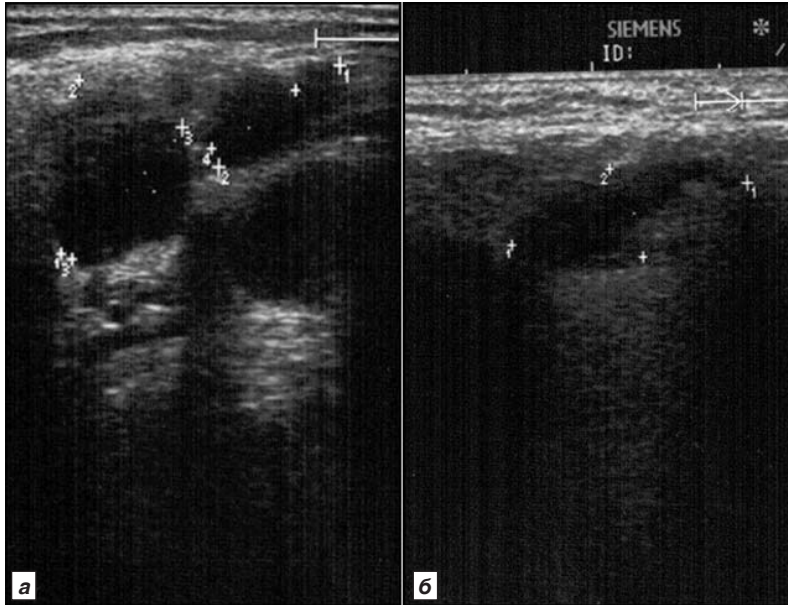
Определяются увеличенные лимфатические узлы в толще околоушной слюнной железы



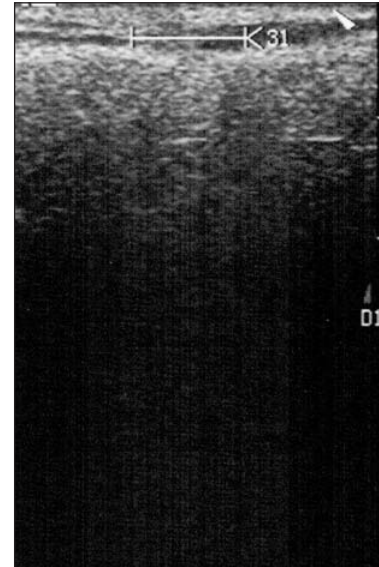


**Рис. 3.** Сонографический снимок околоушной области больного П., 62 лет, страдающего ложным паротитом Герценберга слева средней степени тяжести.

**а** — до лечения: определяются увеличенные лимфатические узлы в толще левой околоушной железы; **б** — спустя 6 мес после завершения лечения по поводу ложного паротита Герценберга: определяется кистозное образование околоушной железы



**Рис. 4.** Сонографический снимок правой околоушной области больной Е., 42 лет, спустя 3 мес после завершения лечения по поводу ложного паротита Герценберга. Определяется неизменная околоушная железа



фильтрата отмечают уплотнение пораженной ткани, проявляющееся при сонографии участками, на которых паренхима и протоки околоушной железы не видны. После купирования среднетяжелого воспаления, протекающего в виде ложного паротита Герценберга, функция пораженной железы восстанавливается практически полностью (рис. 4).

В заключение следует отметить, что прогноз при ложном паротите Герценберга, в подавляющем большинстве случаев, благоприятный при условии своевременной диагностики и ликвидации основного стоматологического заболевания или патологии ЛОР-органов, обусловивших появление этой патологии.

Комплекс лечебных мероприятий сводится к терапии заболевания (в том числе хирургическому лечению), вызвавшего ложный паротит Герценберга, а также к назначению фармакотерапии, включающей этиологическую

(противомикробную), патогенетическую, симптоматическую терапию и физиотерапию, которую целесообразно применять на стадии выздоровления для оптимизации рассасывания сохраняющегося уплотнения мягких тканей околоушной области.

Приведенные в данной статье сведения определяют в повседневной практике врачей необходимость проведения у больных с эпидемическим паротитом, а также острым и обострившимся неэпидемическим паротитом дифференциальной диагностики, что важно для профилактики возникновения абсцессов и флегмон околоушной области, являющихся осложнением гнойного ложного паротита Герценберга, обязательное хирургическое лечение которого оставляет на коже лица неизгладимые рубцы, требующие в последующем косметических операций.

### Литература

1. Гайворонский И.В., Иорданишвили А.К., Васильченко Г.А. Ретенция зубов мудрости нижней челюсти. СПб.: Нордмедиздат, 2012.
2. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Поленс А.А. Жмудь М.В. Некоторые методические аспекты диагностики заболеваний слюнных желез // Пародонтология. 2012. № 2 (63). С. 71–75.
3. Клементов А.В. Болезни слюнных желез. Л.: Медицина, 1975.
4. Криволицкая Е.Г., Колесникова Е.Н., Хазенсон Л.Б. Опухоли челюстно-лицевой локализации / Под ред. проф. В.А. Дунаевского. Л.: Медицина, 1982. С. 39–41.
5. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Характеристика диагностических и лечебных мероприятий среди взрослых людей разного возраста, страдающих заболеваниями слюнных желез // Человек и его здоровье. 2014. № 1. С. 81–84.
6. Матина В.Н. Заболевания и опухоли слюнных желез / В кн.: Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области: руководство для врачей / Под ред. проф. А.К. Иорданишвили. СПб.: СпецЛит, 2007. С. 202–255.

# Герпетическая инфекция у детей с термической травмой

Т. С. Астамирова<sup>1</sup>, Л. И. Будкевич<sup>1, 2</sup>, А. У. Лекманов<sup>1, 2</sup>, В. В. Сошкина<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского; <sup>2</sup> Научно-исследовательский институт хирургии детского возраста ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»

Представлен опыт лечения детей с ожоговыми ранами, заживление которых осложнилось присоединением герпетической инфекции. Обращено внимание на необходимость проведения комплексного лабораторного обследования этих больных, позволяющего выявить причину течения патологического раневого процесса. Даны рекомендации по лечению пациентов с использованием противовирусной и иммунокорректирующей терапии, а также местного лечения ран с применением перевязочных средств, содержащих водный раствор йода.

**Ключевые слова:** ожоги, дети, герпетическая инфекция

## Herpes infection in children with thermal injury

T. S. Astamirova<sup>1</sup>, L. I. Budkevich<sup>1, 2</sup>, A. U. Lekmanov<sup>1, 2</sup>, V. V. Soshkina<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Children clinical hospital № 9 named after G. N. Speranskiy; <sup>2</sup> Scientific research institute of pediatrics and pediatric surgery

The article presents the experience of treating children with burn wounds, the healing of which was complicated by the accession of herpes infection. Attention is drawn to the need for comprehensive laboratory examination of these patients, allowing to identify the cause of the pathological wound healing process. Recommendations for treatment of patients with the use of antiviral and immunomodulator therapy and local treatment of wounds with the use of dressing materials containing an aqueous solution of iodine.

**Keywords:** burns, children, herpes infection

В последнее время достигнуты определенные результаты в лечении детей с ранами различной этиологии, в том числе вызванными термической травмой. В клиническую практику внедрены современные патогенетически обоснованные медицинские технологии, позволяющие добиться значительных успехов в ведении этого контингента пострадавших. [1–3, 7]. Эффективность их лечения основывается на дифференцированном комплексном подходе с учетом вида травмы, возраста пострадавшего, преморбидного фона, фазы раневого процесса, а также типа раневой инфекции [2, 3, 5, 6].

Как правило, в микробном пейзаже ожоговых ран преобладает *Staphylococcus aureus*, на его долю, по нашим данным, приходится около 52–54%. Анализ работы детского ожогового центра показал, что в течение последних 5–7 лет появились больные с герпетической инфекцией в ране. Их число незначительное — не более 2–3 больных в год, но тяжесть течения раневого процесса, даже при локальном повреждении мягких тканей, заставляет

обратить внимание на особенности ведения таких пациентов.

### Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 9 детей, госпитализированных в ожоговое отделение младшего возраста ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского по поводу термической травмы. Под нашим наблюдением находились больные в возрасте от 6 мес жизни до 3 лет с термической травмой на общей площади ожоговых ран I–II–III степени от 1 до 20% поверхности тела. Основной термический агент у всех детей — горячая жидкость.

Следует отметить, что герпетические элементы на ране диагностировались на 4–5-е сутки пребывания в стационаре и лишь у пострадавших с ожогами II–III степени. Площадь поражения вирусом у них колебалась от 1 до 8% поверхности тела.

Курация подобных больных носит мультидисциплинарный характер. Наряду с хирургом, в лечении пострадавшего участвуют врач-педиатр, иммунолог, клинический фармаколог, которые корректируют традиционную терапию ведения пациентов

с пограничными (II–III степени) ожогами.

Как свидетельствует клиническая практика, поставить точный диагноз без проведения лабораторных методов исследования затруднительно, а в ряде случаев — невозможно. Ранняя точная диагностика позволяет вовремя выбрать адекватную тактику лечения пациентов, что благоприятно сказывается на исходе заболевания.

В диагностике возбудителя герпетической раневой инфекции мы использовали методы прямого и непрямого выявления микроорганизмов из крови и раневой поверхности обожженных. Так, всем обследуемым больным проводили микробиологические (выделение чистой культуры возбудителя) и серологические (выявление антител в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА)) исследования [4].

Публикации последних лет свидетельствуют, что у части населения диагностируют изменения иммунной системы, нередки случаи распространенных иммунодефицитных состояний различной этиологии, что характерно

и для детей. Кроме того, сама по себе ожоговая травма способствует снижению иммунитета ребенка. Перечисленные обстоятельства изменяют течение раневого процесса, замедляя эпителизацию ран [4, 8]. В связи с этим, у обожженных с подозрением на раневую герпетическую инфекцию выполнялся ИФА, основанный на определении специфических антител-иммуноглобулинов (Ig) классов M, G. У пациентов обращали внимание на наличие IgM, являющегося маркером острой первичной инфекции. Как правило, у обследуемых больных диагностировали нарастание титров IgM.

В своей практике мы использовали и молекулярные методы диагностики, основанные на ПЦР-диагностике, которая заключается в определении наличия в исследуемом материале специфических нуклеиновых кислот — возбудителей инфекции. Чаще всего, у наблюдаемых больных диагностировали герпес II типа [4].

### Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторная симптоматика течения раневого процесса на фоне присоединения герпетической инфекции характеризуется следующими признаками: интоксикация в виде вялости, нередко случаи беспокойного поведения ребенка (очевидно, это связано с зудом и чувством жжения в области ран, о чем свидетельствуют взрослые пациенты), отказ от пищи и воды, гипертермия, снижение диуреза, лейкоцитоз, увеличение палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитоз, повышение СОЭ. Нередки случаи анемии, гиповолемии, что служило поводом к их коррекции. Тяжесть состояния ребенка требовала введения назогастрального зонда для осуществления энтерального питания. Наряду с этим, проводилась противовирусная терапия по схеме в зависимости от массы тела и возраста ребенка, иммунокорригирующая терапия интерферонами, инфузионная (поддерживающая) терапия с целью детоксикации, анальгезия, антигистаминная терапия.

В данной ситуации велика опасность генерализации инфекции, поскольку диагностировали суперинфекцию (в первых посевах с ран — *Staphylococcus aureus*, в

последующих — герпетическая инфекция), что служило поводом к назначению двух антибиотиков (как правило, цефалоспоринов 2–3-го поколения и аминогликозидов). Опасность возникновения инфекционных осложнений была обусловлена, к тому же, отягощенным преморбидным фоном. Все обследуемые дети были иммунокомпроментированы и относились к группе риска по генерализации инфекции.

Характерна картина локального статуса при раневой герпетической инфекции: дно ран серо-красного цвета. На поверхности последних имеются множественные пузырьки, наполненные мутным содержимым. Пузырьки могут группироваться в «букеты», которые сливаются друг с другом и образуют обширные фликтены с мутным раневым экссудатом. Отмечается отечность окружающих тканей. Здоровая кожа вокруг ран гиперемирована, горячая на ощупь.

Особенностью ведения ран с герпетической инфекцией является необходимость проведения ежедневных перевязок. Как показала наша клиническая практика, наиболее эффективными перевязочными средствами в данной ситуации являются повязки, содержащие водный раствор йода. Средний койко-день у наблюдаемых больных составил 17 сут [15, 19].

Следует учитывать тот факт, что течение раневого процесса на фоне герпетической инфекции затягивается по сравнению с неосложненным заживлением ожоговых ран. Торопиться с восстановлением утраченного кожного покрова при диагностике глубоких повреждений у этих пациентов не следует из-за высокой вероятности лизиса пересаженных кожных трансплантатов.

Иллюстрацией герпетической раневой инфекции у больных с пограничными ожогами кожи, вызванными горячей жидкостью, является следующий клинический пример.

Ребенок, 6 мес, получил ожоговую травму дома, опрокинув на себя чашку с горячей жидкостью. Поступил в ожоговое отделение ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского по поводу ожога горячей жидкостью I–II–III степени обеих нижних конечностей на площади 8% поверхности тела

При поступлении — состояние средней тяжести, произведена первичная хирургическая обработка ожоговых ран, назначена симптоматическая и антибактериальная терапия (цефалоспорин 2-го поколения). В дальнейшем состояние девочки оставалось стабильным, периодически лихорадила субфебрильно, была активна, аппетит сохранен. Получала местное консервативное лечение ран (серебросодержащие раневые покрытия). В микробиологических посевах раневого отделяемого — ассоциация микроорганизмов *St. aureus* и *A. baumannii*, чувствительные к антибактериальным препаратам.

На 4-е сутки после травмы состояние ребёнка ухудшилось: гипертермия до фебрильных цифр. Девочка стала вялой, отказывалась от еды. Учитывая явления интоксикации, возраст ребенка и площадь ожоговых ран, произведена пункция, катетеризация периферической вены, начата детоксикационная инфузионная терапия (кристаллоиды, 5% раствор глюкозы), выполнена коррекция антибактериальной терапии (цефалоспорин 3-го поколения + аминогликозид). В общем анализе крови — нарастание лейкоцитоза до  $15 \cdot 10^9$ /мл, умеренный сдвиг влево, лимфоцитоз — до 65%. При этом, наблюдали следующие изменения местного статуса: на правом бедре в области «мозаичной» раны II–III степени на площади до 2% поверхности тела отмечены характерные для герпетической инфекции высыпания — белесоватые, везикулезные, неправильной формы, местами сливающиеся элементы с мутным содержимым (рис. 1, 2) Серебросодержащие перевязочные средства заменены на повязки, содержащие йод. После консультации иммунолога в проводимую терапию добавлены противовирусные и иммунокорригирующие препараты: ацикловир по схеме в возрастной дозировке и генферон. Содержимое пузырьков на ране направлено на лабораторное исследование (ПЦР на вирусы герпеса), параллельно взят анализ крови для диагностики герпетической инфекции. У матери ребенка отмечались периодические проявления *Herpes labialis*.

**Рис. 1. Вид ран на 3-и сутки после травмы**



**Рис. 2. Проявления герпетической инфекции.**

Вид ран на 6-е сутки после ожога



На фоне проводимого лечения состояние ребёнка улучшилось на 3-и сутки от его начала, что соответствовало 7-м суткам после травмы. Диагностированы нормализация температурной кривой, улучшение самочувствия, положительная динамика со стороны клинического анализа крови. Осуществляли ежедневные смены повязок, содержащих повидон-йод, после чего выявлено улучшение состояния раневой поверхности: свежих высыпаний не было, количество старых пузырьков сократилось, отмечено, так называемое, их «присыхание», диагностирована краевая эпителизация ран. (рис. 3) По данным лабораторных исследо-

**Рис. 3. Состояние ран на 4-е сутки после начала специфической противовирусной терапии и применения раневых покрытий, содержащих повидон-йод.**

Раневая поверхность очистилась от герпетических высыпаний



ваний обнаружены *IgM Herpes* II титре.

Комплексная терапия включала инфузионную (длительность проведения — 4 сут), антибактериальную (10 сут), иммунокорригирующую (7 сут), противовирусную терапию (5 сут). Полное восстановление целостности кожных покровов отмечено на 16-е сутки после получения травмы. Девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями наблюдения у реабилитолога и педиатра.

### Заключение

Предварительный анализ результатов курации больных с термической травмой, осложнившейся раневой герпетической инфекцией, свидетельствует, что нельзя забывать о возможности присоединения подобного вида инфекции, особенно у детей с отягощенным преморбидным фоном (частые инфекционные заболевания в анамнезе, первичный иммунодефицит, герпетическая инфекция у родителей и

т.д.), которые составляют группу риска по ее развитию. В случае возникновения патологического процесса в ране необходимо осуществлять комплексное лабораторное обследование с целью диагностики этиологии заболевания и проведения адекватного лечения с использованием детоксикационной, усиленной антибактериальной, противовирусной и иммунокорригирующей терапии. В качестве патогномичного перевязочного средства могут быть рекомендованы йод-содержащие повязки.

### Литература

1. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран // *Хирургия*. 2011. № 4. С. 51–59.
2. Будкевич Л.И., Сошкина В.В., Астамирова Т.С. Новое в местном лечении детей с ожогами // *Рос. вестн. детской хир.* 2013. Т. 3, № 3. С. 43–49.
3. Будкевич Л.И., Сошкина В.В., Астамирова Т.С. Роль вакуумной терапии в комплексном лечении детей с глубокими ожогами // *Рос. вестн. детской хир.* 2013. Т. 3, № 3. С. 27–33.
4. Картищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программа и алгоритмы). СПб.: Интермедика, 2001.
5. Крутиков М.Г. Проблемы инфекции у обожженных // *Комбустиология (эл. версия)*. 2003. Т. 14.
6. Atıyeş B. S., Dibo S. A., Hayek S. N. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing // *Int. Wound J.* 2009. № 6 (6). P. 420–430.
7. Kassira W., Namias N. Outpatient management of pediatric burns // *J. Craniofac. Surg.* 2009. Vol. 19 (4). P. 1007–1009.
8. Sen Soman, Szoka Nova, Phan Ho, Greenhalgh D. Herpes simplex activation prolongs recovery from severe burn injury and increases bacterial infection risk // *J. Burn Care & Research*. 2012. Vol. 33 (3). P. 393–397.