

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ  
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ



**РАСХИ**  
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)

**Издатель**

ООО «Издательство «Медицинское  
информационное агентство»



**Научный редактор**

Петров Алексей Станиславович

**Выпускающий редактор**

Демидова Ольга Леонидовна

**Верстальщик**

Гавриленко Дмитрий Борисович

**Адрес издательства:**

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

**Приобрести журнал вы можете:**

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

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

Ответственность за содержание рекламы несут  
рекламодатели.

Подписано в печать: 28.10.2016  
Формат 60×90/8  
Бумага мелованная  
Общий тираж 10 тыс. экз.

# инфекции в хирургии

Том 14

№3, 2016

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор:**

Б.Р. Гельфанд

**Заместители главного редактора:**

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

## Содержание

<p><b>Бессимптомная бактериурия у мужчин в урологическом отделении многопрофильного стационара</b>  <i>О.И. Кудряшов, Д.М. Монаков, Н.Ф. Сергиенко, М.М. Лотоцкий</i> 3</p>	<p><b>Asymptomatic bacteriuria in men in urological department of the general hospital</b>  <i>O.I. Kudryashov, D.M. Monakov, N.F. Sergienko, M.M. Lototsky</i> 3</p>
<p><b>Нозокомиальные инфекции в хирургических отделениях ЛПУ России: исследование ЭРГИНИ</b>  <i>С.В. Яковлев, М.П. Суворова, В.Б. Белобородов, С.В. Ковеленов, Н.Г. Бердникова, У.С. Портнягина, А.И. Абубакирова, О.Е. Овчинникова, Б.В. Трапезникова, А.М. Данчинова, Е.В. Елисева</i> 6</p>	<p><b>Nosocomial infections in surgical wards in Russian emergency hospitals: ERGINI study</b>  <i>S. V. Yakovlev, M. P. Suvorova, V. B. Beloborodov, S. V. Kovelenov, N. G. Berdnikova, U. S. Portnyagina, A. I. Abubakirova, O. E. Ovchinnikova, B. V. Trapeznikova, A. M. Danchinova, E. V. Eliseeva</i> 6</p>
<p><b>Тактика хирургического лечения больных острым холангитом в условиях многопрофильного стационара скорой помощи</b>  <i>А.В. Осипов, С.А. Шляпников, А.Е. Демко, Д.А. Суров, А.В. Святненко, В.М. Унгуриян</i> 16</p>	<p><b>Tactic of surgical treatment of patients with acute cholangitis in emergency hospital</b>  <i>A. V. Osipov, S. A. Shlyapnikov, A. E. Demko, D. A. Surov, A. V. Svyatnenko, V. M. Unguryan</i> 16</p>
<p><b>Фармакоэкономический анализ эффективности оригинального протокола нутритивной поддержки в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)</b>  <i>И.В. Поляков, К.Н. Золотухин, И.Н. Лейдерман</i> 21</p>	<p><b>Pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of the original protocol of nutritional support in the surgical intensive care unit (ICU)</b>  <i>I. V. Polyakov, K. N. Zolotuhin, I. N. Leiderman</i> 21</p>
<p><b>Частота встречаемости и прогностическая значимость синдрома системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов</b>  <i>А.Л. Левит, Ю.И. Петрищев</i> 25</p>	<p><b>Frequency of SIRS and MODS after cardiac surgery</b>  <i>A. L. Levit, Y. I. Petrishchev</i> 25</p>
<p><b>Реализация процессов биотрансформации продуктов экзогенного и эндогенного происхождения при лечении гнойного перитонита (обзор литературы)</b>  <i>Э.А. Петросян, В.И. Сергиенко, В.Е. Рыкунова</i> 30</p>	<p><b>The implementation process of the biotransformation products of exogenous and endogenous origin at treatment of purulent peritonitis</b>  <i>E. A. Petrosyan, V. I. Sergienko, V. E. Rykunova</i> 30</p>

# Бессимптомная бактериурия у мужчин в урологическом отделении многопрофильного стационара

О.И. Кудряшов<sup>1</sup>, Д.М. Монаков<sup>1</sup>, Н.Ф. Сергиенко<sup>1</sup>, М.М. Лотоцкий<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ (филиал), Москва

Изучена распространенность бессимптомной бактериурии среди мужчин — пациентов урологического отделения многопрофильного стационара с предшествующей госпитализацией в течение 3 мес. Бессимптомная бактериурия выявлена у 7,2% обследованных пациентов. У 42,3% из них обнаружены микробные ассоциации. У 53,8% имелись в анамнезе операции на органах мочеполовой системы. У большинства пациентов с бессимптомной бактериурией выявлен рост *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* БЛРС+ и *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (в том числе БЛРС+), резистентных к большинству антибактериальных препаратов, применяемых в повседневной практике. Результаты данного исследования подтверждают необходимость проведения микробиологического мониторинга резистентности микроорганизмов, а также разработки и внедрения политики применения антибактериальных препаратов в стационаре.

**Ключевые слова:** бессимптомная бактериурия, мужчины, урологическое отделение, многопрофильный стационар

## Asymptomatic bacteriuria in men in urological department of the general hospital

O.I. Kudryashov<sup>1</sup>, D.M. Monakov<sup>1</sup>, N.F. Sergienko<sup>1</sup>, M.M. Lototsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup> Filial of the Kirov Military Medical Academy, Moscow

We studied the prevalence of asymptomatic bacteriuria among men, patients of the urological Department of a multiprofile hospital with a preceding hospitalization within 3 months. Asymptomatic bacteriuria is diagnosed in 7,2% patients. From 42,3% of them identified microbial associations. From 53,8% of patients had history of surgery on the genitourinary system. Most patients with asymptomatic revealed a growth of *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ and *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (including ESBL+), resistant to most antibacterial drugs applied in daily practice. The results of this study support the need for microbiological monitoring of resistance of microorganisms, as well as the development and implementation of policies for antibiotic use in the hospital.

**Keywords:** asymptomatic bacteriuria, men, Department of urology, multidisciplinary hospital

### Введение

Бессимптомная бактериурия — эта бактериальная колонизация мочевыводящих путей, не сопровождающаяся клинико-лабораторными признаками инфекции мочевыводящих путей. На практике бессимптомной бактериурией считается обнаружение бактерий в титре не менее  $10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл мочи, полученной в условиях, исключающих контаминацию, или обнаружение бактериурии при микроскопии [1].

Распространенность бессимптомной бактериурии варьирует среди различных возрастных, половых и клинических групп пациентов [2]. Среди молодых здоровых мужчин бессимптомная бактериурия встречается крайне редко, однако у пожилых мужчин ее частота нарастает до 3,6–19%, что обусловлено нарушением уродинамики в данной возрастной группе [3, 4].

До 88% случаев инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у ста-

ционарных больных связаны с различными инвазивными исследованиями и манипуляциями. Их профилактика возможна только при своевременном выявлении и устранении (до манипуляции) бессимптомной бактериурии [5, 6].

Особенно сложную задачу представляет санация бессимптомной бактериурии у пациентов с предшествующими госпитализациями, после которых возрастает роль полирезистентных *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus* и *Pseudomonas aeruginosa* как возбудителей ИМП [7].

В настоящее время опубликованы результаты большого числа исследований, посвященных бессимптомной бактериурии у женщин (в том числе, беременных), но отмечается недостаток данных по ее частоте среди мужчин. Цели нашего исследования — анализ распространенности бессимптомной бактериурии среди мужчин — пациентов урологического стационара, а также оценка антибиотико-

резистентности выявленных у них микроорганизмов.

### Материал и методы

За период с апреля 2015 г. по май 2016 г. в урологическом отделении ФГКУ «ГВКГ имени Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ бактериологическое исследование мочи произведено 361 пациенту, которым выполнено 429 исследований. В 190 (44,3%) случаев из них обнаружен рост микроорганизмов.

Критерии включения пациентов в исследование:

- отсутствие клинических проявлений инфекций мочевыводящих путей;
- наличие положительного результата бактериологического исследования мочи;
- предшествующая госпитализация в любое отделение госпиталя в течение предшествующих 3 мес.

В соответствии с данными критериями в исследование были включены 26 (7,2%) пациентов 22–80 лет,

средний возраст которых составил 66,5 года.

Для бактериологического исследования в стерильный контейнер после туалета наружных половых органов теплой водой собиралась средняя порция (5–10 мл) утренней мочи. Собранная моча в течение 2 ч доставлялась в бактериологическую лабораторию ФГКУ «ГВКГ имени Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ. После оценки пригодности собранной мочи для анализа производился ее посев на питательные среды UriSelect4 и Сабуро (для обнаружения грибов) с последующим ее культивированием при атмосферном давлении при температуре 37 °С в течение 18–24 ч (при подозрении на грибковую инфекцию — до 48 ч). После окончания инкубации проводился учет результатов. Титр бактерий в моче определялся врачом-бактериологом визуально путем сравнения плотности колоний в верхней половине чашки Петри со справочными материалами (BioRad). При выявлении диагностически значимой бактериурии (более 10<sup>3</sup> КОЕ/мл) проводилась идентификация выделенных из мочи микроорганизмов по культуральным, биохимическим и тинкториальным свойствам на автоматическом микробиологическом анализаторе Vitek 2 compact (Biomérieux, Франция) [8, 9].

Полученные результаты заносились в специально разработанную в Excel таблицу и подвергались

дальнейшей статистической обработке.

### Результаты исследования и их обсуждение

Всего было выявлено 14 видов микроорганизмов (табл. 1).

У 11 (42,3%) пациентов выявлены микробные ассоциации: у 9 (34,6%) пациентов из двух, у 3 (11,5%) пациентов из трех микроорганизмов.

У 14 (53,8%) человек, включенных в настоящее исследование, в анамнезе имели место оперативные вмешательства на органах мочеполовой системы, причем у 8 (30,7%) из них выявлены микробные ассоциации.

Как видно из табл. 1, наиболее часто выявлялись *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, синтезирующая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС+), а также *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (в том числе БЛРС+).

Анализ резистентности данных микроорганизмов к основным антибактериальным препаратам, применяемым в повседневной практике, представлен в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о высокой резистентности наиболее часто выявляемых микроорганизмов к традиционно используемым в повседневной практике антибактериальным препаратам, что препятствует их применению для санации бактериурии.

Следует отметить рост резистентности уропатогенов к фтор-

хинолонам — препаратам, которые наиболее часто используются для лечения инфекций мочевыводящих путей, что согласуется с данными литературы [10, 11].

Также настораживает рост резистентности к фосфомицину трометамолу — препарату, который часто используется при бессимптомной бактериурии, в том числе у беременных женщин.

В процессе анализа полученных данных возникла необходимость оценки чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Результаты этого анализа представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что наибольшие трудности вызывает выбор антибактериального препарата при эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*.

К недостаткам нашего исследования относятся небольшое количество пациентов, а также отсутствие данных о бессимптомной бактериурии у пациентов без предшествующей госпитализации или с госпитализацией в более отдаленные сроки.

### Выводы

В результате проведенного исследования выяснено, что почти у половины пациентов, перенесших ранее оперативные вмешательства на органах мочеполовой системы, имеется бессимптомная бактериурия. При этом почти у 80% из них выделяются микробные ассоциации. У большинства пациентов с бессимптомной бактериурией

**Таблица 1.** Частота встречаемости внутрибольничных микроорганизмов в бактериологических анализах мочи

Микроорганизмы	n	%
<i>Proteus mirabilis</i>	7	27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	23
<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС+	6	23
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	23
<i>Escherichia coli</i> БЛРС+	3	12
<i>Escherichia coli</i>	2	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	8
<i>Morganella morganii</i>	2	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	4
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	4
<i>Enterococcus cloacae</i>	1	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	4

**Таблица 2.** Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам, %

Препарат	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС+	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i> БЛРС+
Цефазолин	100	–	100	–	0	100
Цефотаксим	100	–	100	–	0	100
Цефепим	–	83	100	–	0	100
Ципрофлоксацин	100	100	100	–	100	–
Имипенем	–	83	17	–	0	–
Меропенем	–	67	–	–	0	–
Клиндамицин	–	–	–	100	–	–
Фосфомицин	–	20	40	–	0	–

Таблица 3. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам, %

Препарат	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС+	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i> БЛРС+
Меропенем	100	33	100	–	100	100
Имипенем	–	–	83	–	100	100
Фосфомицин	100	80	60	–	100	100
Колистин	–	83	100	–	100	0
Тигециклин	–	–	–	100	–	–
Тайкопланин	–	–	–	100	–	–
Линезолид	–	–	–	100	–	–
Ванкомицин	–	–	–	83	–	–

отмечается рост *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* БЛРС+ и *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (в том числе БЛРС+), резистентных к большинству антибактериальных препаратов, применяемых в повседневной практике. Возможными путями решения проблемы роста антибиотикорезистентности уропатогенов могут быть непрерывный микробиологический мониторинг резистентности микроорганизмов, выявляемых у пациентов стационара, разработка на его основе рекомендаций по применению антибактериальных препаратов в стационаре, регулярная коррекция, а также обеспечение надлежащего контроля за их соблюдением.

#### Литература

1. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. Urological infections. — EUA, 2011. — 115 p.
2. Волгина Г.В. Бессимптомная бактериурия — современная тактика диагностики и лечения // Нефрология и диализ. — 2012. — Т. 14. — № 1. — С. 6–14.
3. Nelson J.M., Good E. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in older adults // Nurse Practitioner. — 2015. — Vol. 40. — № 8. — P. 43–48.
4. Ferroni M., Taylor A.K. Asymptomatic bacteriuria in noncatheterized adults // Urologic Clinic of North America. — 2015. — Vol. 42. — № 4. — P. 537–545.
5. Лоран О.Б., Синикова Л.А., Косова И.В. Алгоритм диагностики и лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 32 с.
6. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей: алгоритм диагностики и лечения. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 28 с.
7. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2012. — Т. 14. — № 4. — С. 280–302.
8. Бактериологический анализ мочи: клинические рекомендации / Р.С. Козлов, В.В. Меньшиков, В.С. Михайлова и др. — М., 2014. — 33 с.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания (МУК 4.2.1890-04). Утверждены и введены в действие Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 04.03.2004 г. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. — 54 с.
10. Рафальский В.В., Довгань Е.В. Фторхинолоны в лечении инфекций мочевыводящих путей: роль антибиотикорезистентности // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 16. — С. 1006–1008.
11. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: Российские национальные рекомендации / Под ред. Н.А. Лопаткина. — М., 2012. — 64 с.

#### Сведения об авторах

**Кудряшов Олег Иванович** — начальник урологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва  
E-mail: kudoleg64@mail.ru

**Монаков Дмитрий Михайлович** — к.м.н., старший ординатор урологического отделения ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва  
E-mail: gvkg-monakov@mail.ru

**Сергиенко Николай Федорович** — д.м.н., профессор, уролог-консультант ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва

**Лотоцкий Михаил Михайлович** — к.м.н., доцент кафедры хирургии неотложных состояний и онкологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ (филиал), Москва  
E-mail: lotmmm@gmail.com

# Нозокомиальные инфекции в хирургических отделениях ЛПУ России: исследование ЭРГИНИ

Яковлев С.В.<sup>1</sup>, Суворова М.П.<sup>1</sup>, Белобородов В.Б.<sup>2</sup>, Ковеленов С.В.<sup>3</sup>, Бердникова Н.Г.<sup>4</sup>,  
Портнягина У.С.<sup>5</sup>, Абубакирова А.И.<sup>6</sup>, Овчинникова О.Е.<sup>7</sup>, Трапезникова Б.В.<sup>8</sup>,  
Данчинова А.М.<sup>9</sup>, Елисеева Е.В.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения РФ, Москва

<sup>3</sup> ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск

<sup>4</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 23 имени И.В. Давыдовского», Москва

<sup>5</sup> ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 — центр экстренной медицинской помощи», Якутск

<sup>6</sup> ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова», Уфа

<sup>7</sup> КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул

<sup>8</sup> БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут

<sup>9</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко», Улан-Удэ

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ, Владивосток

**Актуальность.** Нозокомиальные инфекции (НИ) являются важнейшей проблемой современной медицины. Настоящая работа посвящена анализу данных по распространенности, клиническому значению, факторам риска, этиологии и исходам НИ в хирургических отделениях стационаров, полученных в рамках российского многоцентрового исследования ЭРГИНИ по эпидемиологии НИ в разных отделениях лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). **Материал и методы.** Дизайн исследования: проспективное, многоцентровое, обсервационное, однодневное, с последующим 28-дневным наблюдением за пациентами. Участниками стали 30 ЛПУ из 17 городов РФ. В каждом стационаре исследование проводилось в одном хирургическом отделении общего профиля или отделении абдоминальной хирургии. Во всех хирургических отделениях работа проходила в течение одного дня (единого дня всех центров). В день исследования велся анализ историй болезней всех пациентов, находившихся в отделении, с целью активного выявления НИ. В диагностике НИ использовались критерии CDC 2008 г.

**Результаты.** Проанализированы данные 1284 пациентов, находившихся в день исследования в хирургических отделениях. Нозокомиальные инфекции были выявлены у 54 из 1284 хирургических пациентов, распространенность НИ в хирургических отделениях составила 4,21% (95% ДИ 3,17%; 5,56%). Среди НИ в хирургических отделениях наиболее частыми были инфекции кожи и мягких тканей (38,9%); реже отмечены абдоминальные инфекции (25,9%), инфекции нижних дыхательных путей (20,4%), костей и суставов (13,0%); доля ангиогенных инфекций была минимальная (1,8%). Выявлены факторы, достоверно повышающие риск развития НИ в хирургическом стационаре: возраст, предшествующая госпитализация и применение антибиотиков, инвазивные процедуры, цирроз печени, почечная недостаточность, применение глюкокортикоидов, химиотерапия. В этиологии НИ одинаковое значение имели грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы (по 44,6%), доля грибов составила 10,8%. Среди грамотрицательных бактерий преобладали *E. coli* (19,4%), среди грамположительных — *E. faecalis* (12,1%) и *S. aureus* (10,9%). Доля штаммов *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *E. coli*, нечувствительных к цефалоспорином III–IV поколений, составила 80,0, 80,0 и 56,3%, а частота неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*), нечувствительных к карбапенемам, — 50,0 и 66,7%. Среди грамположительных микроорганизмов частота MRSA составила 44,4%. Пациенты с НИ имели более достоверно высокую летальность (9,3 по сравнению с 1,4% у пациентов без НИ,  $\chi^2 = 19,06$ ,  $p < 0,01$ ) и большую длительность госпитализации ( $18,8 \pm 9,2$  и  $9,6 \pm 7,3$  дней,  $p = 0,001$ ). В случае возникновения НИ у пациента в хирургическом отделении относительный риск летального исхода составляет 6,70% (95% ДИ 2,57; 17,48).

**Заключение.** Нозокомиальные инфекции в хирургических отделениях российских стационарах имеют серьезное клиническое и экономическое значение. Исходя из данных исследования, оценочная частота НИ в хирургических отделениях РФ составляет около 280 000 случаев в год. Среди возбудителей НИ преобладают полирезистентные микроорганизмы.

**Члены исследовательской группы ЭРГИНИ:** Андержанова А.А. (Москва), Басин Е.Е. (Краснодар), Багин В.А. (Екатеринбург), Барканова О.Н. (Волгоград), Гаврилов М.М. (Москва), Гришина Н.А. (Вологда), Дмитриева И.Б. (Москва), Ерофеева С.Б. (Москва), Золотухин К.Н. (Уфа), Каменева Т.Р. (Москва), Котельникова Т.Е. (Воронеж), Мелешина Ю.А. (Москва), Молостова Т.Н. (Москва), Насер Н.Р. (Санкт-Петербург), Никифорова С.В. (Москва), Николаева Т.А. (Тольятти), Новожилова Е.А. (Москва), Палютин Ш.Х. (Ярославль), Петровская Е.В. (Самара), Прибыткова О.В. (Челябинск), Рог А.А. (Москва), Руднов В.А. (Екатеринбург), Токарева И.Я. (Москва), Шаляпина О.В. (Москва), Шляпников С.А. (Санкт-Петербург).

**Ключевые слова:** нозокомиальные инфекции, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, хирургия, распространенность, факторы риска, этиология, антибиотикорезистентность, исследование ЭРГИНИ

# Nosocomial infections in surgical wards in Russian emergency hospitals: ERGINI study

Yakovlev S.V.<sup>1</sup>, Suvorova M.P.<sup>1</sup>, Beloborodov V.B.<sup>2</sup>, Kovelonov S.V.<sup>3</sup>, Berdnikova N.G.<sup>4</sup>, Portnyagina U.S.<sup>5</sup>, Abubakirova A.I.<sup>6</sup>, Ovchinnikova O.E.<sup>7</sup>, Trapeznikova B.V.<sup>8</sup>, Danchinova A.M.<sup>9</sup>, Eliseeva E.V.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Postgraduate Education Academy, Moscow

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk

<sup>4</sup> City Clinical Hospital № 23, Moscow

<sup>5</sup> Republic Hospital № 2, Yakutsk

<sup>6</sup> G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa

<sup>7</sup> Altaj Region Clinical Hospital, Barnaul

<sup>8</sup> District Clinical Hospital, Surgut

<sup>9</sup> N.A. Semashko Republik Clinical Hospital, Ulan-Ude

<sup>10</sup> Far Eastern State Medical University, Vladivostok

**Background.** Hospital-acquired infection (HAI) is an actual important problem in medicine. The methodical system of surveillance of HAI is not available in Russia and there is no reliable data about the prevalence or epidemiology of HAI. The present paper deals with the analysis of the data on prevalence as well as clinical value, risk factors, etiology and outcomes of HAIs in surgical wards. The present study was the part of first Russian survey on the epidemiological and microbiological characteristics and outcomes of HAIs in different units of emergency multifields hospitals.

**Methods.** This prospective multicentre 1-day prevalence study with 28-days follow-up was conducted on February 21, 2013. Thirty emergency hospitals with more than 500 beds from 17 cities participated in this study. The survey was conducted in each hospital in the single surgical department - general or abdominal surgery. All patients treated in the unit on the day of the study were examined for the presence of HAI according to CDC criteria. Risk factors of HAI, nosological and etiological structure, susceptibility of pathogens were also evaluated.

**Results.** Totally 1284 patients were included in the study during 1 day of investigation in surgical wards. The total number of registered HAI was 54 and the prevalence of HAI was 4,21% (95% CI 3,17%, 5,56%). The prevalence of community-acquired infections in surgery was 26,48%. The skin and soft tissue was the most common site of infection, accounting for 38,9% of HAIs in surgical wards followed by the abdomen (25,9%), lower respiratory tract (20,4%), bone and joint (13,0%) and intravascular (1,8%). The significant risk factors of HAI in surgical hospital were: age, prior antibiotics, prior hospital stay, invasive procedure, liver cirrhosis, renal failure, glucocorticoids and cancer chemotherapy. 83 pathogens were isolated: both gram-positive and gram-negative microorganisms were detected in 44,6%, in 10,8% — *Candida spp.* *E. coli* was most prevalent gram-negative pathogen (19,4%), *E. faecalis* (12,1%) and *S. aureus* (10,9%) were dominant gram-positive pathogens. The resistance rate of *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* and *E. coli* and to 3<sup>rd</sup> generation of cephalosporins was 80,0, 80,0 and 56,3%. Only 33,3% of *Acinetobacter* isolates and 50,0% of *P. aeruginosa* isolates were susceptible to imipenem. The MRSA rate was 44,4%. The mortality rate was higher in patients with HAI (9,3%) than in patients without HAI (1,4%); the mean length of hospital stay was also higher in patients with HAI (18,8 ± 9,2 vs. 9,6 ± 7,3 days). In the case of occurrence of HAI in surgical ward the relative risk of death is 6,70% (95% CI 2,57; 17,48).

**Conclusion.** The HAIs in surgical wards have a significant medical and economic value. According to the obtained prevalence data the estimating annual number of HAIs in surgical wards of Russian hospitals is approximately 280,000 cases. The multidrug resistant microorganisms were dominated among causative agents of HAIs.

**ERGINI Study Group:** Anderzhanova A.A. (Moscow), Basin E.E. (Krasnodar), Bagin V.A. (Yekaterinburg), Barkanova O.N. (Volgograd), Gavrilov M.M. (Moscow), Grishina N.A. (Vologda), Dmitrieva I.B. (Moscow), Erofeeva S.B. (Moscow), Zolotukhin K.N. (Ufa), Kameneva T.R. (Moscow), Kotelnikova T.E. (Voronezh), Meleshina Yu.A. (Moscow), Molostova T.N. (Moscow), Naser N.R. (Saint Petersburg), Nikiforova S.V. (Moscow), Nikolaeva T.A. (Togliatti), Novozilova E.A. (Moscow), Palyutin Sh.H. (Yaroslavl), Petrovskaya E.V. (Samara), Pribytkova O.V. (Chelyabinsk), Rog A.A. (Moscow), Rydnov V.A. (Yekaterinburg), Tokareva I.Ya. (Moscow), Shalyapina O.V. (Moscow), Slyapnikov S.A. (Saint Petersburg).

**Keywords:** hospital-acquired infections, healthcare-associated infections, surgical wards, prevalence, risk factors, etiology, resistance, ERGINI study

Нозокомиальные инфекции (внутрибольничные, госпитальные) — одна из важнейших проблем современной медицины. Они являются составной (и наиболее частой и социально значимой) частью инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Эти инфекции, осложняя течение основного заболевания во время госпитализации, существенно удлиняют сроки стационарного лечения и финансовые расходы на него, а также увеличивают риск летального исхода [1, 2].

Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций (НИ) в хирургических отделениях изучено недостаточно. Большинство исследований эпиде-

миологии НИ ограничены пациентами, находившимися в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В большом многоцентровом исследовании EPIC II (как и в ранее проведенном исследовании EPIC I) показано, что примерно 50% пациентов в ОРИТ, имели инфекции, причем более половины инфекций были нозокомиальными. Инфекции увеличивали риск смерти в отделении реанимации примерно в 2,5 раза [3].

Масштабных эпидемиологических исследований НИ в хирургических стационарах в мире не проводилось. Некоторые данные по частоте НИ в хирургических ОРИТ можно почерпнуть на сайте центров по контролю и профилак-

тики заболеваний США — CDC ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)). Отдельные исследования по эпидемиологии НИ в хирургическом стационаре, проведенные в ряде стран, будут обсуждены в данной работе.

В России отсутствуют данные по эпидемиологии НИ. В государственном докладе Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека указано, что в 2015 г. в РФ зарегистрировано 23 006 случаев ИСМП, что явно далеко от их истинной частоты [4]. При этом в документе Роспотребнадзора отмечено, что в хирургических стационарах регистрируется наибольшее число ИСМП (32,5–35% всех случаев), а в структуре ИСМП домини-

руют послеоперационные гнойно-септические инфекции (24,7%).

Важнейшая проблема, связанная с НИ, — антибиотикорезистентность возбудителей этих инфекций, что значительно снижает эффективность перечня эффективных антибактериальных препаратов, которые могут рекомендоваться для эмпирической терапии НИ [5, 6].

Исследования по эпидемиологии и этиологической структуре НИ очень актуальны в настоящее время, так как помогают формулировать подходы и рекомендации по профилактике, диагностике и лечению этих инфекций как на региональном, так и на локальном уровне. Показано, что при адекватном и комплексном подходе можно достичь существенного снижения частоты некоторых НИ, в том числе хирургических (катетер-ассоциированных, инфекций области хирургического вмешательства), причем в определенных ситуациях практически до нулевого уровня [7].

Настоящая работа посвящена анализу данных по распространённости, клиническому значению, факторам риска, этиологии и исходам НИ в хирургических отделениях стационаров, полученных в рамках российского многоцентрового исследования ЭРГИНИ по эпидемиологии НИ в разных отделениях ЛПУ. Результаты основного исследования ЭРГИНИ опубликованы ранее [8].

## Материал и методы

Дизайн исследования: проспективное, многоцентровое, наблюдательное, однодневное, с последующим 28-дневным наблюдением за пациентами.

## Клинические центры

Для проведения исследования в хирургических отделениях стационаров были отобраны клинические центры, отвечающие установленным критериям: скоропомощный многопрофильный стационар с количеством коек более 500, оказывающий медицинскую помощь взрослому населению; наличие специалиста — клинического фармаколога, желающего участвовать в исследовании; наличие в ЛПУ бактериологической лаборатории, участвующей во внешнем контроле качества и проводящей оценку чувствительности микроорганизмов в соответствии с методическими рекомендациями 2004 г. (МУК 4.2. 1890-04).

В каждом стационаре работа проводилась в одном хирургическом отделении общего профиля или отделении абдоминальной хирур-

гии. Специализированные хирургические отделения (гнойной или нейрохирургии, кардиохирургии) в исследование не включали.

Во всех хирургических отделениях было проведено исследование одного дня (единого для всех центров) — 21 февраля 2013 г. В день исследования велся анализ историй болезней всех пациентов, находившихся в отделении. Демографические, анамнестические, физикальные, клинические и микробиологические данные каждого пациента подлежали регистрации в электронной индивидуальной регистрационной карте в день проведения исследования.

## Исследуемая популяция

В эксперимент включались все пациенты, находившиеся в отделении в день исследования (с 00:00 до 24:00 ч). Критериев исключения не было.

## Порядок проведения исследования

В день исследования проходил анализ историй болезней всех находившихся в отделении пациентов, на основании которого они были разделены на три группы.

В первую группу включались пациенты с установленным диагнозом нозокомиальной или внебольничной инфекции. Результаты лечения этих пациентов и исходы заболевания оценивали через 28 дней или в день выписки пациента из стационара.

Вторую группу составляли пациенты, у которых в день проведения исследования диагноз НИ не был установлен в медицинской документации, но у них имелись косвенные признаки инфекции (лихорадка выше 37,5 °С, лейкоцитоз, увеличение С-реактивного белка выше 24 мг/мл и прокальцитонина выше 0,5 нг/мл, длительное заживление послеоперационной раны или расхождение швов, выделение нозокомиальных штаммов бактерий, антибиотикотерапия). За этими пациентами проводили наблюдение в последующие 28 дней или до выписки из стационара с целью установления причины системной воспалительной реакции и других симптомов (инфекция или неинфекционная причина); в случае установления у этих пациентов НИ их относили к первой группе.

Третью группу объединяла пациентов, у которых в день проведения исследования диагноз НИ не был установлен в медицинской документации и у них не наблюдалось косвенных признаков инфекции. Результаты лечения этих больных и исходы заболевания оценивали

через 28 дней или в день выписки из стационара.

У всех пациентов анализировали наличие и тяжесть внебольничных инфекций, а также назначенной в день исследования антимикробной терапии.

## Регистрируемые показатели в день исследования

У каждого пациента узнавали для последующего анализа следующие сведения: дату госпитализации, демографические данные, предшествующую (в течение 3 мес.) госпитализацию или антибиотикотерапию, диагноз при поступлении, наличие инфекционного заболевания при поступлении, инвазивные процедуры во время госпитализации, антибиотики, назначенные с лечебной или профилактической целью. На день исследования регистрировали наличие НИ, оценивали существование и выраженность синдрома системной воспалительной реакции (температура, лейкоциты, формула, С-реактивный белок, прокальцитонин), тяжесть пациента по APACHE II и SOFA и количество баллов CPIS (в ОРИТ), наличие и выраженность полиорганной недостаточности, показатели гемодинамики, выделенные микроорганизмы (только оцениваемые исследователем как клинически значимые и являющиеся возбудителем инфекции) и их чувствительность к антибиотикам. Всех пациентов опрашивали об антимикробных препаратах, получаемых ими на начало эксперимента как с целью лечения, так и профилактики. В день окончания исследований (28-й день от начала или день выписки/смерти больного) проводили оценку исхода заболевания пациента (выписан, переведен в другой стационар, продолжает находиться в отделении, смерть), регистрировали длительность госпитализации.

Диагностику НИ проводили в соответствии с рекомендациями CDC [9].

## Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями [10].

Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате  $M \pm s$ ; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате  $Me [Q_1; Q_3]$ ). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами.

Таблица 1. Нозологические формы нозокомиальных инфекций у хирургических пациентов

Инфекции	Количество	Доля среди НИ, %	Распространенность, %
Кожи и мягких тканей	21	38,9	1,64
Абдоминальные	14	25,9	1,09
Нижних дыхательных путей	11	20,4	0,86
Костей и суставов	7	13,0	0,54
Ангиогенные	1	1,8	0,08
Всего	54	100	4,21

Для сравнения двух несвязанных групп по количественным признакам применялся тест Манна–Уитни, трех групп — тест Краскела–Уоллиса и post-hoc-парные сравнения. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста Хи-квадрат и точного критерия Фишера.

При проверке гипотез результаты считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $P < 0,05$ .

### Результаты

Исследование распространности НИ в хирургических отделениях проведено 21 февраля 2013 года. В нем приняли участие 30 ЛПУ из 17 городов РФ (Барнаул, Владивосток, Вологда, Воронеж, Екатеринбург, Краснодар, Москва, Самара, Санкт-Петербург, Сургут, Тольятти, Улан-Удэ, Ульяновск, Уфа, Челябинск, Якутск, Ярославль), были включены 1284 пациента в хирургических отделениях (в среднем 43 пациента в ЛПУ).

В день исследования диагноз инфекции был документирован у 376 хирургических пациентов, из них у 36 пациентов инфекция была нозокомиальная, у 340 — внебольничная. У 890 пациентов инфекции не наблюдалось. 85 пациентов с косвенными признаками НИ были отнесены ко 2-й группе и подлежали дальнейшему наблюдению для подтверждения или исключения наличия диагноза. В последующие сроки наблюдения (от 2 до 11 дней) у 18 из 85 пациентов (21,2%), или у каждого пятого пациента, была документирована НИ.

Вероятность диагностики НИ при наличии различных косвенных признаков была проанализирована. Два показателя достоверно ассоциировались с наличием НИ: С-реактивный белок  $> 24$  мг/мл ( $\chi^2 = 6,7$ ,  $p = 0,009$ , относительный риск 2,46, 95% ДИ 1,15; 5,54) и прокальцитонин  $> 0,5$  нг/мл ( $\chi^2 = 13,6$ ,  $p = 0,0002$ , относительный риск 4,21, 95% ДИ 2,80; 6,77). В то же время для таких показателей, как лихорадка свыше  $37,5$  °C, лейкоцитоз и лейкопения, достоверная связь с наличием НИ не была показана.

Таким образом, НИ были зарегистрированы у 54 из 1284 хирургических пациентов, внебольничные инфекции — у 340. **Распространенность НИ в хирургических отделениях составила 4,21% (95% ДИ 3,17%; 5,56%)**. Распространенность внебольничных инфекций составила 26,48% (95% ДИ 24,88%; 28,11%).

Среди НИ в хирургических отделениях наиболее часто отмечались инфекции кожи и мягких тканей (38,9%); реже абдоминальные инфекции (25,9%), инфекции нижних дыхательных путей (20,4%), костей и суставов (13,0%). Доля ангиогенных инфекций была минимальная — 1,8% (табл. 1).

Структура НИ кожи и мягких тканей была представлена послеоперационными глубокими и поверхностными инфекциями (57,1 и 28,6%), трофическими язвами, пролежнями (14,3%). В структуре абдоминальных инфекций были абсцессы брюшной полости (42,9%), инфекции желчевыводящих путей и деструктивный панкреатит (по 21,4%), перитонит (14,3%). Среди НИ нижних дыхательных путей доминировала пневмония (90,9%); в 1 случае был диагностирован трахеобронхит.

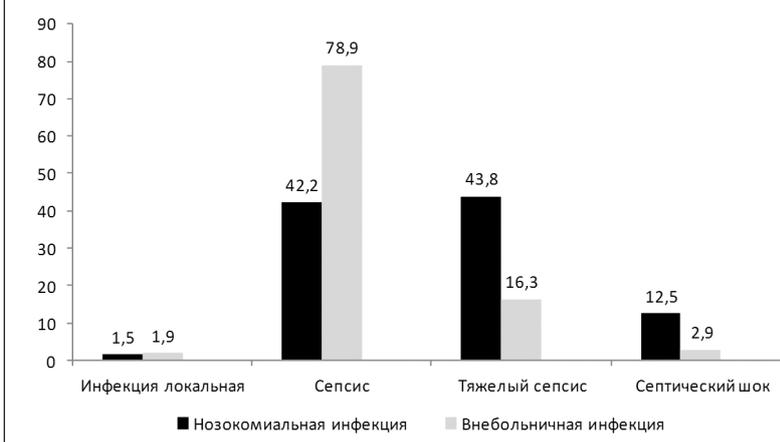
Нозокомиальные инфекции характеризовались более тяжелым течением по сравнению с внебольничными (рис. 1). Частота развития тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью (43,8%) и септи-

ческого шока (12,5%) при НИ была достоверно выше по сравнению с внебольничными (16,3 и 2,9%).

Проанализированы различные факторы риска НИ (табл. 2). Для этого проведен сравнительный частотный анализ различных показателей в группах пациентов с НИ и без нее, включающей лиц без инфекции и с внебольничной инфекцией. К достоверным факторам риска НИ можно отнести предшествующую госпитализацию и применение антибиотиков, инвазивные процедуры, цирроз печени, почечную недостаточность, применение глюкокортикоидов, химиотерапию; с увеличением возраста увеличивается риск НИ. В то же время достоверно не повышают риск развития НИ мужской пол, ХОБЛ, сердечная недостаточность, рак и ВИЧ. Имеется четкая тенденция к увеличению риска НИ при сахарном диабете и в случае госпитализации в связи с внебольничной инфекцией, однако она не достигла достоверного значения.

У 54 взрослых пациентов с документированной НИ были выделены 83 микроорганизма (в среднем 1,5 у пациента), которые признавались исследователями как клинически значимые возбудители. В этиологии НИ грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы были распределены поровну (по 44,6%);

Рис. 1. Тяжесть нозокомиальных и внебольничных инфекций в день исследования (в %)



**Таблица 2.** Факторы риска нозокомиальных инфекций у взрослых пациентов

Показатели	Частота признака в группах, %		$\chi^2$	p
	НИ	без НИ		
Средний возраст, лет	60,4 ± 17,4	56,7 ± 17,1	—	0,001
Пол: мужчины	48,3	48,4	0,001	0,97
Предшествующие (3 мес.) антибиотики	29,1	13,9	40,06	< 0,0001
Предшествующая (3 мес.) госпитализация	43,6	14,1	142,33	< 0,0001
Инвазивные процедуры	83,3	58,8	57,94	< 0,0001
Диагноз инфекции при госпитализации	37,9	32,4	3,07	0,08
Сахарный диабет	39,5	26,5	3,23	0,07
ХОБЛ, бронхиальная астма	19,7	17,3	0,83	0,36
Цирроз печени	8,1	4,0	8,68	0,003
Почечная недостаточность	18,4	9,2	16,03	0,00006
Сердечная недостаточность	11,3	9,4	0,80	0,37
ВИЧ	1,9	1,0	1,62	0,20
Рак	4,2	3,4	0,33	0,57
Глюкокортикоиды	8,1	1,3	4,47	0,04
Химиотерапия	4,0	1,3	7,73	0,005

**Таблица 3.** Микроорганизмы, выделенные у взрослых хирургических пациентов с документированной нозокомиальной инфекцией (в %)

Грамотрицательные микроорганизмы		Грамположительные микроорганизмы	
микроорганизмы	%	микроорганизмы	%
<i>Escherichia coli</i>	19,4	<i>Enterococcus faecalis</i>	12,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,0	<i>Staphylococcus aureus</i>	10,9
<i>Proteus mirabilis</i>	6,0	<i>Staphylococci</i> CN	8,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,8	<i>Streptococcus pyogenes</i>	4,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,6	<i>Enterococcus faecium</i>	2,4
Другие	4,8	Другие	6,0
Всего	44,6	Всего	44,6

Примечание: CN — коагулазонегативные.

доля грибов составила 10,8%, причем все относились к *Candida albicans*, то есть были чувствительны к флуконазолу (рис. 2).

Наиболее актуальные грамотрицательные и грамположительные возбудители НИ у взрослых пациентов представлены в табл. 3.

Наиболее актуальные возбудители НИ в хирургических отделениях характеризовались множественной

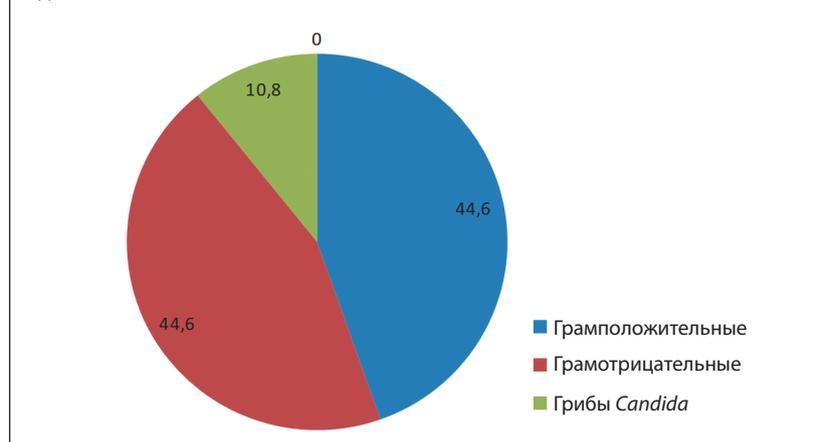
устойчивостью к антибиотикам (рис. 3).

Среди энтеробактерий доля штаммов *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *E. coli*, нечувствительных к цефалоспорином III–IV поколений, составила соответственно 80,0, 80,0 и 56,3%. Частота штаммов ферментирующих бактерий (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*), нечувствительных к карбапенемам, была

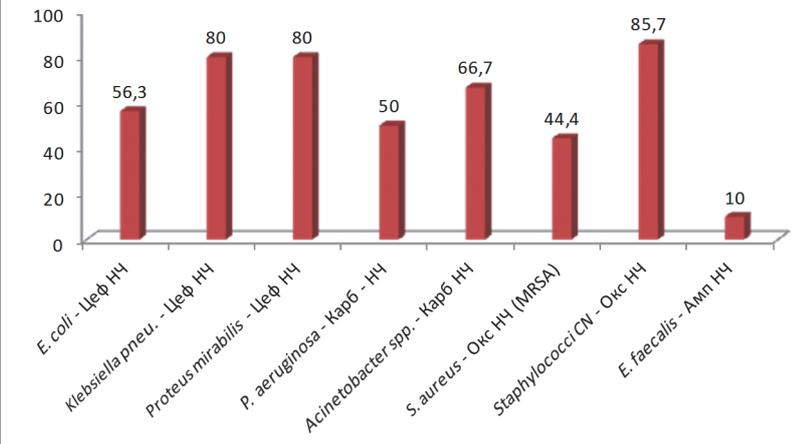
соответственно 50,0 и 66,7%. Среди грамположительных микроорганизмов частота MRSA составила 44,4%, частота метициллинорезистентных штаммов среди коагулазонегативных стафилококков была выше (85,7%). Устойчивость *E. faecalis* к ампициллину оказалась низкой (10%). Не было выявлено энтерококков, устойчивых к ванкомицину. Из 83 выделенных микроорганизмов 39 (47,0%) характеризовались полирезистентностью, то есть проявляли устойчивость к трем и более антибиотикам.

Хирургические пациенты, у которых течение заболевания осложнилось развитием НИ, достоверно более длительно находились на стационарном лечении по сравнению с пациентами без НИ (табл. 4). Таким образом, возникновение НИ приводит к увеличению срока госпитализации взрослых хирургических пациентов в среднем на 9 дней.

Пациенты в хирургических отделениях с НИ имели в 6,6 раз более высокую летальность по сравнению с пациентами без нее — 9,3 и 1,4% соответственно, различия достоверные ( $\chi^2 = 19,06$ ;  $p < 0,01$ ).

**Рис. 2.** Этиологическая структура нозокомиальных инфекций в хирургических отделениях (в %)

**Рис. 3.** Частота (в %) нечувствительных (НЧ; R + I) к антибиотикам возбудителей нозокомиальных инфекций в хирургических отделениях российских ЛПУ. Обозначения: Цеф — цефалоспорины; Карб — карбапенемы; Окс — оксациллин; Амп — ампициллин; CN — коагулазонегативные



У пациента в хирургическом отделении относительный риск (RR) летального исхода в случае возникновения НИ составляет 6,7% (95% ДИ 2,57; 17,48) по сравнению с пациентами без НИ.

Проведен анализ antimicrobных препаратов, назначенных пациентам в хирургических отделениях по поводу нозокомиальной или внебольничной инфекции, а также пациентам без докумен-

тированной инфекции в качестве антибиотикопрофилактики продолжительностью более 24 ч (исключены из анализа антибиотика для кратковременной периоперационной профилактики одной дозой либо применявшиеся в течение 24 ч) или без указания причин (табл. 5). У хирургических пациентов для лечения 54 случаев НИ было назначено 109 антибиотиков (в среднем

2 антибиотика на 1 пациента), и для лечения 340 случаев внебольничной инфекции был назначен 541 антибиотик (в среднем 1,6). При отсутствии документированной инфекции антибиотики на день исследования получали 157 из 890 пациентов (17,6%) или в качестве средства профилактики, или без указания причин.

Таким образом, из 1284 пациентов, находившихся в хирургических отделениях, в день исследования антибиотики с лечебной или профилактической целью получали 551 пациент (42,9%).

Наиболее часто назначаемыми антибиотиками для лечения НИ были антистрептококковые цефалоспорины III поколения и фторхинолоны (23,9 и 22,0% от всех назначений); частота назначений цефоперазона/сульбактама и метронидазола составила 12,8 и 10,1%, остальные антибиотики назначались реже.

При внебольничных инфекциях в назначениях лидировали антистрептококковые цефалоспорины III поколения (35,3%), далее были метронидазол и фторхинолоны (16,1 и 15,7%), причем новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) составили только 1,1%.

**Таблица 4.** Длительность стационарного лечения пациентов в хирургических отделениях с наличием и без нозокомиальной инфекции

Наличие инфекции	Среднее значение, дней	SD	Минимальное значение, дней	Максимальное значение, дней	t	p
НИ +	18,8	9,2	11	36	6,99	0,001
Нет НИ	9,6	7,3	3	22		

**Таблица 5.** Антимикробные препараты, назначенные пациентам в хирургических отделениях в день исследования

Группы antimicrobных препаратов	Количество назначенных антибиотиков, %			
	Все пациенты (n = 551)	Нозокомиальные инфекции (n = 54), лечение	Внебольничные инфекции (n = 340), лечение	Пациенты без инфекции (n = 890), профилактика
Антистрептококковые цефалоспорины III поколения <sup>1</sup>	217 (33,4)	26 (23,9)	191 (35,3)	103 (58,5)
Пенициллины широкого спектра, включая ингибиторозащищенные <sup>2</sup>	46 (7,1)	9 (8,3)	37 (6,8)	8 (4,6)
Антистафилококковые бета-лактамы <sup>3</sup>	46 (7,1)	6 (5,5)	40 (7,4)	26 (14,8)
Антисинегнойные цефалоспорины III-IV поколения <sup>4</sup>	17 (2,6)	6 (5,5)	11 (2,0)	6 (3,3)
Цефоперазон/сульбактам	46 (7,1)	14 (12,8)	32 (5,9)	0
Карбапенемы	20 (3,1)	3 (2,8)	17 (3,1)	1 (0,7)
Линкозамиды	4 (0,6)	0	4 (0,8)	0
Аминогликозиды	22 (3,3)	3 (2,8)	19 (3,5)	5 (2,8)
Ванкомицин	7 (1,1)	2 (1,8)	5 (0,9)	0
Другие анти-MRSA <sup>5</sup>	5 (0,8)	0	5 (0,9)	0
Тигециклин	3 (0,5)	2 (1,8)	1 (0,2)	0
Фторхинолоны	109 (16,8)	24 (22,0)	85 (15,7)	12 (6,8)
Метронидазол	98 (15,1)	11 (10,1)	87 (16,1)	12 (6,8)
Другие	8 (1,2)	2 (1,8)	6 (1,1)	3 (1,7)
Флуконазол	2 (0,2)	1 (0,9)	1 (0,2)	0
Всего	650 (100)	109 (100)	541 (100)	176 (100)

*Примечание:* <sup>1</sup> — цефтриаксон, цефотаксим; <sup>2</sup> — ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам; <sup>3</sup> — оксациллин, цефазолин; <sup>4</sup> — цефтазидим, цефоперазон, цефепим; <sup>5</sup> — линезолид, даптомицин.

У пациентов без документированной инфекции среди назначенных антибиотиков доминировали антистрептококковые цефалоспорины III поколения (58,5%).

## Обсуждение

Исследование ЭРГИНИ является первым в России проспективным многоцентровым изучением распространенности, факторов риска, клинического значения НИ в многопрофильных стационарах. Данные по распространенности и клиническому значению НИ в хирургических отделениях стационаров, полученные в рамках российского многоцентрового исследования ЭРГИНИ, представлены в настоящей работе.

Методология исследования предполагала оценить истинную частоту НИ, а не только те, диагноз которых был отражен в медицинской документации. С этой целью исследователями осуществлялось активное выявление НИ в соответствии с рекомендованными критериями [8] на основании анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных, отраженных в медицинской документации пациентов. Кроме того, при наличии у пациента в день исследования синдрома системной воспалительной реакции неизвестной этиологии проводили дальнейшее обследование для уточнения ее причин. Следует отметить, что в последующие сроки у 21,2% таких больных был подтвержден инфекционный генез системной воспалительной реакции. При этом два показателя — С-реактивный белок и прокальцитонин — достоверно ассоциируются с НИ, таким образом, являются ее предикторами, и могут быть рекомендо-

ваны в госпитальных программах контроля НИ.

Наиболее полные данные о распространенности и эпидемиологии НИ в хирургических стационарах представлены в США, где ряд организаций CDC (с 1970 по 2006 г. — NNIS; в настоящее время — NHSN) регулярно публикуют такие данные [11–13]. В последние годы мониторинг НИ стал проводиться в странах Евросоюза по единой методологии [14].

Распространенность НИ во взрослых хирургических отделениях стационаров РФ составила в среднем 4,21%. Почти в два раза более высокая распространенность НИ в хирургических отделениях (7,8%) отмечена в пилотном европейском исследовании, проведенном Центрами по контролю заболеваний (ECDC) в 66 стационарах из 23 стран [15]. Сходная распространенность НИ в хирургических отделениях (5,62%) отмечена в недавно проведенном исследовании в 132 стационарах Германии [16], однако по сравнению с результатами похожего исследования, проходившего около 20 лет назад, их частота выросла почти в два раза [17]. В то же время по данным CDC-NHSN (США) [13], а также большого многоцентрового исследования, проведенного в 183 стационарах США [18], распространенность НИ в хирургических отделениях оказалась меньше 4%.

Несомненный интерес представляет сравнение данных о распространенности НИ в России и других странах, полученных в многоцентровых исследованиях, проведенных по сходному дизайну в одинаковое время — в 2010–2013 гг. На *рис. 4* представлена распространенность НИ в хирургических отделениях Франции [19],

Колумбии [20], Перу [21], Мексики [22], Бразилии [23], Индии [24], Турции [25], а также средние данные многоцентрового исследования Международного консорциума по изучению нозокомиальной инфекции (INICC) по 30 странам Европы, Азии и Латинской Америки [26]. По сравнению с нашими данными сходная частота НИ отмечена в Индии, Турции и Колумбии; в Мексике частота инфекций выше, но во Франции, Перу и Бразилии ниже.

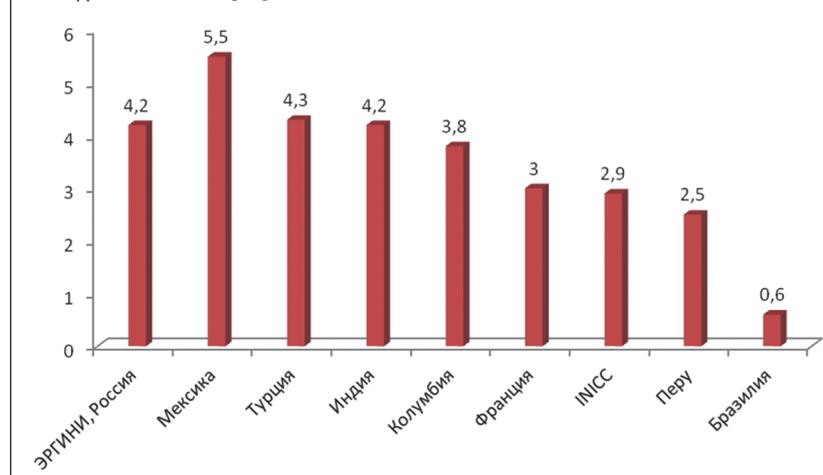
Распространенность внебольничных инфекций в данном исследовании в среднем составила 26,48%. Таким образом, суммарная распространенность инфекций (нозокомиальных и внебольничных) в хирургических отделениях российских ЛПУ составляет 30,69%, то есть примерно каждый третий пациент, находящийся на лечении в хирургии, имеет инфекционный диагноз.

Нозокомиальные инфекции по сравнению с внебольничными проходили с более тяжелым течением: у более чем половины пациентов инфекция характеризовалась как тяжелый сепсис (43,8%) или септический шок (12,5%); при внебольничных инфекциях частота тяжелого сепсиса и септического шока была достоверно ниже (16,3 и 2,9% соответственно). В исследовании РИОРИТА [27] частота больных с септическим шоком оказалась выше (20,2%), но это были пациенты исключительно из ОРИТ.

Следует отметить выявленные важные медико-социальные последствия НИ в хирургических отделениях: при развитии этого осложнения длительность стационарного лечения пациентов возрастает в среднем на 9 дней (в 2 раза). Высокие цифры летальности отмечены у хирургических пациентов с документированной НИ (9,3%), что достоверно выше по сравнению с больными без нее (1,4%); относительный риск летальности при возникновении НИ в хирургическом стационаре составляет 6,7% по сравнению с пациентами без нее. Сходные данные об увеличении длительности госпитализации в хирургии на 8 дней приводятся в иранском исследовании [28]; во Франции длительность стационарного лечения в случае НИ в хирургии увеличивалась в среднем на 15 дней (с 7 до 22), а летальность — с 2,0 до 8,3% [19].

В этиологии НИ в хирургических отделениях российских ЛПУ одинаковое значение имеют грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы (по 44,6%), причем наиболее актуальным

**Рис. 4.** Распространенность (в %) нозокомиальных инфекций в хирургических отделениях России, Франции [19], Колумбии [20], Перу [21], Мексики [22], Бразилии [23], Индии [24], Турции [25] и средние данные многоцентрового исследования INICC [26]



возбудителем в настоящее время является *Escherichia coli* (19,4%), стафилококки (19,3%), другие энтеробактерии (16,8%) и энтерококки (14,5%). Сходная этиологическая структура нозокомиальных хирургических инфекций показана в Германии с доминированием *E. coli* (18,0%), энтерококков (13,2%), стафилококков (13,1%) и других энтеробактерий [16]. Наряду с этим, в исследовании, проведенном в Турции в 2003–2009 гг., структура нозокомиальных хирургических инфекций несколько различалась: доминировали грамотрицательные бактерии — *E. coli* (22,8%) и другие энтеробактерии (28,4%), доля стафилококков составила 12,2%, а энтерококки практически не выделялись [29]. В европейском многоцентровом исследовании при нозокомиальных хирургических инфекциях доминировали грамположительные бактерии (54,3%), преимущественно *S. aureus* (21,5%) [15]. Эти различия сложно как-то интерпретировать. Возможно, это связано с особенностями протокола исследования ECDC [14, 15] с необязательным внесением результатов микробиологического исследования, о чем дискутируют сами авторы работы.

Отмеченные межнациональные и межрегиональные различия в этиологической и нозологической структуре нозокомиальных хирургических инфекций подчеркивают необходимость регулярного проведения таких исследований в нашей стране не только на национальном, но и региональном уровнях.

Крайне тревожным фактом является широкое распространение в хирургических отделениях стационаров полирезистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов, проявляющих устойчивость не только к цефалоспорином III–IV поколений, но и к карбапенемам (см. рис. 3). Также широко распространены в хирургических отделениях полирезистентные стафилококки (MRSA) (44,4%). Следует подчеркнуть, что половина возбудителей НИ (47%) характеризовались полирезистентностью, то есть проявляла устойчивость к трем и более антибиотикам, а два штамма *Acinetobacter baumannii*, что составляет 2,4% от всех возбудителей, относились к категории чрезвычайно резистентных (XDR — extremely drug resistant), то есть сохраняли чувствительность только к двум антибиотикам — тигециклину и полимиксину.

Учитывая приведенные данные о доминировании в этиологии НИ возбудителей, характеризующихся множественной устойчивостью

к антибиотикам, вызывает удивление и определенное беспокойство превалирование в структуре назначаемых антибиотиков первой линии терапии нозокомиальных хирургических инфекций цефалоспоринов III–IV поколения и фторхинолонов (суммарно 51,4%). То есть почти половина хирургических пациентов с НИ получала вероятно неадекватную антибактериальную терапию. В то же время в структуре назначаемых антибиотиков крайне редко применялись карбапенемы (2,8%), тигециклин (1,8%), антибиотики с активностью против MRSA (1,8%), назначение которых следовало бы ожидать, исходя из этиологической структуры инфекций и данных антибиотикорезистентности.

Структура назначаемых антибиотиков для лечения внебольничных хирургических инфекций выглядит более адекватной, однако возникают закономерные вопросы по крайне низкой частоте использования ингибиторозащищенных пенициллинов (6,8%) и превалировании в назначении ранних фторхинолонов по сравнению с новыми (14,6 и 1,1%).

Также следует подчеркнуть, что почти каждый пятый пациент в хирургическом отделении без документированной инфекции (17,6%) получал антибиотики без обоснования причины в медицинской документации; причем в данном случае это были преимущественно цефалоспорины III поколения, способствующие селекции устойчивых грамотрицательных бактерий в большей степени, чем другие группы антибактериальных препаратов.

Общая структура назначаемых антибиотиков в хирургии в нашем исследовании существенно не отличалась от данных, полученных в немецких ЛПУ [16, 30]. Однако в структуре назначаемых антибиотиков для лечения НИ в немецких стационарах с равной частотой превалировали карбапенемы, ингибиторозащищенные пенициллины и фторхинолоны, а доля цефалоспоринов III поколения была меньше, что существенно отличается от российских данных, хотя уровень устойчивости основных возбудителей к антибиотикам в Германии несколько ниже. Следует отметить наличие в сравниваемых странах некоторых общих проблем антибиотикотерапии: в хирургических стационарах Германии в 27% назначение антибиотика не было обосновано в медицинской документации, а в 4,2% причина назначения антибиотика не попадала в категорию ни лечения, ни профилактики. В европей-

ском исследовании [15] в 1/3 случаев применения антибиотиков причина назначения не была указана в медицинской документации.

Следует еще раз отметить тревожный факт, связанный с избыточным применением антибиотиков в хирургических отделениях. При общей частоте внебольничных и нозокомиальных инфекций в хирургических отделениях нашей страны (30,7%) доля пациентов, получающих антибиотики, была выше (42,9%). Сходные проблемы отмечены как в европейском исследовании [15], так и в Ирландии — распространенность инфекций в хирургических отделениях составила 24,4%, а доля пациентов, получающих антибиотики, 44,8% [31].

В заключение следует отметить, что исследование ЭРГИНИ показало актуальность проблемы НИ и антибиотикорезистентности в хирургических отделениях российских ЛПУ. Исходя из полученных данных о распространенности НИ в хирургических отделениях стационаров России (4,21%) и данных Росстата 2015 г. [32] о количестве хирургических коек в стране (241 800), среднем обороте хирургической койки (27,2), можно рассчитать количество пролеченных пациентов (6 576 960 в год) и оценить примерную частоту НИ в хирургических отделениях страны (около 280 000 случаев в год). С учетом полученных данных необходимо разрабатывать программы по контролю НИ и антибиотикорезистентности как на региональном уровне, так и в стационарах.

### Ограничения исследования

В настоящем исследовании не изучена распространенность НИ в специализированных хирургических отделениях, таких как онкологические, кардиохирургические, термической травмы, где их частота может быть другой. Кроме того, данные о распространенности инфекций, полученные в крупных скоромощных стационарах регионального или городского уровня, с большой долей условности, можно экстраполировать на лечебные учреждения, оказывающие плановую специализированную медицинскую помощь, или стационары районного уровня.

**Благодарность.** Исследователи выражают благодарность О.Ю. Ребровой, д.м.н., руководителю отдела доказательной медицины, биostatистики и математического моделирования АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» за проведение статистического анализа данных.

## Литература

1. Gastmeier P., Behnke M., Breier A. et al. Healthcare-associated infection rates: measuring and comparing. Experiences from the German National Nosocomial Infection Surveillance System and from other surveillance systems // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz*. — 2012. — Bd. 55. — S. 1363–1369.
2. Horan T.C., Gaynes R.P. Surveillance of nosocomial infections // In: *Hospital epidemiology and infection control* / Ed. C.G. Mayhall. — 3rd ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. — P. 1659–1702.
3. Vincent J.-L., Rello J., Marshall J. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // *JAMA*. — 2009. — Vol. 320 (21). — P. 2323–2329.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. — 200 с. [[http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=6851](http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=6851)].
5. Roberts R.R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implication for antibiotic stewardship // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1175–1184.
6. Welte T. Nosocomial infections — a present and future challenge // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2013. — Vol. 110 (38). — P. 625–626.
7. Carlet J., Fabry J., Amalberti R., Degos L. The «Zero Risk» Concept for hospital-acquired infections: a risky business! // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 49. — P. 747–749.
8. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2016. — Т. 61. — № 5–6. — С. 32–42.
9. Horan T., Andrus M., Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting // *Am. J. Infect. Control.* — 2008. — Vol. 36. — P. 309–332.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
11. CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 to June 2004, issued October 2004 // *Am. J. Infect. Control.* — 2004. — Vol. 32. — P. 440–485.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Outline for healthcare-associated infection surveillance. Available at: [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nhsn\\_documents.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nhsn_documents.html) (<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nhsn/OutlineForHAISurveillance.pdf>). Accessed July 22, 2008.
13. Edwards J.R., Peterson K.D., Andrus M.L. et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008 // *Am. J. Infect. Control.* — 2008. — Vol. 36. — P. 609–626.
14. European Center for Disease Control: ECDC point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals. Available at: [www.ecdc.europa.eu/activities/surveillance/HAI/about/HAI-net/Pages/PPS.ssp](http://www.ecdc.europa.eu/activities/surveillance/HAI/about/HAI-net/Pages/PPS.ssp). Last accessed on 22 March 2013.
15. Zarb P., Coignard B., Griskeviciene J. et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use // *Euro Surveill.* — 2012. — Vol. 17 (46). — P. 1–16.
16. Behnke M., Hansen S., Leistner R. et al. Nosocomial infection and antibiotic use — a second national prevalence study in Germany // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2013. — Vol. 110 (38). — P. 627–633.
17. Ruden H., Gastmeier P., Daschner F.D., Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the first national prevalence study (NIDEP) // *Infection.* — 1997. — Vol. 25 (4). — P. 199–202.
18. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W. et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 370. — P. 1198–1208.
19. Lamarsalle L., Hunt B., Schauf M., Szwarcensztein K., Valentine W.J. Evaluating the clinical and economic burden of healthcare-associated infections during hospitalization for surgery in France // *Epidemiol. Infect.* — 2013. — Vol. 141. — P. 2473–2482.
20. Álvarez-Moreno C., Pérez-Fernández A.M., Rosenthal V.D. et al. Surgical site infection rates in 4 cities in Colombia: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) // *Am. J. Infect. Control.* — 2014. — Vol. 42 (10). — P. 1089–1092.
21. Ramírez-Wong F.M., Atencio-Espinoza T., Rosenthal V.D. et al. Surgical site infections rates in more than 13,000 surgical procedures in three cities in Peru: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium // *Surg. Infect. (Larchmt)*. — 2015. — Vol. 16 (5). — P. 572–576.
22. Portillo-Gallo J.H., Miranda-Novales M.G., Rosenthal V.D. et al. Surgical site infection rates in four Mexican cities: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) // *J. Infect. Public Health.* — 2014. — Vol. 7 (6). — P. 465–471.
23. Richtmann R., Siliprandi E.M., Rosenthal V.D. et al. Surgical site infection rates in four cities in Brazil: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium // *Surg. Infect. (Larchmt)*. — 2016. — Vol. 17 (1). — P. 53–57.
24. Singh S., Chakravarthy M., Rosenthal V.D. et al. Surgical site infection rates in six cities of India: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) // *Int. Health.* — 2015. — Vol. 7 (5). — P. 354–349.
25. Leblebicioglu H., Erben N., Rosenthal V.D. et al. Surgical site infection rates in 16 cities in Turkey: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) // *Am. J. Infect. Control.* — 2015. — Vol. 43 (1). — P. 48–52.
26. Rosenthal V.D., Richtmann R., Singh S. et al. Surgical site infections, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 30 countries // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 34 (6). — P. 597–604.
27. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* — 2011. — Т. 13. — № 4. — С. 294–303.
28. Askarian M., Yadollahi M., Assadian O. Point prevalence and risk factors of hospital acquired infections in a cluster of university-affiliated hospitals in Shiraz, Iran // *J. Infect. Public. Health.* — 2012. — Vol. 5 (2). — P. 169–176.
29. Isik O., Kaya E., Dundar H.Z., Sarkut P. Surgical site infections: re-assessment of the risk factors // *Chirurgia.* — 2015. — Vol. 110. — P. 457–461.
30. Hansen S., Sahr D., Piening B. et al. Antibiotic usage in German Hospitals: results of the second national prevalence study // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2013. — Vol. 68. — P. 2934–2939.
31. O'Neill E., Morris-Downes M., Rajan L. et al. Combined audit of hospital antibiotic use and a prevalence survey of healthcare-associated infections // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2010. — Vol. 16. — P. 513–515.
32. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. / Росстат. — М., 2015. — 174 с.

**Сведения об авторах**

**Яковлев Сергей Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва  
E-mail: antimicrob@yandex.ru

**Суворова Маргарита Петровна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва  
E-mail: margarita-suv@yandex.ru

**Белобородов Владимир Борисович** — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва  
E-mail: vb\_beloborodov@mail.ru

**Ковеленов Сергей Владимирович** — к.м.н., заведующий отделением клинической фармакологии ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск

**Бердникова Надежда Георгиевна** — врач — клинический фармаколог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 23 имени И.В. Давыдовского», Москва  
E-mail: berdnad@mail.ru

**Портнягина Ульяна Семеновна** — к.м.н., врач — клинический фармаколог, ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 — центр экстренной медицинской помощи», Якутск  
E-mail: ulyana-nsk@mail.ru

**Абубакирова Альфия Ириковна** — врач — клинический фармаколог, ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова», Уфа  
E-mail: abuba02@rambler.ru

**Овчинникова Ольга Егоровна** — врач — клинический фармаколог, КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул  
E-mail: oo-sea@yandex.ru

**Трапезникова Бронислава Валерьевна** — заведующая отделением клинической фармакологии БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут  
E-mail: slavulya80@mail.ru

**Данчинова Александра Михайловна** — заведующая отделением клинической фармакологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко», Улан-Удэ

**Елисеева Екатерина Валерьевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Владивосток

---

\* —————

# Тактика хирургического лечения больных острым холангитом в условиях многопрофильного стационара скорой помощи

Осипов А.В.<sup>1</sup>, Шляпников С.А.<sup>1</sup>, Демко А.Е.<sup>1</sup>, Суrow Д.А.<sup>2</sup>, Святненко А.В.<sup>1</sup>, Унгуриян В.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

Цель исследования — улучшение непосредственных результатов лечения больных острым холангитом в многопрофильном стационаре скорой помощи. Проанализирован опыт лечения 184 пациентов с острым холангитом в ГБУ СПбНИИ СП им. И.И. Джанелидзе. Основной причиной холангита являлся холедохолитиаз ( $n = 141, 76,6\%$ ). Пациенты распределялись в группы по степени тяжести острого холангита согласно критериям, предложенным Токийскими рекомендациями 2013 года. Применялась двухэтапная тактика хирургического лечения: неотложная билиарная декомпрессия, затем отсроченное устранение причины холангита. При первичном дренировании желчных протоков предпочтение отдавалось антеградным методам. Выполнено 132 чрескожных чреспеченочных вмешательств, 18 дренирующих эндоскопических операций. Манипуляции второго этапа проведены у 70,1% пациентов с доброкачественными причинами холангита и у 71,8% с холангитом злокачественной этиологии. В результате использования принципов маршрутизации больных и двухэтапной тактики их лечения частота осложнений сократилась с 36,4 до 20,5%, а госпитальная летальность с 21,6 до 11,4%.

**Ключевые слова:** острый холангит, антеградная декомпрессия, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, токийские протоколы

## Tactic of surgical treatment of patients with acute cholangitis in emergency hospital

Osipov A. V.<sup>1</sup>, Shlyapnikov S. A.<sup>1</sup>, Demko A. E.<sup>1</sup>, Surov D. A.<sup>2</sup>, Svyatnenko A. V.<sup>1</sup>, Unguryan V. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy of Ministry of Defense, Saint-Petersburg

Purpose — to improve the immediate results of the treatment of patients with acute cholangitis in emergency hospital. Experience in the treatment of 184 patients with acute cholangitis in St. Petersburg I.I. Dzhanelidze research Institute of Emergency Medicine. Patients were distributed in the severity of acute cholangitis group according to the criteria proposed by the 2013 Tokyo guidelines. The main cause of cholangitis was choledocholithiasis ( $n = 141, 76,6\%$ ). The two-stage strategy of surgical treatment was used: urgent biliary decompression, then the planned elimination of the causes of cholangitis. In the primary drainage preference antegrade techniques. Achieved 132 percutaneous transhepatic intervention, 18 drainage endoscopic operations. Manipulation 2 stages performed in 70,1% of patients with benign causes of cholangitis and 71,8% with cholangitis malignant etiology. As a result of the application of the principles of the routing of patients and the use of two-stage tactics of their treatment complications was reduced from 36,4 to 20,5% and hospital mortality decreased from 21,6 to 11,4%.

**Keywords:** acute cholangitis, transhepatic decompression, ERST, Tokyo guidelines

### Введение

За последние 15 лет частота гнойного холангита неуклонно повышается [1]. Основная причина, приводящая к механической желтухе и холангиту, — холедохолитиаз (до 86,2%). По данным различных авторов, лечение указанной категории больных сопровождается большим процентом осложнений (до 54,1%) и высокой летальностью (4,7–28,5%) [1–3].

Актуальность проблемы подтверждается наличием большого количества публикаций как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Существует значительное число классификаций острого холангита, однако на сегодняшний день нет общепризнанных подходов к клиническому разделению

больных с острым холангитом. В 1997 г. Г.Г. Ахаладзе и соавт. предложили выделять три стадии острого гнойного холангита: локальную, с септическими осложнениями и с полиорганной недостаточностью [4]. В 2009 г. С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, А.Ю. Корольков выделили три степени тяжести осложненной механической желтухи: холангит, билиарный сепсис и тяжелый билиарный сепсис [5]. Согласно опубликованным Токийским рекомендациям [6], острый холангит делится на три степени тяжести: легкий (Grade I), средней степени тяжести (Grade II), тяжелый (Grade III). Данная классификация основана на клинических простых и общедоступных лабораторных и инструментальных ме-

тодах диагностики и, как показали исследования, может быть применена уже в отделениях экстренной медицинской помощи.

Согласно данным Токийской согласительной комиссии, критериями острого холангита являются триада Шарко (описана J.M. Charcot в 1877 г.) [6], изменения в анализе крови, диагностическая визуализация билиарного блока, положительная динамика состояния пациента после декомпрессионного вмешательства. Для оценки тяжести холангита использовались критерии, представленные в табл. 1.

Лечебная тактика должна основываться на ранней декомпрессии билиарного тракта в сочетании с инфузионной и антибактериальной терапией.

**Таблица 1.** Определение степени тяжести острого холангита

Легкий холангит, Grade I	Средней тяжести, Grade II	Тяжелый холангит, Grade III
Острый холангит, не подходящий под критерии тяжелого и среднего	Лейкоцитоз свыше $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ . Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ . Возраст $\geq 75$ лет. Гипербилирубинемия $\geq 130$ мкмоль/л. Гипоальбуминемия. Наличие двух признаков	Сердечно-сосудистая недостаточность (гипотония, требующая введение дофамина в дозе свыше 5 мкг/кг в час или любых доз норадреналина). Неврологический дефицит (нарушение сознания). Дыхательная недостаточность (индекс оксигенации $< 300$ ). Почечная недостаточность (олигурия, гиперкреатинемия). Печеночная недостаточность (протромбиновый индекс $< 70\%$ , гипопротеинемия). Гематологическая дисфункция (тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$ )

На сегодняшний день нет единого подхода к определению оптимальных сроков неотложной декомпрессии желчевыводящих путей (ЖВП) при остром холангите. Так, Г.Г. Ахаладзе и соавт. предлагают ориентироваться на результат первичной консервативной терапии: в случае положительного ответа оптимальный срок дренирования составляет 12 ч, при отсутствии улучшения — 6 ч [7]. N. Agarwal и соавт. считают приемлемым сроком декомпрессии 72 ч [8].

Согласно Токийским протоколам, решение о дренировании ЖВП должно приниматься в зависимости от степени тяжести холангита: легкий холангит не требует неотложной декомпрессии, при средней степени тяжести необходимо дренирование в течение 12 ч, в случае тяжелого холангита экстренная декомпрессия должна выполняться в течение 6 ч. Как показал анализ литературных данных, собственно вид декомпрессии не так важен, но предпочтительнее следует отдавать антеградным (чрескожное чреспеченочное холангиодренирование, чрескожное чреспеченочное холангиостентирование) и эндоскопическим (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, назобилиарное дренирование, ретроградное стентирование) миниинвазивным методам, только в случаях острого деструктивного холецистита и невозможности выполнения подобных процедур должно быть выполнено лапароскопическое или открытое вмешательство.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на большое количество публикаций, посвященных лечению острого холангита, рекомендации высокой степени доказательности как о выборе метода декомпрессии в неотложной хирургии, так и о тактике антибактериальной терапии встречаются в единичных работах.

**Таблица 4.** Лабораторные изменения в крови пациентов в зависимости от степени тяжести холангита

Тяжесть холангита	Средний уровень билирубина, мкм/л	Международное нормализованное отношение	Протромбиновый индекс, %	Средний уровень белка, г/л	Средний уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$
Grade I	$194,2 \pm 20,8$	$1,3 \pm 0,4$	$77,2 \pm 18,4$	$75,1 \pm 1,1$	$9,5 \pm 3,5$
Grade II	$227,0 \pm 42,1$	$1,4 \pm 0,7$	$74,1 \pm 17,1$	$60,1 \pm 5,1$	$13,5 \pm 4,1$
Grade III	$337,5 \pm 76,1$	$1,4 \pm 1,1$	$69 \pm 28,1$	$51,2 \pm 13,1$	$17,8 \pm 4,4$

## Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 184 пациентов с острым холангитом, поступивших в Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе в 2012–2016 гг., из них 176 человек (95,7%) было госпитализировано по неотложным показаниям. Мужчин было 78 (42,3%), женщин — 106 (57,7%), пациентов с острым холангитом легкой степени — 38 (20,7%), средней степени тяжести — 105 (57,1%), с тяжелым холангитом — 41 (22,2%). При этом большинство больных ( $n = 152$ , 83%) поступали с острым холангитом, вызванным доброкачественными причинами. Острый холангит злокачественной этиологии был диагностирован только у 32 (17%) человек. Структура этиологических факторов представлена в табл. 2 и 3.

Средний возраст больных составил  $69,4 \pm 11,4$  года (27–91 лет). При этом 80% пациентов были в возрасте старше 60 лет.

Для анализа сопутствующих заболеваний использовался индекс коморбидности Charlson (ИКМ) [9]. В наших наблюдениях 86% паци-

ентов с острым холангитом имели ИКМ от 3 до 8, то есть страдали сопутствующими заболеваниями, которые могли существенно повлиять на прогноз лечения. При ретроспективном анализе степени тяжести состояния больных по шкале APACHE II [10] обращало на себя внимание то, что состояние оценивалось в 10 баллов и меньше у 16% пациентов, от 10 до 19 баллов — у 70%, от 20 до 29 баллов — у 14%.

Особенности изменений лабораторных показателей представлены в табл. 4.

При лечении больных мы руководствовались принципами антимикробной терапии, представленными в табл. 5.

Немаловажный аспект лечения пациентов с острым холангитом — маршрутизация больных в многопрофильном стационаре. В лечебном учреждении должны использоваться единые подходы к определению тяжести и тактики оказания помощи. Мы применяли стадирование тяжести холангита, начиная с отделения скорой медицинской помощи. В случаях выявления признаков тяжелого или

**Таблица 2.** Доброкачественные причины острого холангита

Этиология	Количество
Холедохолитиаз	141 (93%)
Первичный склерозирующий холангит	3 (2%)
Доброкачественные стриктуры	6 (4%)
Ятрогенные повреждения	2 (1%)

**Таблица 3.** Злокачественные причины острого холангита

Этиология	Количество
Рак головки поджелудочной железы	19 (59%)
Метастатическое поражение лимфоузла	2 (6%)
Дистальная холангиокарцинома	3 (9%)
Опухоль Клацкина	3 (9%)
Рак большого дуоденального сосочка	4 (13,5%)
Рак желчного пузыря	1 (4%)

**Таблица 5.** Принципы эмпирической антимикробной терапии в зависимости от тяжести острого холангита

	<b>Grade I</b>	<b>Grade II</b>	<b>Grade III</b>
Эмпирическая антибиотикотерапия	Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) + метронидазол	Цефалоспорины III поколения (цефепим, цефтазидин) + метронидазол	Карбапенемы (имипенем, меронем, дорипенем)
Эмпирическая антибактериальная терапия у пациентов высокого риска (контакт с системой здравоохранения: 3 мес. без имплантов, 12 мес. с имплантами)	Карбапенемы (имипенем, меронем, дорипенем) или монобактамы (азтреонам) + метронидазол		

**Таблица 6.** Сроки первичной декомпрессии у пациентов с острым холангитом

Тяжесть холангита	Сроки декомпрессии			
	До 6 ч	6–12 ч	12–24 ч	24–48 ч
Grade I	1 (2,6%)	2 (5,2%)	0	0
Grade II	4 (3,8%)	79 (75,2%)	21 (20%)	1 (1%)
Grade III	29 (70,7%)	7 (17,1%)	4 (9,8%)	1 (2,4%)

**Таблица 7.** Методы эндоскопической декомпрессии у больных с острым холангитом (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, ЭРХПГ)

Вид вмешательства	N	%
ЭРХПГ + назобилиарное дренирование	8	44,7
ЭРХПГ + папиллосфинктеротомия	6	33,3
ЭРХПГ + стентирование	2	11,1
ЭРХПГ + литотрипсия	2	11,1
Итого	18	100

среднетяжелого холангита дальнейшее лечение больных проводилось в отделении хирургической реанимации или интенсивной терапии центра по лечению тяжелого сепсиса. Пациенты с легким холангитом госпитализировались в хирургическое отделение.

Клиническая практика свидетельствует, что принципиально важное значение имеет повторная оценка тяжести состояния пациентов с острым холангитом через 3–6 ч после начала терапии. Так, по нашим данным, до 10% пациентов переходят в категорию меньшей степени тяжести, что меняет тактику их лечения, в том числе и сроки неотложной декомпрессии. В то же время, несмотря на интенсивную многокомпонентную терапию, состояние 2,4% пациентов прогрессивно ухудшается, что меняет подходы к их терапии.

## Результаты

Таким образом, применялась двухэтапная тактика лечения пациентов с острым холангитом, которая предусматривала неотложную декомпрессию и отсроченное устранение причины механической желтухи и холангита.

При этом нам удалось добиться того, что 75,2% пациентов с холангитом средней степени тяжести были дренированы в сроки до 12 ч и 70,7% больных холангитом тяжелой степени подверглись декомпрессивному вмешательству менее

чем через 6 ч. после момента поступления в стационар (табл. 6).

В исследуемых группах преобладали антеградные методы первичной декомпрессии (79%), эндоскопические способы применялись в 13%, лапароскопические и открытые в 7 и 1% случаев соответственно. Следует отметить, что соотношение методик менялось в зависимости от степени тяжести острого холангита. Так 90% декомпрессивных вмешательств при холангите тяжелой степени были антеградными, в то время как при холангите средней степени тяжести этот показатель составил 78%.

Использованные эндоскопические методы первичной декомпрессии представлены в табл. 7.

Использование чрескожных чреспеченочных вмешательств в стационаре скорой помощи, по нашему мнению, позволяет не только выполнить лечебную неотложную декомпрессию ЖВП, но и в 76,4% выявить причину билиарного блока. Техническая доступность и простота метода позволяет выполнить декомпрессию билиарного тракта большинству пациентов. В нашем исследовании применялись следующие методы антеградных вмешательств ( $n = 132$ ): наружное чрескожное чреспеченочное холангиодренирование (ЧЧХД) ( $n = 117$ ; 88,6%), наружно-внутреннее ЧЧХД ( $n = 8$ ; 6,1%), двусторонние вмешательства ( $n = 7$ ; 5,3%). При этом только

в 9 (6,8%) случаях мы наблюдали осложнения (табл. 8). Для оценки значимости которых использовалась классификация Clavien-Dindo [11].

Полученные результаты вполне соответствуют данным о частоте осложнений в плановой билиарной хирургии, представленным в литературе, и могут быть применены повсеместно.

После первичного вмешательства по стабилизации состояния пациента проводились операции по устранению причины желтухи. Вмешательства второго этапа были выполнены в сроки от 3 до 34 сут. Провести операции в ту же госпитализацию при доброкачественных и злокачественных причинах холангита удалось в 70,1 и 71,8% случаев соответственно (табл. 9, 10).

В нашем исследовании частота осложнений составила 20,5%, а общая летальность 11,4%. Самая высокая частота неблагоприятных исходов была в группе тяжелых холангитов (табл. 11).

Анализируя структуру летальности, становится очевидным, что этот показатель остается самым высоким в группе острого холангита, вызванного злокачественными заболеваниями (табл. 12).

Сравнительный анализ полученных данных и результатов лечения пациентов с острым холангитом в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе в 1992–2012 гг. (до внедре-

**Таблица 8.** Осложнения антеградной декомпрессии билиарного тракта

Осложнение	Количество	Степень по Clavien–Dindo (2004)
Внутрибрюшное кровотечение	1 (0,76%)	III a
Гемобилия, потребовавшая лапаротомию	1 (0,76%)	III b
Гемобилия, не требующая оперативного вмешательства	3 (2,28%)	II
Желчный перитонит	2 (1,52%)	III b
Острый панкреатит	2 (1,52%)	III b
Всего	9 (6,8%)	

**Таблица 9.** Оперативные вмешательства второго этапа при доброкачественных причинах холангита

Вид операции	Количество вмешательств
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия, литоэкстракция	79
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия, стентирование	12
Формирование билиодигестивных анастомозов	6
Операция Фрея	2
Лапароскопическая холецистэктомия, холедохолитотомия с первичным швом общего желчного протока	12
Открытая холецистэктомия, холедохолитотомия	3
Гемигепатэктомия	1
Всего	115 (70,1%)

**Таблица 10.** Оперативные вмешательства второго этапа при злокачественных причинах острого холангита

Вид операции	Количество вмешательств
Наружно-внутреннее дренирование	17
Панкреатодуоденальная резекция	3
Транспеченочное стентирование	1
Формирование билиодигестивных анастомозов	2
Всего	23 (71,8%)

**Таблица 11.** Структура осложнений и летальности в зависимости от тяжести холангита

	Grade I	Grade II	Grade III
Осложнения, %	10,6	14,5	41,3
Летальность, %	5,3	7,6	26,8

**Таблица 12.** Структура летальности и причины смерти пациентов

Причина смерти	Доброкачественные, n = 152			Злокачественные, n = 32			Всего, n = 184
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade I	Grade II	Grade III	
Сепсис		1 (0,7%)	1 (0,7%)			2 (6,2%)	4
Полиорганная недостаточность			2 (1,4%)		1 (3,1%)	1 (3,1%)	4
Острый инфаркт миокарда		2 (1,4%)	1 (0,7%)		1 (3,1%)		4
Острое нарушение мозгового кровообращения			1 (0,7%)				1
Тромбоэмболия легочной артерии		1 (0,7%)					1
Раковая интоксикация				2 (6,2%)	2 (6,2%)	3 (9,3%)	7
Всего	0	4 (2,8%)	5 (3,5%)	2 (6,2%)	4 (12,4%)	6 (18,6%)	21 (11,4%)
		9 (6,3%)		12 (37,2%)			

ния принципов маршрутизации и двухэтапного лечения с ранней декомпрессией) показал снижение частоты осложнений с 36,4 до 21,6% и летальности с 20,5 до 11,4%.

### Выводы

Дифференцированная тактика двухэтапного хирургического лечения пациентов с острым холангитом, основанная на объективной оценке степени тяжести заболева-

ния, соблюдении сроков декомпрессии, а также обоснованной маршрутизации пациентов, позволяет снизить летальность и частоту осложнений в указанной категории в стационаре скорой помощи. Однако очевидно, что проблема лечения больных острым холангитом далека от решения. Требуется дальнейший анализ и научный поиск подходов к диагностике и лечению острого холангита.

*Материалы опубликованные в данной статье не приведут к конфликту интересов. Данное исследование проведено без привлечения спонсоров.*

### Литература

1. Доценко Б.М., Борисенко В.Б. Механическая желтуха, острый холангит, билиарный сепсис: их патогенетическая связь и принципы дифференциальной диагностики //

- Новости хирургии. — 2013. — Т. 5. — С. 31–39.
2. Ахаладзе Г.Г. Патогенетические аспекты гнойного холангита, почему нет системной воспалительной реакции при механической желтухе? // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2009. — Т. 2. — С. 9–15.
  3. Zimmer V. Acute bacterial cholangitis // *Viszeralmedizin*. — 2015. — Bd. 31 (3). — S. 166–172.
  4. Ахаладзе Г.Г. Клинические стадии острого гнойного холангита // *Анналы хирургической гепатологии*. — 1997. — Т. 2. — С. 103–109.
  5. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю. Холангит и биллиарный сепсис: проблема и пути решения // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. — 2009. — Т. 3. — С. 17–20.
  6. Charcot J.M. Lecons sur les maladies du joiе des voies filiaires et des reins. — Paris: Faculte de Medicine de Paris, 1877.
  7. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Котовский А.Е. Патогенез и лечение острого гнойного холангита // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2009. — Т. 4. — С. 13–21.
  8. Agarwal N. Management of acute cholangitis // *World J. Gastroenterol*. — 2006. — Vol. 12 (40). — P. 6551–6555.
  9. Charlson M.E., Pompei P.A. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // *J. Chron. Dis.* — 1987. — Vol. 40 (5). — P. 373–383.
  10. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system // *Crit. Care Medicine*. — 1985. — Vol. 13 (10). — P. 818–829.
  11. Dindo D.I., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 240 (2). — P. 205–213.

#### Сведения об авторах

**Осипов Алексей Владимирович** — к.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной хирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург  
E-mail: osipov@emergency.spb.ru

**Шляпников Сергей Алексеевич** — д.м.н., профессор, руководитель городского центра по лечению тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», заведующий кафедрой хирургии повреждений ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

**Демко Андрей Евгеньевич** — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

**Суров Дмитрий Александрович** — д.м.н., заместитель начальника кафедры военно-морской хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

**Святненко Андрей Владимирович** — младший научный сотрудник отдела неотложной хирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

**Унгурян Владимир Михайлович** — к.м.н., научный сотрудник отдела неотложной хирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

———— \* ————

# Фармакоэкономический анализ эффективности оригинального протокола нутритивной поддержки в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

И.В. Поляков<sup>1</sup>, К.Н. Золотухин<sup>1</sup>, И.Н. Лейдерман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова», Уфа  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург

Неотложное и плановое оперативные вмешательства всегда сопровождаются развитием синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Неадекватная и несвоевременная нутритивная поддержка при критических состояниях в клинике хирургических болезней приводит к развитию целого ряда неблагоприятных последствий и осложнений, таких как раневые инфекции, нозокомиальные инфекции различной локализации, стрессовые язвы желудочно-кишечного тракта, пролежни, длительная искусственная вентиляция легких, длительное пребывание больного в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре. Экономические последствия возникшей в ходе интенсивной терапии белково-энергетической недостаточности изучены не в полном объеме. Разработанный на базе клиники реанимации и интенсивной терапии крупной многопрофильной больницы оригинальный протокол нутритивной поддержки для хирургических пациентов основан на принципах раннего начала клинического питания и максимальной адекватности специфическим потребностям больного. Проведенный фармакоэкономический анализ минимизации затрат и влияния на бюджет продемонстрировал значительную экономию бюджетных средств за счет уменьшения длительности пребывания пациентов в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии (ХОРИТ), уменьшения сроков респираторной поддержки и снижения частоты осложнений у лиц с сепсисом, политравмой, а также после плановых оперативных вмешательств.

**Ключевые слова:** критические состояния, гиперкатаболизм, нутритивная поддержка, фармакоэкономический анализ

## Pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of the original protocol of nutritional support in the surgical intensive care unit (ICU)

I.V. Polyakov<sup>1</sup>, K.N. Zolotuhin<sup>1</sup>, I.N. Leiderman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa  
<sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg

Emergency and elective surgery is always accompanied with the development of hypermetabolism-hypercatabolism syndrome. Insufficient and late nutritional support in surgical critically ill patients leads to the development of a number of adverse effects and complications, such as wound infections, nosocomial infections of various localization, stress gastrointestinal ulcers, pressure ulcers, prolonged mechanical ventilation, prolonged patient stays in the ICU and hospital. The economic consequences arising in the course of intensive treatment of malnutrition have not been well studied. Designed on the basis of hospital intensive large regional hospital original of nutritional support for surgical patients is based on the principles of early onset of clinical nutrition and the maximum adequacy in accordance with specific patient's needs. Held pharmacoeconomic «cost minimization» and «budget impact» type analysis demonstrated significant savings in the budget by reducing the length of stay in SICU, reducing the time of respiratory support, and reduce the incidence of complications in patients with sepsis, polytrauma, and in elective surgery patients.

**Keywords:** critical illness, hypermetabolism, nutritional support, pharmacoeconomic analysis

### Актуальность проблемы

Известно, что нутритивная поддержка в различных ее вариантах (раннее энтеральное, парентеральное и смешанное питание) позволяет добиться у пациентов в критических состояниях целого ряда благоприятных эффектов [1, 2], которые могут приводить к уменьшению прямых и косвенных затрат на лечение больного в критическом состоянии: снижению частоты ранних и поздних послеоперационных осложнений (инфекции, пневмония, пролежни, диарея и т.д.); сокращению длительности искусственной

вентиляции легких; уменьшению срока пребывания в отделении интенсивной терапии, койко-дней в стационаре; более коротким срокам реабилитации; сокращению затрат на лекарственные средства (антибиотики, компоненты и препараты крови, расходные материалы), трудозатрат медицинского персонала; использованию более дешевых и не менее эффективных питательных сред для достижения аналогичного результата — минимизации затрат [3].

Однако неадекватная нутритивная поддержка пациентов хирур-

гического профиля в критическом состоянии ухудшает прогноз, удорожает стоимость лечения, приводит к увеличению сроков госпитализации и регрессу качества жизни. Своевременная оценка состояния питания и назначение адекватной нутритивной терапии должны быть стандартными методами ведения хирургического больного в комплексе интенсивной терапии [4, 7].

Несмотря на многообразие существующих рекомендаций, проблема тактики и стратегии проведения нутритивной поддержки не теряет своей актуальности и в настоящее

время, что частично объясняется отсутствием немедленно ощутимых фармакоэкономических результатов коррекции нутритивной недостаточности [5].

Излишне осторожное использование алгоритмов и протоколов нутритивной поддержки в комплексном лечении больного хирургического профиля может быть обусловлено недостаточной конкретностью практических советов при их большом разнообразии, неполнотой доказательных исследований, основанных на большом клиническом материале, неоднородностью рекомендаций по проведению нутритивной поддержки в гетерогенной группе больных хирургического отделения реанимации и интенсивной терапии [6].

### Цель исследования

Проведение фармакоэкономического анализа эффективности оригинального протокола нутритивной поддержки в хирургическом ОРИТ.

### Материал и методы

Дизайн исследования: в работу вошли данные ретро- и проспективного рандомизированных контролируемых исследований. Ретроспективное исследование включало анализ историй болезни с 2010 по 2012 г., проспективное заключалось в анализе эффективности оригинального протокола коррекции нутритивной недостаточности у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и анестезиологии № 1 ГБУЗ «РКБ имени Г.Г. Куватова» в период с 2013 по 2015 г.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- возраст от 18 до 75 лет;
- хирургическая патология, требовавшая нахождения больного в ОРИТ;
- оценка по шкале MUST 3 балла и более;
- пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии более 72 ч;
- клинико-лабораторные признаки нутритивной недостаточности любой степени.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись противопоказания к нутритивной поддержке:

- отсутствие риска развития или признаков нутритивной недостаточности;
- беременность;
- рефрактерный шоковый синдром;
- непереносимость сред для проведения энтерального или парентерального питания;

- метаболический ацидоз тяжелой степени тяжести — рН артерии < 7,2;
- тяжелая и некупируемая гипоксемия —  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст.

В исследование были включены 430 пациентов (подгруппы сепсис, политравма, плановая хирургия), которые соответствовали всем критериям включения. Средний возраст составил  $58,7 \pm 2,6$  года ( $M \pm \delta$ ) и колебался от 34 до 72 лет. Средний вес при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии составил  $67 \pm 8,9$  кг ( $M \pm \delta$ ).

Мы сравнивали традиционную нутритивную поддержку с разработанным оригинальным стандартным протоколом нутритивной поддержки пациентов отделения интенсивной терапии с верифицированной белково-энергетической недостаточностью после хирургического вмешательства. Инновационные элементы протокола включали начало в первые 12–24 ч после оперативного вмешательства, предпочтение раннему энтеральному питанию с использованием назоинтестинального доступа, обязательную процедуру динамического метаболического мониторинга для достижения адекватности белково-энергетического обеспечения и определения показаний к назначению парентерального питания, назначение иницирующих перистальтику агентов с первых суток пребывания пациента в ОРИТ, динамическую оценку эффективности проводимой нутритивной поддержки с помощью маркеров активности белкового обмена (альбумин, трансферрин).

Фармакоэкономический анализ проводили с использованием метода затраты–эффективность (cost-effectiveness analysis, CEA). За единицу эффекта в нашей работе было принято количество койко-дней, проведенных прооперированным пациентом в отделении реанимации и интенсивной терапии. Затраты выражены в рублях. При этом были оценены прямые медицинские затраты на лечение в течение суток пациента массой 67 кг, включающие стоимость госпитализации, терапии наиболее распространенных осложнений основного заболевания (стационарная помощь), среднюю стоимость проведения нутритивной поддержки за 10 дней (энтеральное питание, парентеральное питание и смешанное питание). Для расчета затрат на медицинские услуги использованы тарифы по оказанию медицинской помощи и прейскурант цен на лекарственные препараты аптеки ГБУЗ «РКБ имени Г.Г. Куватова» Уфы на начало 2015 г.

Расчет коэффициента CEA проводился по формуле:

$$CEA = C/Ef,$$

где CEA — соотношение затраты/эффективность; C — прямые затраты на лечение одного пациента; Ef — эффективность лечения.

Расчет показателя приращения эффективности затрат проводился по формуле:

$$CEA_{incr} = (C_1 - C_2)/(Ef_1 - Ef_2),$$

где  $CEA_{incr}$  — показатель приращения эффективности затрат (показывает величину дополнительных вложений, необходимых для достижения дополнительного эффекта);  $C_1$  — затраты при традиционном способе нутритивной поддержки;  $C_2$  — применение оригинального протокола нутритивной поддержки ( $C_1 - C_2 = \Delta$ расходы);  $Ef_1$  и  $Ef_2$  — эффективность лечения в контрольной и основной группе пациентов соответственно ( $Ef_1 - Ef_2 = \Delta$ эффект).

На заключительном этапе рассчитывали экономию денежных средств при применении менее затратной методики ( $\Delta C$ ) как разницы между стоимостями использования более затратной и менее затратной терапии ( $C_{high}$  и  $C_{low}$  соответственно) по формуле:

$$\Delta C = C_{high} - C_{low}$$

и упущенные возможности при применении более затратной терапии (Q) по формуле:

$$Q = \Delta C/C_{low}$$

Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 8.0. Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса и Фридмана. Критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов.

### Результаты и их обсуждение

В ходе клинико-экономического исследования применения протокола нутритивной терапии в ХОРИТ были отобраны критерии клинической эффективности: продолжительность пребывания пациентов, длительность ИВЛ, частота развития инфекционных осложнений и возникновения побочных явлений. Результаты представлены в табл. 1–4.

**Таблица 1.** Длительность ИВЛ у пациентов контрольной и исследуемой группы, Ме (25–75)

Нозология	Группа традиционного протокола	Группа оригинального протокола	<i>p</i>
Плановая хирургия, <i>n</i> = 160	3,2 (2,1–5,2)	2,6 (1,3–4,1)	0,04
Тяжелая сочетанная травма, <i>n</i> = 123	4,7 (4,1–7,8)	3,1 (2,6–6,4)	0,001
Сепсис, <i>n</i> = 147	11,5 (8,5–15,3)	8,9 (5,4–12,2)	0,003
Всего, <i>n</i> = 430	6,5 (4,1–10,2)	4,9 (3,8–9,7)	0,02

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов; *p* — уровень значимости различий контрольной и исследуемой группы.

**Таблица 2.** Длительность пребывания в ХОРИТ пациентов контрольной и исследуемой группы, сут, Ме (25–75)

Нозология	Группа традиционного протокола	Группа оригинального протокола	<i>p</i>
Плановая хирургия, <i>n</i> = 160	6,0 (2,8–7,9)	3,6 (2,3–5,1)	0,007
Тяжелая сочетанная травма, <i>n</i> = 123	8,6 (6,5–11,6)	5,7 (4,6–9,4)	0,004
Сепсис, <i>n</i> = 147	14,8 (11,5–22,7)	11,7 (9,6–16,8)	0,006
Всего, <i>n</i> = 430	9,8 (3,4–19,2)	6,7 (3,1–13,6)	0,003

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов; *p* — уровень значимости различий контрольной и исследуемой группы.

**Таблица 3.** Частота развития инфекционных осложнений у пациентов контрольной и исследуемой группы, Ме (25–75)

Нозология	Группа традиционного протокола, на 100 пациентов	Группа оригинального протокола, на 100 пациентов	<i>p</i>
Плановая хирургия, <i>n</i> = 160	1,2 (0,7–2,4)	0,6 (0,3–0,8)	0,04
Тяжелая сочетанная травма, <i>n</i> = 123	7,9 (5,3–10,1)	4,7 (3,5–6,2)	0,002
Сепсис, <i>n</i> = 147	10,4 (6,2–12,8)	7,6 (4,3–10,1)	0,002
Всего, <i>n</i> = 430	7,6 (4,2–11,1)	6,7 (3,1–9,1)	0,004

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов; *p* — уровень значимости различий контрольной и исследуемой группы.

**Таблица 4.** Побочные эффекты проведения нутритивной поддержки, Ме (25–75)

Нозология	Диарея, на 100 пациентов		<i>p</i>	Рвота, на 100 пациентов		<i>p</i>	Вздутие живота, на 100 пациентов		<i>p</i>
	КГ	ИГ		КГ	ИГ		КГ	ИГ	
Плановая хирургия, <i>n</i> = 160	3,2 (1,9–4,7)	1,2 (0,6–2,9)	0,02	5,1 (2,7–6,4)	1,9 (0,9–2,8)	0,02	4,7 (2,7–6,3)	2,5 (1,1–4,4)	0,02
Тяжелая сочетанная травма, <i>n</i> = 123	4,8 (2,3–5,9)	2,7 (1,5–4,1)	0,02	3,2 (2,5–5,3)	1,7 (1,3–3,6)	0,02	5,2 (3,1–7,2)	2,3 (1,3–4,5)	0,02
Сепсис, <i>n</i> = 147	6,3 (3,1–8,2)	3,5 (3,1–6,4)	0,01	4,8 (2,9–6,3)	2,7 (1,8–5,4)	0,03	6,5 (3,7–8,5)	2,3 (1,4–3,1)	0,02
Всего, <i>n</i> = 430	5,1 (2,6–6,8)	3,8 (2,1–5,4)	0,02	4,4 (2,2–6,1)	2,1 (0,8–3,5)	0,02	5,6 (3,7–6,9)	2,4 (1,3–3,1)	0,02

Примечание: КГ — контрольная группа с традиционным протоколом; ИГ — исследуемая группа с оригинальным протоколом; данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов; *p* — уровень значимости различий контрольной и исследуемой группы.

Из табл. 1 видно, что применение оригинального протокола нутритивной поддержки статистически достоверно сокращало длительность респираторной поддержки ( $p = 0,02$ ). Так, в группе плановой хирургии показатель длительности ИВЛ в среднем сократился на 19% ( $p = 0,04$ ), в группе больных септического профиля — на 22,6% ( $p = 0,001$ ), в группе политравмы — на 34,5% ( $p = 0,003$ ).

Из табл. 2 видно, что применение оригинального протокола нутритивной поддержки статистически достоверно сокращало длительность пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии ( $p = 0,003$ ). Интересным представляется факт сокращения койко-дней в отделении интенсив-

верно сниженный в группе плановой хирургии практически в 2 раза ( $p = 0,007$ ), сепсиса — в 1,3 раза ( $p = 0,006$ ) и в группе политравмы в 1,5 раза ( $p = 0,004$ ).

Анализ частоты инфекционных осложнений (см. табл. 3) демонстрирует статистически значимое снижение эпизодов инфекционных осложнений как отдельно по нозологическим группам, так в целом в группе оригинального протокола в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,004$ ).

Анализ частоты нежелательных явлений нутритивной поддержки оригинального протокола выявил статистически значимое снижение событий в соответствующей группе пациентов.

Таким образом, клиническая эффективность при применении стандартного протокола нутритивной

поддержки в ХОРИТ существенно выше, что определило необходимость проведения фармакоэкономического анализа.

По результатам оценки прямых затрат на интенсивную терапию было выяснено, что снижение частоты инфекционных осложнений, длительности респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ ведет к уменьшению экономических затрат на лечение пациента всех нозологических форм (табл. 5).

Как видно из табл. 6, в контрольной группе при использовании традиционной нутритивной поддержки для достижения эффективности лечения одного пациента после плановых хирургических вмешательств требуется дополнительно затратить 727,1 руб., у пациентов с сочетанной травмой — 1596,9 руб., с септическими

**Таблица 5.** Прямые медицинские затраты на лечение в течение 10 сут пациента массой 67 кг, руб./сут, Ме (25–75)

Нозология	Группа традиционного протокола	Группа оригинального протокола	p
Плановая хирургия, n = 160	22 087 (20 982–25 731)	20 342 (17 804–21 658)	0,004
Тяжелая сочетанная травма, n = 123	28 834 (25 985–34 204)	24 203 (22 873–26 784)	0,002
Сепсис, n = 147	37 094 (35 407–42 962)	33 753 (31 683–34 952)	0,002
Всего, n = 430	29 338 (27 605–33 952)	26 099 (24 804–28 403)	0,005

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов; p — уровень значимости различий контрольной и исследуемой группы.

**Таблица 6.** Приращение эффективности затрат ( $CEA_{incr}$ ) на лечение пациентов контрольной и исследуемой группы, Ме (25–75)

Нозология	Драсходы, руб.	Дэфект, койко-день	( $CEA_{incr}$ )
Плановая хирургия, n = 160	1745	2,4	727,1
Тяжелая сочетанная травма, n = 123	4631	2,9	1596,9
Сепсис, n = 147	3341	3,1	1077,7
Всего, n = 430	3239	3,1	1044,8

**Таблица 7.** Упущенные возможности при применении традиционной нутритивной поддержки (Q),%

Нозология	ДС, руб.	$C_{high}$ руб.	Q, %
Плановая хирургия, n = 160	1745	20 342	7
Тяжелая сочетанная травма, n = 123	4631	24 203	19
Сепсис, n = 147	3341	33 753	9
Всего, n = 430	3239	26 099	12

осложнениями — 1077,7 руб. и в среднем 1044,8 руб.

Из табл. 7 видно, что, применяя оригинальный протокол нутритивной поддержки, можно пролечить больше пациентов после плановых оперативных вмешательств на 7%, с тяжелой сочетанной травмой на 19%, с септическими осложнениями на 9% и на 12% в целом.

С точки зрения клинико-экономического анализа применение оригинального алгоритма нутритивной поддержки является доминантной схемой проведения нутритивной терапии, так как перераспределение средств в рамках выделенного бюджета позволяет пролечить большее количество пациентов.

### Заключение

Фармакоэкономический анализ продемонстрировал, что, используя оригинальный алгоритм нутритивной поддержки, можно добиться значительной экономии бюджетных средств за счет:

- 1) уменьшения длительности пребывания в ХОРИТ;
  - 2) уменьшения сроков респираторной поддержки;
  - 3) снижения частоты осложнений.
- Применение оригинального протокола нутритивной поддержки у пациентов ХОРИТ можно считать экономически обоснованным.

### Литература

1. Лейдерман И.Н. Современная нутритивная поддержка в коррекции комплекса метаболических расстройств при синдроме системного воспалительного ответа у больных в критических состояниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Екатеринбург, 2003. — 23 с.
2. Лейдерман И.Н., Левит А.Л., Левит Д.А., Евреши М.А. Современная нутритивная поддержка в хирургии и интенсивной терапии. Стандартные алгоритмы и протоколы: Руководство для врачей — Екатеринбург, 2010. — 37 с.
3. Cangelosi, M.J., Auerbach H.R., Cohen J.T. A clinical and economic evaluation of enteral nutrition // Current Medical Research and Opinion. — 2011. — Vol. 27. — № 2. — P. 413-422.

4. Lee S.H., Jang J.Y., Kim H.W., Jung M.J., Lee J.G. Effects of Early Enteral Nutrition on Patients After Emergency Gastrointestinal Surgery: A Propensity Score Matching Analysis / Ed. M.L. Foreman // Medicine. — 2014. — № 93 (28). — P. 323.
5. Schlein K.M., Coulter S.P. Best practices for determining resting energy expenditure in critically ill adults // Nutr. Clin. Pract. — 2014. — № 29 (1). — P. 44–55.
6. Heyland D.K. Critical care nutrition support research: lessons learned from recent trials // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2013. — № 16 (2). — P. 176–181.
7. Sun D.-L., Li W.-M., Li S.-M. et al. Impact of nutritional support that does and does not meet guideline standards on clinical outcome in surgical patients at nutritional risk: a prospective cohort study // Nutr. J. — 2015. — № 15. — P. 78.

### Сведения об авторах

**Поляков Игорь Вячеславович** — врач — анестезиолог-реаниматолог отделения хирургической реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова», Уфа  
**Золотухин Константин Николаевич** — к.м.н., заведующий отделением хирургической реанимации интенсивной терапии ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова», Уфа  
**Лейдерман Илья Наумович** — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург  
 E-mail: inl230970@gmail.com

# Частота встречаемости и прогностическая значимость синдрома системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов

Левит А.Л., Петрищев Ю.И.

ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург

Операции на сердце зачастую сопровождаются развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), который связан с развитием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Для ежедневной оценки выраженности ПОН у пациентов после операций на сердце рекомендована в том числе и шкала SOFA. Целью исследования явилась попытка определить частоту встречаемости и прогностическую значимость ССВР и синдрома ПОН в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов и выявить связь между ними. Методом случайной выборки в анализируемую группу вошли 185 из 1500 пациентов, оперированных в 2015 г. в плановом порядке в нашем центре. Полученные данные указывают на то, что у трети пациентов после операций на сердце развивается ССВР, который является предиктором развития тяжелой ПОН. Шкала SOFA может быть использована для оценки тяжести состояния и предсказания развития неблагоприятного исхода у пациентов после операций на сердце. В структуре ПОН после операций на сердце преобладает сердечно-сосудистая, дыхательная и почечная дисфункции, совокупность которых определяет развитие неблагоприятного исхода.

**Ключевые слова:** синдром системной воспалительной реакции, полиорганная недостаточность, SOFA

## Frequency of SIRS and MODS after cardiac surgery

Levit A.L., Petrishchev Y.I.

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg

SIRS often follows cardiac surgery and has connection with MODS. SOFA was recommended to appreciate MODS after cardiac surgery. The purpose of our study was evaluating frequency of SIRS and MODS with its interrelationship after cardiac surgery. After incidental selection we include 185 of 1500 medical records from our cardiac surgery patients, who were operated in 2015. Our data correspond that third our cardiac surgery patients have SIRS which has connection with MODS. SOFA predicts mortality in our cardiac surgery patients. The most important organ dysfunctions were cardiac, respiratory and renal insufficiency.

**Keywords:** SIRS, MODS, SOFA

### Введение

В 1992 г. на согласительной конференции было решено, что двух критериев синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) при наличии инфекции или подозрении на нее достаточно для диагностики сепсиса. Тяжелый сепсис был определен как сепсис, сочетающийся с полиорганной недостаточностью (ПОН). Однако как ССВР, так и синдром ПОН характерны не только для сепсиса, а встречаются и при других критических состояниях [1].

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что операции на сердце сопровождаются развитием ССВР, который оказывает негативное влияние на состояние пациентов [2]. Обсуждение данного вопроса началось в конце прошлого столетия [3]. Анализ ССВР выявил, что пациенты, у которых наблюдалось большее количество критериев данного синдрома, про-

дельвали более тяжелый послеоперационный период [4]. Чаще всего развитие ССВР при операциях на сердце связывают с искусственным кровообращением и ассоциированной с ним цитокинемией [5]. Однако находятся исследователи, которые считают, что не экстракорпоральная циркуляция сама по себе является триггерным механизмом развития ССВР, а имеющаяся еще до операции активация эндотелиоцитов, лимфоцитов и лейкоцитов [6]. Как бы там ни было, большинство авторов связывает ССВР с синдромом ПОН. Для описания синдрома ПОН у кардиохирургических пациентов может быть использована шкала SOFA, исходно предназначенная для оценки тяжести полиорганной недостаточности у пациентов с абдоминальным сепсисом [7]. При проведении сравнения эффективности использования SOFA и кардиохирургической шкалы

EuroSCORE шкала SOFA признана более объективным инструментом для предсказания летальности и продолжительности нахождения кардиохирургических пациентов в ОРИТ [8]. Несмотря на то что некоторые авторы отдают предпочтение шкале CASUS для оценки исхода операции, шкала SOFA рекомендуется для ежедневной оценки выраженности полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце [9, 10].

Таким образом, целью нашего исследования явилась попытка определить частоту встречаемости и прогностическую значимость ССВР и синдрома ПОН в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов и выявить связь между данными синдромами.

### Материал и методы

Методом случайной выборки в анализируемую группу вошли 185 из 1500 пациентов, опери-

рованных в 2015 г. в плановом порядке в нашем центре. Критерием исключения из анализа явилось наличие у пациентов ССВР и/или синдрома ПОН до операции. На основании имеющихся в историях болезни данных была проведена посуточная (с начала и до окончания нахождения в ОРИТ) оценка наличия двух критериев ССВР (изменение в лейкоцитарном звене и терморегуляции) и проведен подсчет баллов по шкале SOFA в те же сутки.

Полученные данные были подвергнуты анализу на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова. Проверка однородности исследованных параметров у умерших и выживших пациентов проводилась с использованием критерия Вилкоксона для независимых выборок. Для оценки прогностической значимости исследованных параметров использовался ROC-анализ (receiver operating characteristic).

Данные в таблицах и в тексте представлены в виде абсолютных значений или медианы (минимум; максимум). AUC — area under curve (площадь под ROC-кривой). Максимальную прогностическую ценность имеют данные при AUC, равной 1, при AUC, равной 0,5, прогностическая ценность рассматриваемых данных отсутствует;  $p$  — значение фактически достигнутого уровня значимости статистической гипотезы; гипотеза рассматривается как значимая при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены истории болезни 98 мужчин и 87 женщин. Возраст пациентов (медиана) составил 63 года (минимум 23; максимум 81). Объем оперативного вмешательства был следующий: реваскуляризация миокарда без искусственного кровообращения — у 7 пациентов, реваскуляризация миокарда с искусственным кровообращением у — 41, реваскуляризация миокарда с одновременной клапанной коррекцией — у 42, клапанная коррекция у — 83, вмешательство на дуге аорты — у 12 пациентов. Осложнений, связанных с техникой операции, анестезии и искусственного кровообращения, отмечено не было. Реанимационная летальность была равна госпитальной и составила 8,6%. Продолжительность нахождения в ОРИТ не различалась у живых 4 (1; 30) и умерших 3,5 (2; 28) пациентов ( $p = 0,835$ ). Использовался критерий Вилкоксона для независимых выборок.

Проведенный посуточный анализ критериев ССВР показал, что

данный синдром на 1-е сутки имел место у 33% пациентов, на 2-е и 3-и сутки после операций на сердце — у 38,1 и 25,4% соответственно. На 9-е сутки ССВР наблюдался у каждого четвертого из продолжавших лечение в ОРИТ пациентов (табл. 1). Тяжесть полиорганной недостаточности по шкале SOFA в 1-е и 2-е сутки составляла 6 баллов (табл. 1, рис. 1).

В структуре синдрома ПОН в 1-е послеоперационные сутки преобладает сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность (рис. 2). Данные органые дисфункции встречались у 67–71,9% пациентов.

В дальнейшем у пациентов, получавших интенсивную терапию в ОРИТ, сохранялась ПОН (рис. 3).

Само по себе наличие ССВР не обладало достаточной чувствительностью для предсказания летального исхода. Однако проведенный ROC-анализ показал связь синдрома, наблюдаемого в 1–4-е сутки, с развитием тяжелой (8 баллов SOFA) полиорганной недостаточности (табл. 2). В то время как наличие у пациентов на 3–5-е и 9–10-е

сутки тяжелой ПОН с высокой чувствительностью и специфичностью могло быть предиктором развития неблагоприятного исхода кардиохирургической операции (табл. 3).

Таким образом, информация о наличии у пациентов критериев ССВР и синдрома ПОН позволяет нам строить прогноз о развитии летального исхода.

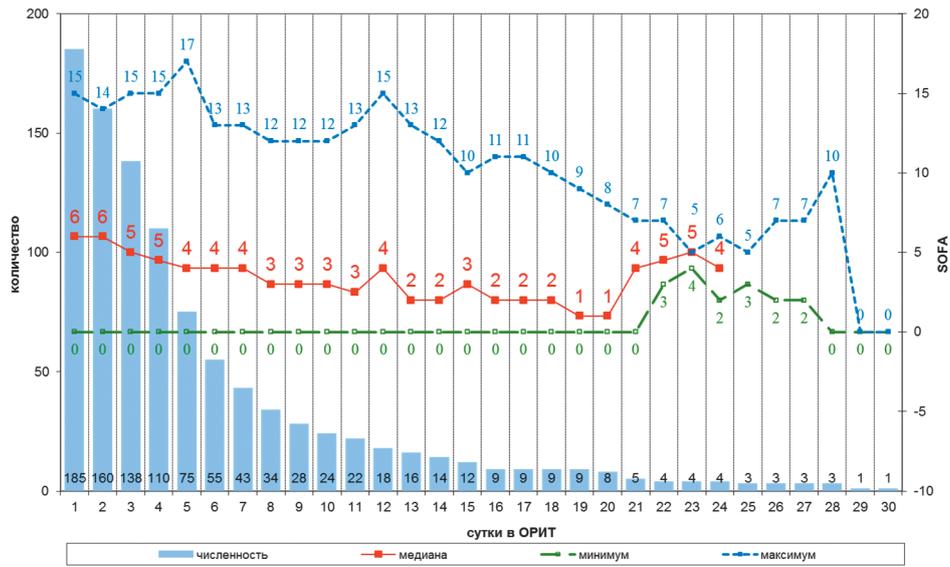
Ни одна из наблюдавшихся органных дисфункций изолированно не являлась предиктором развития летального исхода. Таким образом, пациенты умирали именно от ПОН, а не от недостаточности какого-либо одного органа или системы. Мы попытались оценить, какая из органных дисфункций имела больший вклад в развитии летального исхода. Для чего провели сравнительный анализ структуры и динамики ССВР и синдрома ПОН у выживших и умерших пациентов.

Из 185 умерло 16 человек, 7 мужчин и 9 женщин. Возраст 67,5 года (57; 80). Объем оперативного вмешательства у умерших пациентов составил: реваскуляризация миокарда с искусственным кровообращением — у 1 больного, реваскуля-

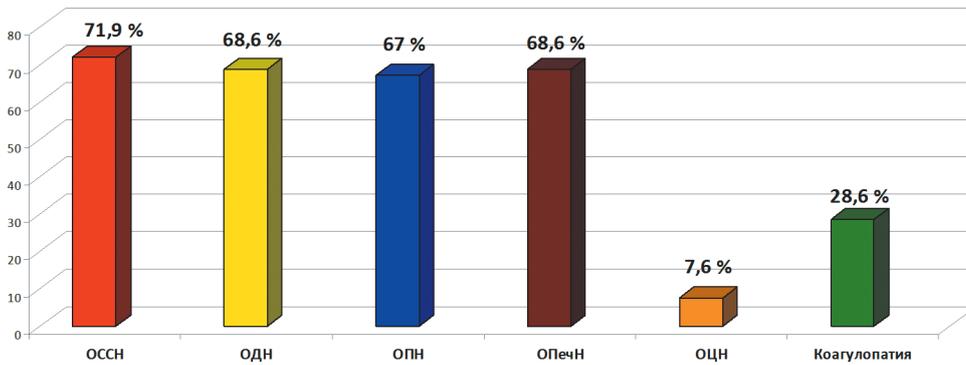
**Таблица 1.** Частота встречаемости ССВР и синдрома ПОН у пациентов после операций на сердце

Сутки в ОРИТ	Всего пациентов	Пациенты с ССВР, %	Балл SOFA, медиана
1-е	185	33	6 (0;15)
2-е	160	38,1	6 (0;14)
3-и	138	25,4	5 (0;15)
4-е	110	13,6	4,5 (0;15)
5-е	75	10,7	4 (0;17)
6-е	55	5,45	4 (0;13)
7-е	43	11,6	4 (0;13)
8-е	34	11,8	3 (0;12)
9-е	28	25	3 (0;12)
10-е	24	12,5	3 (0;12)
11-е	22	18,2	2,5 (0;13)
12-е	18	5,56	4 (0;15)
13-е	16	12,5	2 (0;13)
14-е	14	14,3	2 (0;12)
15-е	12	0	3 (0;10)
16-е	9	0	2 (0;11)
17-е	9	0	2 (0;11)
18-е	9	0	2 (0;10)
19-е	9	0	1 (0;9)
20-е	8	0	1 (0;8)
21-е	5	0	4 (0;7)
22-е	4	0	4,5 (3;7)
23-и	4	0	5 (4;5)
24-е	4	0	4 (2;6)
25-е	3	0	– (3;5)
26-е	3	0	– (2;7)
27-е	3	33,3	– (2;7)
28-е	3	33,3	– (0;10)
29-е	1	0	– (0;0)
30-е	1	0	– (0;0)

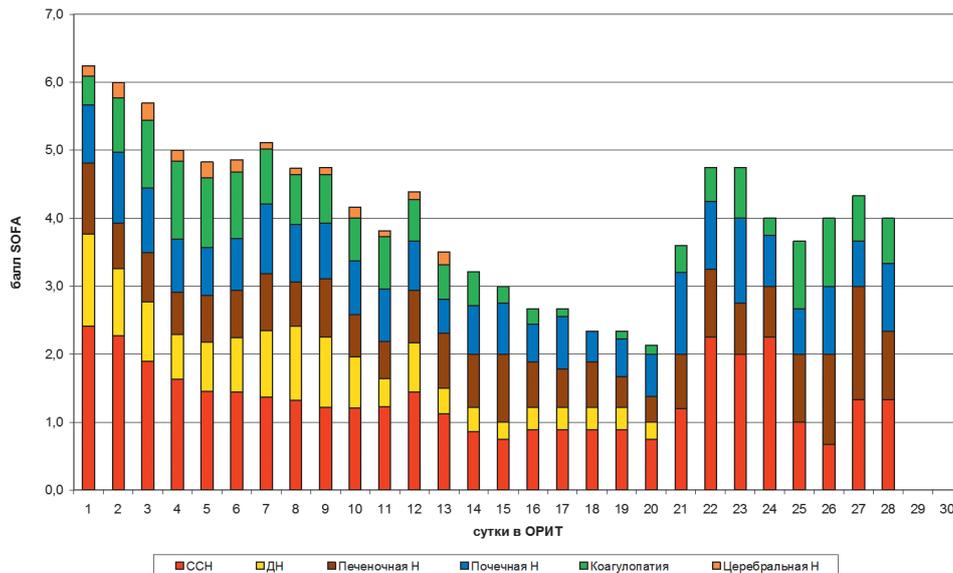
**Рис. 1.** Частота встречаемости синдрома ПОН у пациентов после операций на сердце



**Рис. 2.** Распространенность органных дисфункций в 1-е сутки после операции (в % к общему числу пациентов)



**Рис. 3.** Структура синдрома ПОН у пациентов, находящихся в ОРИТ после операций на сердце



ризация миокарда с одновременной клапанной коррекцией — у 7, клапанная коррекция — у 6, вмешательство на дуге аорты — у 2 пациентов.

Выжило 169 больных, мужчин — 91, женщин — 78. Возраст 63 года (23; 81). Объем оперативного вмешательства был следующим: реваскуляризация миокарда без

искусственного кровообращения — у 7 человек, реваскуляризация миокарда с искусственным кровообращением — у 40, реваскуляризация миокарда с одновременной клапан-

**Таблица 2.** ССВР как предиктор тяжести ПОН

Сутки в ОРИТ	AUC	SOFA	Чувствительность	Специфичность	p
1-е	0,74	8	55,7	79	0,000005
2-е	0,78	7	63,9	76,8	0,0000002
3-и	0,64	8	45,7	82,5	0,036
4-е	0,79	8	66,7	85,3	0,003

Примечание: AUC — area under curve (площадь под ROC-кривой); p — значение фактически достигнутого уровня значимости статистической гипотезы о том, что наличие у пациента ССВР является предиктором развития ПОН.

**Таблица 3.** Балл SOFA как предиктор летального исхода

Сутки в ОРИТ	AUC	SOFA	Чувствительность	Специфичность	p
1-е	0,73	10	43,8	91,7	0,015
2-е	0,72	9	56,3	85,4	0,02
3-и	0,77	9	71,4	85,5	0,008
4-е	0,89	6	100	67,6	0,002
5-е	0,92	7	100	80	0,004
6-е	0,83	9	75	84,3	0,05
7-е	0,86	6	100	69,2	0,03
8-е	0,81	5	100	66,7	0,07
9-е	0,88	9	100	80	0,04
10-е	0,88	5	100	71,4	0,045

Примечание: AUC — area under curve (площадь под ROC-кривой); p — значение фактически достигнутого уровня значимости статистической гипотезы о том, что наличие у пациентов ПОН является предиктором развития неблагоприятного исхода.

**Таблица 4.** Сравнение количества пациентов с ССВР среди выживших и умерших пациентов

Сутки в ОРИТ	Всего пациентов		Пациенты с ССВР, %		p
	выжившие	умершие	выжившие	умершие	
1-е	169	16	31,4	50	0,2
2-е	144	16	34	75	0,007
3-и	124	14	21,8	57	0,027

Примечание: p — значение фактически достигнутого уровня значимости статистической гипотезы о том, что среди невыживших пациентов ССВР встречался чаще, чем среди выживших. Использовался критерий Вилкоксона для независимых выборок.

**Таблица 5.** Сравнение балла SOFA у выживших и умерших пациентов

Сутки в ОРИТ	Всего пациентов		Балл SOFA (ср. знач.)		p
	выжившие	умершие	выжившие	умершие	
1-е	169	16	6,1	8,3	0,002
2-е	144	16	5,7	8,4	0,004
3-и	124	14	5,3	9,4	0,0009
4-е	102	8	4,6	9,8	0,0003
5-е	70	5	4,4	11,4	0,002
6-е	51	4	4,5	9,3	0,03
7-е	39	4	4,6	10	0,02
8-е	30	4	4,3	8,3	0,04
9-е	25	3	4,1	10	0,03
10-е	21	3	3,5	9	0,03

Примечание: p — значение фактически достигнутого уровня значимости статистической гипотезы о том, что у невыживших пациентов балл SOFA был выше, чем у выживших. Использовался критерий Вилкоксона для независимых выборок.

ной коррекцией — у 35, клапанная коррекция — у 77, вмешательство на дуге аорты — у 10 пациентов.

Среди невыживших на 2-е и 3-и сутки наблюдалось большее количество пациентов с ССВР, чем среди выживших (табл. 4).

У невыживших пациентов среднее значение балла по шкале SOFA с 1-х по 10-е сутки было выше, чем у выживших (табл. 5).

В течение 10 суток у умерших пациентов степень декомпенсации органных дисфункций (сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной) была выше, чем у выживших. Отличия в степени декомпенсации печеночной и церебральной дисфункции между выжившими и умершими наблюдались только на 3-и сутки после операции (табл. 6). За все время нахождения

в ОРИТ не было разницы в выраженности коагулопатии между умершими и выжившими пациентами.

### Заключение

Полученные нами данные указывают на то, что у трети пациентов после операций на сердце развивается синдром системной воспалительной реакции. Наличие ССВР

Таблица 6. Сравнение структуры ПОН у выживших и умерших пациентов

Сутки в ОРИТ		1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е	9-е	10-е
Выжившие, чел.		169	144	124	102	70	51	39	30	25	21
Умершие, чел.		16	16	14	8	5	4	4	4	3	3
выжившие		2,36	2,23	1,81	1,51	1,31	1,39	1,18	1	0,92	0,86
умершие		3	2,69	2,71	3,13	3,4	2,25	3,25	3,75	3,67	3,67
ССН	<i>p</i>	0,2	0,1	0,02	0,003	0,003	0,2	0,01	0,004	0,01	0,02
выжившие		1,3	0,9	0,75	0,58	0,61	0,71	0,82	0,93	0,8	0,57
умершие		2	1,69	1,93	1,63	2,2	2	2,5	2,25	3	2
ДН	<i>p</i>	0,03	0,01	0,0001	0,008	0,02	0,08	0,06	0,08	0,02	0,1
выжившие		0,82	1,01	0,88	0,65	0,6	0,65	0,9	0,83	0,76	0,71
умершие		1,25	1,38	1,64	2,38	2,2	2,25	2,25	1	1,33	1,33
ОПН	<i>p</i>	0,02	0,1	0,02	0,00008	0,002	0,005	0,02	0,8	0,3	0,2
выжившие		0,13	0,18	0,19	0,17	0,19	0,16	0,1	0,1	0,08	0,1
умершие		0,44	0,56	0,79	0,13	0,8	0,5	0	0	0,33	0,67
ОЦН	<i>p</i>	0,2	0,08	0,02	1	0,07	0,2	0,7	0,8	0,4	0,4
выжившие		1	0,61	0,65	0,6	0,67	0,69	0,82	0,67	0,88	0,67
умершие		1,44	1,19	1,43	1	1	0,75	1	0,5	0,67	0,33
ОПечН	<i>p</i>	0,09	0,1	0,04	0,1	0,4	0,8	0,7	0,9	0,9	0,9

Примечание: ССН — сердечно-сосудистая недостаточность; ДН — дыхательная недостаточность; ОПН — острая почечная недостаточность; ОЦН — острая церебральная недостаточность; ОПечН — острая печеночная недостаточность; *p* — значение фактически достигнутого уровня значимости статистической гипотезы о том, что у невыживших пациентов степень декомпенсации органных дисфункций (ССН, ДН, ОПН, ОЦН, ОПечН) была выше, чем у выживших. Использовался критерий Вилкоксона для независимых выборок.

является предиктором развития тяжелой полиорганной недостаточности.

Шкала SOFA может быть использована для оценки тяжести состояния и предсказания развития неблагоприятного исхода у пациентов после операций на сердце.

В структуре ПОН после операций на сердце преобладает сердечно-сосудистая, дыхательная и почечная дисфункции, совокупность которых определяет развитие неблагоприятного исхода.

## Литература

1. 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.
2. Raja S.G., Dreyfus G.B. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* — 2005. — Vol. 13. — № 4. — P. 382–395.
3. Taylor K.M. SIRS — the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* — 1996. — Vol. 61. — P. 1607–1608.
4. MacCallum N.S., Finney S.J., Gordon S.E., Quinlan G.J., Evans T.W. Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome improves their utility following cardiac surgery systemic inflammatory response and cardiac surgery // *Chest*. — 2014. — Vol. 145 (6). — P. 1197–1203.
5. Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 9. — P. 365–370.
6. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk // *Helenic. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 52. — P. 493–500.
7. Ceriani R., Mazzoni M., Bortone F. et al. Application of the sequential organ failure assessment score to cardiac surgical patients // *Chest*. — 2003. — Vol. 123. — P. 1229–1239.
8. Patila T., Kukkonen S., Vento A., Pettila V., Suojaranta-Ylien R. Relation of the sequential organ failure assessment score to mortality after cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surgeons.* — 2006. — Vol. 82. — P. 2072–2079.
9. Badreldin A.M., Doerr F., Ismail M.M. et al. Comparison between sequential organ failure assessment score (SOFA) and cardiac surgery score (CASUS) for mortality prediction after cardiac surgery // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2012. — Vol. 60 (1). — P. 35–42.
10. Badreldin A., Elsobky S., Lehmann T. et al. Daily-Mean-SOFA, a new derivative to increase accuracy of mortality prediction in cardiac surgical intensive care units // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2012. — Vol. 60 (1). — P. 43–50.

## Сведения об авторах

**Левит Александр Львович** — д.м.н., профессор, заведующий реанимационно-анестезиологическим отделением ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург  
E-mail: al\_levit@mail.ru

**Петрищев Юрий Иванович** — к.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог реанимационно-анестезиологического отделения ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург

# Реализация процессов биотрансформации продуктов экзогенного и эндогенного происхождения при лечении гнойного перитонита

(обзор литературы)

Петросян Э.А.<sup>1</sup>, Сергиенко В.И.<sup>2</sup>, Рыкунова В.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России», Москва

**Цель обзора** — проанализировать информацию о патогенезе процесса биотрансформации продуктов экзо- и эндогенной природы при гнойном перитоните.

**Основные положения.** Представлена роль микросомальной монооксигеназной системы печени и желудочно-кишечного тракта в реализации процессов биотрансформации продуктов экзо- и эндогенной природы при гнойном перитоните, что позволит оптимизировать диагностику данного контингента больных, предложить новые методы профилактики и лечения.

**Заключение.** Представленный обзор является попыткой обобщения накопленной информации об патогенетических аспектах развития интоксикационного синдрома при гнойном перитоните, который диктует необходимость поиска эффективных методов детоксикации организма.

**Ключевые слова:** перитонит, интоксикация, микросомальная система, лечение

## The implementation process of the biotransformation products of exogenous and endogenous origin at treatment of purulent peritonitis

Petrosyan E.A.<sup>1</sup>, Sergienko V.I.<sup>2</sup>, Rykunova V.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

<sup>2</sup> Scientific-Clinical Center of Physical-Chemical Medicine FMBA Russia, Moscow

**The purpose of the review:** analyze information on the pathogenesis of the process of biotransformation of exogenous and endogenous nature of the products at a purulent peritonitis.

**The main provisions.** Presented role of microsomal monooxygenase system of the liver and the gastrointestinal tract in the implementation processes of biotransformation of exogenous and endogenous nature of the products at a purulent peritonitis, which will optimize the diagnosis of this group of patients, suggest new methods of prevention and treatment.

**Conclusion.** This review is an attempt to summarize the accumulated information on the pathogenetic aspects of intoxication syndrome at a purulent peritonitis, which is dictated by the need to find effective methods of detoxification of the body.

**Keywords:** peritonitis, intoxication, microsomal system, treatment

Общеизвестно, что у больных перитонитом хирургическая агрессия приводит к оксидативному стрессу. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) вызывает значительные структурные нарушения эндоплазматического ретикула гепатоцитов с подавлением активности цитохром Р450-зависимых микросомальных монооксигеназ печени [49]. Возникающее при этом замедление микросомального окисления в печени может сопровождаться кумуляцией лекарственных препаратов [57]. Существенно, что активация процессов ПОЛ влияет не только на течение послеоперационного периода, но и на развитие таких осложнений, как полиорганная недостаточность (ПОН) [55].

В организме существуют два основных детоксицирующих органа — печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В печени защитно-барьерную функцию выполняет микросомальная монооксигеназная система (МОС), основным компонентом которой является цитохром Р450, где происходят процессы окислительной биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных субстратов [2, 14, 17], а также микрофлора ЖКТ, использующая для этих целей гидролитические процессы [34, 42].

Цитохром Р450 печени обладает рядом уникальных свойств: во-первых, способностью катализировать реакции окисления различных по химической структуре соединений; во-вторых, при попадании чу-

жеродных соединений в организм наблюдается индукция МОС печени, заключающаяся в увеличении содержания цитохрома Р450 в печеночных клетках и повышении активности ряда ферментативных реакций; в-третьих, цитохром Р450 представлен большим числом изоформ, индуцируемых различными соединениями [12, 40].

В свою очередь в ЖКТ защитно-барьерную функцию выполняет микросомальная фракция слизистой оболочки тонкой кишки, где присутствуют: цитохром Р450, цитохром b5 и НАДФН-цитохром Р450-редуктазы. Биотрансформация ксенобиотиков в кишечнике протекает с меньшей скоростью, нежели в печени. Необходимо иметь в виду, что в кишеч-

нике ксенобиотики претерпевают метаболические превращения под воздействием ферментов микроорганизмов. К числу таких превращений относятся реакции гидролиза, восстановления и синтеза, протекающие с участием бактериальных эстераз, редуктаз, ацетилтрансфераз, деацетилаз, деметилаз и других энзимов. Между ферментами микроорганизмов и микросомальными энзимами слизистой кишечника существует сложная связь, играющая, по-видимому, важную роль в ходе процессов биотрансформации ксенобиотиков при их пероральном поступлении, препятствуя тем самым проникновению их во внутреннюю среду организма [31].

Представленные данные достаточно убедительно подтверждают предложенная J.L. Meakins и J.S. Marshall [53] гипотеза развития полиорганный недостаточности при перитоните как результата развития синдрома кишечной недостаточности (СКН). Все больше объективных аргументов свидетельствуют о том, что именно СКН является одним из основных источников эндогенной интоксикации (СЭИ) бактериальной и дисметаболической природы [25, 43, 46]. По образному выражению J.L. Meakins, J.S. Marshall [53], содержащее ЖКТ у пациентов с перитонитом длительное время остается фактически «недренируемым интраабдоминальным абсцессом» [26, 53]. Именно это служит основной причиной транслокации кишечной флоры и токсинов в портальное русло, подавления фагоцитарной активности клеток Купфера с последующим поступлением токсинов в системный кровоток [1, 15, 45, 46] и развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [61].

Впервые явление транслокации бактерий было описано F.V. Schweinberg, A.M. Seligman, J. Fine [60], которым удалось показать, что уже на 4–5-е сутки гипоксия, которой подвергаются клетки слизистой оболочки кишечника, вызывает в них дегенеративные изменения и способствует тем самым проникновению кишечной флоры во внутреннюю среду организма. Именно увеличение кишечной проницаемости является пусковым механизмом активного образования окислительных медиаторов, в первую очередь оксида азота и его производных, провоспалительных цитокинов, снижения уровня пристеночного рН и др. [39]. Результатом этих изменений, как правило, является возникновение нарушений в системе микроциркуляции кишечника и ишемия кишечной

стенки [26, 54, 59]. С одной стороны, повышение проницаемости слизистой тонкой кишки можно рассматривать как адаптивный процесс, так как в условиях отсутствия желудочного пищеварения организм компенсирует недостающие субстраты за счет крупномолекулярных структур, но, с другой стороны, это крайне нежелательное явление, так как во внутреннюю среду организма проникает молекулы, обладающие антигенными свойствами, и условно-патогенная микрофлора. Подобное развитие заболевания приводит как к ослаблению детоксикационной функции печени за счет первичного повреждения эндотоксинами гепатоцитов, срыву ее компенсаторных и адаптационных механизмов в результате воздействия биологически активных веществ, так и к снижению детоксикационной функции микрофлоры ЖКТ за счет развития дисбиоза, который способствует увеличению пропорции грамотрицательной микрофлоры и значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксина, представляющего собой липосахаридный комплекс грамотрицательных бактерий [18, 24, 26]. Все это свидетельствует, что ЖКТ при СКН на фоне распространенного перитонита является исходным (первичным) и потенциальным (вторичным) источником мощной эндогенной интоксикации бактериальной и дисметаболической природы, а толстая кишка — «мотором» ПОН [26]. Именно бактериемия и токсинемия при перитоните оказывают наиболее выраженное воздействие на организм, вызывая нарушение функции жизненно важных органов и систем [23]. Последнее нашло подтверждение при исследовании действия перитонеального экссудата на состояние митохондрий печеночных клеток, когда было обнаружено существенное нарушение их структуры и функции в виде полного разобщения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования [33, 48].

Таким образом, в печени и ЖКТ при функционировании микросомальных монооксигеназ из липидотропных ксенобиотиков образуются полярные соединения, имеющие реактивные группы. Эти метаболиты могут быть как менее, так и более токсичными, нежели исходные соединения, но благодаря приобретенным реактивным группам они легко вступают в реакцию конъюгации с образованием нетоксичных продуктов, легко выводимых из организма с мочой, желчью и калом. Следовательно, биотрансформация ксенобиотиков с помо-

щью монооксидаз является лишь первой фазой детоксикации, одним из общих механизмов токсичности, обеспечивающих поддержание гомеостаза при действии химических веществ на организм. Другим общим механизмом биотрансформации, составляющим вторую фазу детоксикации, являются комплексы реакций конъюгации и биохимических систем, осуществляющих защиту организма от поражающего действия супероксидного аниона и других активных форм кислорода, образующихся в качестве побочных продуктов при функционировании микросомальных монооксигеназ [6].

Необходимо отметить, что МОС печени имеет тесные связи с иммунной системой [9, 10, 55, 56]. Одной из них является известная концепция иммунохимического гомеостаза организма [9, 10, 55, 56]. Подтверждением данной концепции служат результаты работы [29], где было установлено, что ингибирование активности МОС печени находится в обратной корреляции с активацией макрофагов при введении различных иммуностимуляторов. Не менее важно, что ингибируя большинство изоформ цитохрома P450, цитокины обеспечивают снижение риска «гипероксидации» при активации иммунной системы и таким образом участвуют в регуляции баланса про- и антиоксидативных процессов [37]. Выявленная при этом интенсивная работа гексозомонофосфатного шунта и усиленная продукция редокс-эквивалентов (НАДФ•Н) является признаком активации биохимизма фагоцитов и гепатоцитов. Именно в условиях избытка НАДФ•Н резко возрастает риск генерации цитохромом P450 активных радикалов кислорода на различных этапах монооксигенирования. Здесь уместно обратить внимание на феномен стресс-индуцированной бактериемии интестинального происхождения [41], развитие которой обусловлено способностью глюкокортикоидов увеличивать проницаемость кишечной стенки. Вследствие этого происходит транслокация в кровоток грамотрицательных микроорганизмов и липополисахаридных компонентов клеточной стенки бактерий [41], являющихся мощными индукторами эмиссии ИЛ-1. Биологический смысл цитокиновой модуляции монооксигенирования в условиях острофазного ответа при активации иммунной системы необходим для обеспечения адекватного ответа новому состоянию уровня липофильных эндобиотиков, участвующих в регуляции вос-

паления и иммунного ответа. Важно подчеркнуть, что наблюдаемые провоспалительные эффекты имеют отчетливый органоселективный характер. В то же время известно, что практически все провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-11, IFN- $\gamma$ ) и факторы роста (TGFP, EGF, PFGF,  $\alpha$ -FGF, KGF) в той или иной степени ингибируют изоформы цитохрома P450 [29, 30], участвующие в биотрансформации глюкокортикоидов [50]. Этот механизм, помимо центральной регуляции, обеспечивает сохранение необходимого уровня ключевых регуляторов воспалительной реакции в условиях иммунного стресса, когда вслед за индуцированной провоспалительными цитокинами массивной эмиссией глюкокортикоидов происходит падение их концентрации в организме [29, 30].

Таким образом, благодаря цитокиновой модуляции процессов монооксигенирования на цитохроме P450 реализуется адаптация механизмов биотрансформации низкомолекулярных ксено- и эндобиотиков в условиях активации иммунной системы. Это обеспечивает, с одной стороны, защиту от последствий возможной неконтролируемой активации потенциально опасной для организма ферментной системы, с другой — сохранение необходимого уровня и неогенез необходимых для адекватного ответа организма низкомолекулярных липофильных сигнальных молекул, обеспечивающих сохранение гомеостаза [5, 29, 30, 35].

Несмотря на технологический прогресс, постоянное расширение фармакологического арсенала препаратов и совершенствование оперативной техники, показатели летальности при перитоните достигают более 40% и не имеют тенденции к снижению [7, 14, 24, 44]. Поэтому одним из возможных направлений эффективного лечения СЭИ является моделирование процессов МОС печени.

А. Conney [47] предложил идею регуляции гомеостаза посредством использования феномена индукции цитохрома P450 печени, участвующего в биотрансформации различных экзо- и эндогенных соединений.

Общезвестно, что все вещества, вызывающие активацию микросомальных ферментов, делятся на индукторы широкого и узкого спектра действия. К индукторам широкого спектра действия относятся фенobarбитал, хлорированные углеводороды и др., обладающие способностью к биотрансформации многочисленных липидорастворимых веществ, увеличивающие со-

держание в микросомальной фракции цитохрома P450 и активность НАДФ•Н-цитохром P450-редуктазы [19], стимулирующих процессы окисления, восстановления и реакции глюкуроноидной конъюгации [29], а к индукторам узкого спектра действия — метилхолантрен и другие полициклические ароматические углеводороды, действие которых характеризуется появлением в эндоплазматическом ретикулуле одной из разновидностей цитохрома P450 (цитохрома P448) [19]. Под влиянием индукторов происходит синтез микросомальных белков-ферментов *de novo* (с самого начала) [3, 19].

Клинически наиболее изученными индукторами МОС печени являются вещества фенобарбиталового типа (фенobarбитал, зиксорин, бензонал, галонал и др.) [13, 22, 27], введение которых сопровождается увеличением содержания цитохромов P450 в микросомах печени и многократным ростом скорости метаболизма различных субстратов. Применение последних может быть использовано для восстановления детоксикационной функции печени при различных заболеваниях, а также ускорения биотрансформации некоторых лекарственных средств, что может приводить к снижению их токсичности или усилению фармакологического действия. Кроме того, индукция веществ фенобарбиталового типа может быть использована для регуляции уровня в организме некоторых эндогенных веществ, таких как стероидные гормоны, глюкокортикоиды, арахидоновая кислота и др.

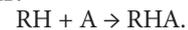
Таким образом, трудно переоценить значение фармакологической регуляции уровня эндогенных сигнальных молекул и процессов биотрансформации ксенобиотиков посредством воздействия на цитохром P450-зависимую МОС печени путем ее активации (ферментативная индукция). Именно исследования взаимосвязи процессов микросомального окисления позволят получить дополнительные сведения, имеющие значение для прогнозирования адаптационных возможностей организма при СЭИ.

Одним из таких направлений является проблема моделирования процессов (каталитических и электрохимических) в печени и ЖКТ, способного создать процессы окисления, не уступающие по своей эффективности и селективности ферментным [8, 54].

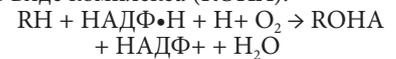
Впервые идея моделирования детоксицирующей функции печени на принципах электрохимического окисления была предложена S.J. Yao и S.K. Wolfson [62],

которым удалось удалить избыток токсических веществ из крови при помощи вживленной или действующей в экстракорпоральном контуре электрохимической ячейке. Одновременно Ю.М. Лопухин и А.И. Арчаков [17] создали электрохимическую модель цитохрома P450, основой которой была детоксикационно-эксcretорная система, состоящая из реактора окислителя и диализатора, которая с одной стороны моделирует детоксикационную функцию печени, а с другой — эксcretорную функцию почек. В ходе использования реактора в реакции окисления (детоксикации) образуются конечные продукты, идентичные тем, что возникают в результате гидроксильных реакций на цитохроме P450 печени. Подобный детоксицирующий цикл осуществляется принципиально двумя биомолекулами — альбумином и цитохромом P450.

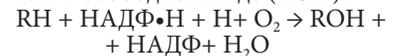
Так, попавшие извне в организм гидрофобные вещества (RH) связываются с альбумином и в виде комплекса (RHA) транспортируются в печень:



На цитохроме P450 происходит окисление RH молекулярным кислородом (O<sub>2</sub>) и гидроксильными ферментными системами (НАДФ•Н и НАДН), которые в виде комплекса (RONA):



или в свободном виде (RON):



поступают в эксcretорные органы и удаляются из организма.

Биологический смысл данной реакции заключается в том, что окисленное соединение лучше растворимо в воде и поэтому может быть легче, чем исходное вещество, вовлечено в метаболические процессы или выведено из организма эксcretорными органами [2, 20]. Несмотря на интерес к методу прямого электрохимического окисления, он не нашел клинического применения [11, 51], так как исследования не касались существа проблемы, а лишь рассматривали принципиальную возможность процесса детоксикации организма [17].

Позже с точки зрения электрохимии в моделировании МОС печени была использована идея непрямого электрохимического окисления крови с помощью переносчика активного кислорода — гипохлорита натрия (NaOCl), образующегося на аноде [28].

Схему непрямого электрохимического окисления условно можно представить следующим образом:

- электрохимическое окисление переносчика кислорода (А) на электроде (АО):  
 $A \rightarrow AO$ ;
- введение переносчика активного кислорода (АО) в организм и освобождение переносчиком (АО) активного кислорода ( $O_{акт}$ ):  
 $AO \rightarrow A + O_{акт}$ ;
- прямое окисление активным кислородом ( $O_{акт}$ ) токсина (RH):  
 $O_{акт} + RH \rightarrow ROH$ ;
- прямое окисление переносчиком активного кислорода (АО) токсина (RH):  
 $AO + RH \rightarrow ROH + A$ .

Для максимально точного моделирования МОС печени переносчик активного кислорода должен иметь окислительно-восстановительный потенциал (А/АО), близкий к обратимому потенциалу кислорода. Подобным характеристикам соответствует гипохлорит натрия, который является неустойчивым соединением.

Гипохлорит натрия в условиях среды при  $pH > 4$  и отсутствии в растворе органических веществ разлагается на  $O_{акт}$  и хлорид натрия (NaCl):



В случае присутствия органических веществ в растворе при  $pH = 7$  гипохлорит натрия окисляет их по реакции гидроксилирования:  
 $RH + NaOCl \rightarrow ROH + NaCl$ .

Гипохлорит натрия имеет небольшую молекулярную массу и малые размеры, которые позволяют ему свободно проходить через клеточные мембраны и окислять токсины. Таким образом, гипохлорит натрия является идеальным переносчиком активного кислорода. Применение метода непрямого электрохимического окисления крови с использованием гипохлорита натрия направлено на окисление токсинов, расположенных как на поверхности ферментных элементов крови, так и в биологических жидкостях, в то время как другие эффективные технологии направлены на снижение экзо- и эндогенной интоксикации преимущественно за счет удаления средних молекул, циркулирующих в плазме [21, 32]. Подобный эффект достигается путем встраивания в гидрофобную молекулу атома кислорода, который создает в ее структуре отрицательно заряженный радикал, вследствие чего молекула переводится из гидрофобного состояния в гидрофильное и тем самым легко элиминируется из организма экскреторными органами [38].

Применение метода непрямого электрохимического окисления

крови с использованием гипохлорита натрия способствует достоверному снижению токсемии, увеличению эластичности эритроцитов, улучшению реологических свойств крови и как следствие ее кислородтранспортной функции и уменьшению вероятности развития интерстициального отека легких [4]. После однократной инфузии гипохлорита натрия фибринолитическая активность возрастает на 30–56%, агрегация тромбоцитов уменьшается на 16–20% и вязкость крови снижается 12–21%, что обеспечивает улучшение микроциркуляции [32].

Таким образом, возможным моделированием МОС печени методом непрямого электрохимического окисления крови с использованием гипохлорита натрия выступает перспективным и патогенетически обоснованным принципом лечения перитонита.

Представленный обзор является попыткой обобщения и анализа накопленной информации об патогенетических аспектах развития перитонита, который диктует необходимость пересмотра общей тактики и поиска новых эффективных методов комплексного лечения.

## Литература

1. Алексеев С.А. Абдоминальный хирургический сепсис. — Минск: Юнипак, 2005. — 256 с.
2. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. — М.: Наука, 1975. — 327 с.
3. Большов В.Н. Индукторы и ингибиторы ферментов метаболизма лекарств // Фармакол. и токсикол. — 1980. — № 3. — С. 373–380.
4. Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А. Место эфферентных методов в протоколе интенсивной терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости // Вестн. интенсивной терапии. — 2005. — № 5. — С. 24–27.
5. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Роль иммунной системы в выборе адаптационной стратегии организма. — Челябинск, 1998. — 70 с.
6. Голиков С.И., Саночки И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 276 с.
7. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдоенко А.Л. Перитонит. — М.: ГЭОТАР-мед, 2002. — 238 с.
8. Журнов Т.Ф., Изотов М.В., Карузина И.И. и др. Моделирование окислительной детоксицирующей функции печени с помощью реакции электрохимического окисления // Вопр. мед. химии. — 1979. — № 2. — С. 218–222.
9. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. — М.: Наука, 1985. — 304 с.
10. Ковалев И.Е., Мусабаев Э.Ю., Ахмедова М.Д. Иммунохимическая функциональная система гомеостаза при инфекционной и неинфекционной патологии. — Ташкент: Навруз, 1994. — С. 196.
11. Комаров Б.Д., Лужников Е.А., Шиманко И.И. Хирургические методы лечения острых отравлений. — М.: Медицина, 1981. — 271 с.
12. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Горохов А.Г. и др. Микросомальное окисление в физиологических и патологических условиях // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 4. — С. 170–180.
13. Кукес В., Ших Е., Сычев Д. Изучение биотрансформации лекарственных средств - путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии // Врач. — 2007. — № 1. — С. 6–8.
14. Курбонов К.М., Даминова Н.М. Печеночная недостаточность при послеоперационном желчном перитоните // Анналы хирургии. — 2007. — № 4. — С. 70–72.
15. Курбонов К.М., Даминова Н.М., Шарипов Х.Ю. Эндотелиальная недостаточность при послеоперационном желчном перитоните // Анналы хирургии. — 2008. — № 3. — С. 66–69.
16. Курбонов К.М., Махмадов Ф.И., Даминова Н.М. Перспективы применения миниинвазивной технологии в диагностике и лечении послеоперационного желчного перитонита // Клиническая нефрология. — 2012. — № 1. — С. 36–41.
17. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. — М.: Медицина, 1989. — 352 с.
18. Мартов Ю.Б., Подолинский С.Г., Кирковский В.В., Щастый А.Т. Распространенный перитонит. Основы комплексного лечения. — М.: Изд-во «Триада-Х», 1998. — 144 с.
19. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. Особенности цитохром Р450-зависимого гидроксилирования в ткани печени больных с гепатобилиарной патологией // Клини. лаб. диагностика. — 1994. — № 1. — С. 25–27.
20. Метелица Д.И. Активация кислорода ферментными системами. — М., 1982. — 255 с.
21. Неймарк М.И., Елизаров А.Ю., Райкин И.Д. Эфферентная терапия в комплексном лечении различного гнойного перитонита // Анестезиол. и реаниматол. — 1996. — № 3. — С. 73–74.
22. Новожеева Т.П., Смагина М.И., Черевко Н.А., Фатеева С.Н. Бензобарбитал и фторбензобарбитал —

- индукторы фенобарбиталового типа монооксигеназной системы печени // Бюлл. сибирской медицины. — 2011. — № 5. — С.79–81.
23. Петухов В.А., Сан Д.А., Мионов А.В. Эндотоксинавая агрессия и дисфункция эндотелия при синдроме кишечной недостаточности в экстренной хирургии органов брюшной полости: причинно-следственные связи // Анналы хирургии. — 2006. — № 5. — С. 27–33.
  24. Савельев В.С., Лубянский В.Г., Петухов В.А. Дисметаболические последствия синдрома кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии // Анналы хирургии. — 2005. — № 6. — С. 39–42.
  25. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. — 2005. — № 4. — С. 30–37.
  26. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксинавая агрессия. — М., 2012. — 326 с.
  27. Саратиков А.С., Новожеева Т.П., Балибаев А.А., Ахмеджанов Р.Р. Индукторы фенобарбиталового типа // Хим. фарм. журнал. — 1995. — № 3. — С. 3–13.
  28. Сергиенко В.И., Васильев Ю.Б., Гринберг В.Д., Мартынов А.К. Удаление токсинов из организма с помощью электрохимического окисления // Вопр. мед. химии. — 1991. — № 2. — С. 74–78.
  29. Сибиряк С.В., Сергеева С.А., Крыжановский С.А., Красилова И.Л. Динамика изменений макрофагальной активности, метаболической активности печени и уровня кортизола в сыворотке на фоне введения бактериальных иммуностимуляторов // Бюлл. экспер. биол. мед. — 1996. — № 2. — С. 177–180.
  30. Сибиряк С.В. Цитокины как регуляторы цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты // Цитокины и воспаление. — 2003. — № 2. — С. 12–21.
  31. Тутельян В.А., Кравченко Л.В. Микотоксины (медицинские и биологические аспекты) — М.: Медицина, 2002. — 608 с.
  32. Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация (Окисление крови и плазмы в лечении хирургического эндотоксикоза). — М.: Медицина, 2004. — 143 с.
  33. Хакимов Э.Э., Аширметов А.Х., Краковский М.Э. Состояние микросомальной окислительной системы печени крыс при остром каловом перитоните // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 3. — С. 52–54.
  34. Хрупкин В.И., Алексеев С.А. Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса // Вестник хирургии. — 2004. — № 2. — С. 46–49.
  35. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. — Екатеринбург: УроРАН, 2002. — 258 с.
  36. Шапов В.И. Проблема переливания группной крови // Новый хирургический архив. — 1936. — № 3–4. — С. 581.
  37. Щербаков В.М., Тихонов А.В. Изоформы цитохрома P450 печени человека. — М.: АО «Биохимические технологии», 1995. — С. 18–23.
  38. Эвентов В.Л., Андрианова М.Ю., Богорад И.В. Использование электролизного гипохлорита натрия в клинической практике для детоксикации и дезинфекции // Вестник интенсивной терапии. — 1998. — № 2. — С. 43–46.
  39. Alican I., Kubes P. A critical role nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 270. — P. 225–227.
  40. Barclay T., Peters I., Sewer M. et al. Modulation of cytochrome P450 gene expression in endotoxine mice is tissue specific and peroxisome proliferators receptor A dependent // J. Pharm. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 290. — P. 1250–1257.
  41. Berg R.D. Bacterial translocation from the intestines // Jikken Dobutsu. — 1985. — Vol. 34. — № 1. — P. 1–16.
  42. Berger D., Buttenschoen K. Management of abdominal sepsis // Langenbecks Arch. Surg. — 1998. — Vol. 383. — № 1. — P. 35–43.
  43. Bounous G. The intestinal factor in MOF and shock // Surgery. — 1990. — Vol. 107. — № 1. — P. 118–119.
  44. Bruce R. Albumin infusion for spontaneous bacterial peritonitis // A. Lancet. — 1999. — Vol. 354. — P. 1838–1839.
  45. Burch P.T., Scott M.J., Wortz G.N. et al. Mortality in murine peritonitis correlates with increased Escherichia coli adherence to the intestinal mucosa // Am. Surg. — 2004. — № 4. — P. 333–341.
  46. Castancio A.M., Bounous G., Balzola F. The role of the intestine in pathogenesis of MOF // Riv. Ital. Nutr. Parenteral enterale. — 1990. — Vol. 8. — № 1. — P. 1–5.
  47. Conney A.H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction // Pharmacol. Rev. — 1967. — Vol. 19. — P. 317–366.
  48. Garisson R.N., Roteliff D.R., Fry D.E. Hepatocellular function and nutrient blood flow in experimental peritonitis // Surgery. — 1982. — Vol. 92. — № 4. — P. 713–719.
  49. Harbrecht B., Frye R., Zenati M. Cytochrome P450 activity is differentially altered in severely // Care Med. — 2005. — Vol. 33. — № 3. — P. 541–546.
  50. Hermann M., Scholmerich J., Straub R. Influence of Cytokines and Growth Factors on Distinct Steroidogenic Enzymes in Vitro: A Short Tabular Data Collection // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 966. — P. 166–186.
  51. Keller G.W., West M.A., Cerra F.B., Simmons R.L. Multiple systems organ failure: modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin activated Kupffer cells // Ann. Surg. — 1985. — Vol. 201. — № 1. — P. 87–95.
  52. Kong S.E., Blennerhassett L.R., Heel K.A., McCauley R.D., Hall J.C. Ischaemia-reperfusion injury to the intestine // Australian and New Zealand J. Surg. — 1998. — Vol. 68. — № 8. — P. 554–561.
  53. Meakins J.L., Marshall J.S. The gastrointestinal tract: the «motor» OF MSOF // Arch. Surg. — 1986. — Vol. 121. — № 2. — P. 197–201.
  54. Mitchel P. Chemiosmotic coupling and energy transduction. — Bodmin, Cornwall, England: Glynn Research, 1968. — 456 p.
  55. Motoyama T., Okamoto K., Kukita I. et al. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31. — № 4. — P. 1048–1052.
  56. Morgan E., Ullrich V., Daiber A. et al. Cytochromes P450 and Flavin monooxygenases targets and sources of nitric oxide // Drug Metab. Dispos. — 2001. — Vol. 29. — P. 1366–1376.
  57. Murrau M., Petrovic N. Cytochromes P450: decision-making tools for personalized therapeutics // Curr. Opin. Mol. Ther. — 2006. — № 8 (6). — P. 480–486.
  58. Nebert D.W., Nelson D.R., Feyereisen R. Evolution of the cytochrome P450 genes // Xenobiotica. — 1989. — Vol. 19. — № 10. — P. 1149–1160.
  59. Pastores S.M., Katz D.P., Kvetan V. Splanchnic ischemia and gut mucosa injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91. — P. 1697–1710.
  60. Schweinberg F.B., Seligman A.M., Fine J. Transmural migration of intestinal bacteria // N. Engl. J. Med. — 1950. — Vol. 242. — P. 747–751.
  61. Sun H.B., Yokota H. Reduction of cytokine-induced expression and activity of MMP-1 and MMP-13 by mechanical strain in MH-7A rheumatoid synovial cells // Matrix Biol. — 2002. — Vol. 21. — № 3. — P. 263–270.
  62. Yao S., Wollson S. Патент США №3878564 or 22.04.1975.

---

**Сведения об авторах**

**Петросян Эдуард Арутюнович** — д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар  
E-mail: superego\_ksmu@mail.ru

**Сергиенко Валерий Иванович** — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России», Москва

**Рыкунова Валентина Евгеньевна** — к.м.н., ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар

---

---

———— \* ————

